

## Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda patent duktus arteriozus sıklığı ve klinik sonuçlara etkisi: üçüncü düzey bir merkezin verileri

The incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in very low birth weight infants and its impact on clinical outcomes: data from a third level center

Ufuk ÇAKIR<sup>1</sup> , Cüneyt TAYMAN<sup>1</sup> , Buse Özer BEKMEZ<sup>1</sup> , Mehmet BÜYÜKTİRYAKI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, ANKARA

### Öz.

**Amaç:** Patent duktus arteriozus (PDA) sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Patent duktus arteriozus sıklığı, <1000 gr bebeklerde; %40-55, <1500 gr bebeklerde: %30 olarak belirtilmektedir. Patent duktus arteriozus, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK) ve uzun dönem olumsuz nörolojik sonuçlar ile ilişkili olup, 3 farklı tedavi yaklaşımı (konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri, cerrahi tedavi) vardır. Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematüre bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA'nın sıklığının belirlenmesi ve bu bebeklerde demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamızda Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında ünitemizde izlenen, gebelik yaşı <30 hafta olan ÇDDA bebeklerin tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen bebekler patent duktus arteriozus olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak, demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı. Major konjenital anomalisi olanlar ve ilk ekokardiyografik değerlendirme öncesi kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Toplam 602 ÇDDA bebeğin dahil edildiği çalışmamızda, 257 bebekte (%42,7) hemodinamik anlamlı PDA (hsPDA) saptandı ve 11 bebeğe (%1,8) PDA ligasyonu uygulandı. Patent duktus arteriozusu olanlarda gebelik yaşı ve doğum ağırlığı anlamlı olarak düşük; RDS, geç neonatal sepsis, ROP, İVK (evre ≥3), orta-ağır BPD oranları anlamlı olarak yüksek; invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile ek oksijen gereksinim süresi, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (p< 0,05).

**Sonuç:** Çalışmamızda ÇDDA'lı bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA oranı %42,7 olarak bulundu. Üniteler arasında farklı klinik yaklaşımlardan dolayı hsPDA oranları değişmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodinamik, Patent duktus arteriozus, Prematüre, Düşük doğum ağırlığı, Morbidite.

### Abstract

**Background:** Bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP), intraventricular hemorrhage (IVH) and long term negative neurodevelopmental outcomes. are associated with PDA. The aim of this study was to determine the frequency of hemodynamically significant (hs) PDA and the demographic and clinical characteristics of very low birth weight (VLBW) premature infants.

**Material and Methods:** We retrospectively evaluated the medical records of VLBW preterm infants with a gestational age <30 weeks between January 2013 and December 2016. Infants with major congenital anomalies and those who were death before the first echocardiographic evaluation were excluded from the study. Eligible infants were divided into two groups, including group I: with hsPDA and group II: without hsPDA. Demographic and clinical characteristics of infants were recorded and compared between the groups.

**Results:** A total of 602 VLBW infants were included. 257 (42.7%) infants had hsPDA, and 11 (1.8%) infants with hsPDA had PDA ligation due to being unresponsive to medical treatment. Gestational age and birth weight were significantly lower in infants with hsPDA. RDS, late neonatal sepsis, ROP, IVH (grade ≥3), moderate-severe BPD rates were significantly higher; invasive and non-invasive respiratory support, duration of additional oxygen requirement, time to complete enteral feeding, and duration of hospital stay were significantly longer in infants with hs PDA (p <0.05).

**Conclusion:** In our study, the rate of hsPDA was found to be 42.7% in VLBW infants. The rates of hsPDA can vary due to different clinical approaches among the units. Although, it is clearly associated with long and short-term morbidities, proper interventions in time should be aimed at minimizing morbidities.

**Keywords:** Hemodynamic, Patent ductus arteriosus, premature, Low birth weight, Morbidity.

### Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ufuk Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, Altındağ, ANKARA

Tel: +90 312 306 5270

Fax: +90 312 3065280

E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 15.08.2018

Kabul tarihi / Accepted: 25.10.2018

## Giriş

Patent duktus arteriozus (PDA), respiratuvar distres sendromu (RDS), pulmoner kanama, uzamış ventilasyon destek süresi, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), renal disfonksiyon, hipotansiyon, kalp yetmezliği, nekrotizan enterokolit (NEK), periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsy ve mortalite ile ilişkili önemli bir klinik problemdir (1-5). Fizyolojik olarak, hemen hemen tüm bebeklerde doğumdan sonra 24-48 saat içinde fonksiyonel kapanma ve ilk haftada anatomik kapanma gerçekleşir (1). Patent duktus arteriozus sıklığı gebelik haftasıyla (GH) ters orantılıdır ve bundan dolayı prematürelere daha sık olarak saptanmaktadır (6). Term bebeklerde PDA insidansı 1000 canlı doğumda 57 iken, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA; <1500g) prematürelere %33 ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA; <1000g) prematürelere ise %65 oranında görülmektedir (1-3,6). Gebelik haftalarına göre PDA sıklığı 24-25 hafta arasında %78, 26-29 hafta arasında %40-45, 32-33 hafta arasında %17 olarak belirtilmiştir (2). Prematüre bebeklerde PDA'nın kendiliğinden kapanma oranının %40-67 arasında olduğu bildirilmektedir (2). Hemodinamik anlamlı PDA (haPDA) tedavisinde non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar [siklooksijenaz inhibitörleri (COX); indometazin ve ibuprofen] yaygın olarak kullanılmaktadır. Medikal tedavi ile duktal kapanma oranları %70-85 olarak değişmektedir (6). Bu medikal tedavilerin NEK, böbrek yetmezliği gastrointestinal kanama ve perforasyon gibi istenmeyen yan etkileri olabilir (2). Son yıllarda COX inhibitörlerinin yan etkilerinden dolayı parasetamol haPDA'nın kapatılması için alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (6). Medikal tedavilerin başarısız olduğu durumlarda PDA tedavisinde cerrahi olarak ligasyon da yapılmaktadır (2,6). Günümüzde prematürelere PDA'nın tedavi edilip edilmemesi ve tedavinin zamanlaması konusundaki tartışmalar devam etmektedir (1).

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde haPDA'nın sıklığının, haPDA'sı olan ve olmayan prematürelere arasındaki demografik ve klinik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

### Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

#### Hastalar

Çalışmamıza 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2016 arası üçüncü düzey Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan <1500 g prematüre bebekler dahil edildi. Major konjenital anomalisi olanlar ve ilk ekokardiyografik (EKO) değerlendirme öncesi kaybedilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar haPDA'sı olan (medikal ya da cerrahi ligasyon yapılan) ve haPDA'sı olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma için yerel etik komiteden onay alındı. Çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna

(www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir. Yazarlar, araştırmada etik ilkeleri kabul edip, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını beyan eder. Klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan retrospektif çalışma onayı alınmıştır. Çalışma retrospektif olduğundan çalışmaya katılmış kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam alınamamıştır.

### Çalışma protokolü

Hastalara ait veriler tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile elde edildi. Ünitimizde ÇDDA'lı prematüre bebeklere, postnatal 3. ile 5. gün arasında, transtorasik EKO çocuk kardiyoji uzmanı tarafından yapılmaktadır. Ünite politikamız gereği haPDA'sı olan hastalara ilk tercih olarak oral ibuprofen, siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanılmasında kontrendikasyon varsa parasetamol tedavisi verilmektedir. Üç kür medikal tedaviye rağmen haPDA olan hastalara cerrahi ligasyon yapılmaktadır.

Gebelik yaşı, doğum ağırlığı (DA), 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, RDS (sürfaktan ihtiyacı) (7), erken neonatal sepsis (ENS; postnatal ilk 3 günde olan sepsis), geç neonatal sepsis (GNS; 4. ve sonraki günlerde olan kanıtlanmış veya klinik sepsis) (8), günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün), invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile oksijen destek süresi, BPD (orta/ağır) (9), lazer tedavisi gerektiren ROP (10), İVK (evre ≥3) (11), NEK (evre ≥2) (12), tam enteral beslenmeye geçiş günü, hastanede yatış süresi ve mortalite gibi demografik ve klinik özellikler kayıt edildi.

### Medikal ve cerrahi tedavi uygulaması

İbuprofen kürü oral yol ile 10 mg/kg ilk doz, 5 mg/kg ardışık iki doz (toplam 3 gün) şeklinde verildi (13-15). Siklooksijenaz inhibitörlerinin kontrendikasyonu [kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis, aktif kanama (özellikle intrakranial ya da gastrointestinal), trombositopeni (<50.000/mm<sup>3</sup>) veya koagülasyon bozukluğu, şüpheli ya da kesin NEK, renal yetmezlik (idrar çıkışı <0,6 ml/kg/saat, kreatinin >1,6 mg/dl)] varsa parasetamol verildi. Parasetamol kürü 60 mg/kg/gün, günlük 4 eşit dozda ardışık 3 gün intravenöz olarak verildi (15). Üç kür medikal tedaviye rağmen haPDA olan hastalara cerrahi ligasyon uzman kardiyovasküler cerrah tarafından hasta başı yapıldı.

### İstatistiksel analiz

Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak sayısallaştırıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. P <0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ<sup>2</sup> testi veya Fisher exact testi uygulandı.

## Bulgular

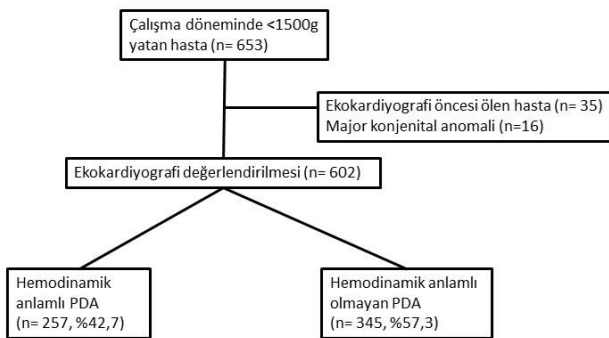
Çalışmamızda 653 ÇDDA'lı prematüre bebek değerlendirildi. İlk EKO yapılmadan kaybedilen 35 ve majör konjenital anomalisi olan 16 prematüre bebek çalışma dışı bırakıldı. Toplam 602 ÇDDA prematüre bebeğin (GH: 28,1±1,2 hafta, DA: 1066±227 g) verileri değerlendirildi (Şekil 1). Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere haPDA %42,7 (257/602) ve PDA ligasyonu %1,8 (11/602); aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelere ise haPDA %50,6 (129/257) olarak bulundu. Hemodinamik anlamlı PDA da ortalama 1. kür medikal tedavinin 4,3±3,1 günde verildiği tespit edildi. Birinci kürde PDA kapanma oranı %75 (medikal tedavi seçeneği; ibuprofen %65,8, parasetamol %34,2), 2.kürde PDA kapanma oranı %51,4 (medikal tedavi seçeneği; ibuprofen %75, parasetamol %25) ve 3.kürde PDA kapanma oranı %66 (medikal tedavi seçeneği; ibuprofen %57,6, parasetamol %42,4) olarak tespit edildi.

Hemodinamik anlamlı PDA grubuna ortalama 2,1 ±0,7 (ortalama ± standart sapma) kür medikal tedavi verildiği bulundu.

Hemodinamik anlamlı PDA olan grupta GH (27,7 ± 1,1 hafta), DA (1031 ± 224 g) istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla; p<0,001, p=0,02) bulundu. Hemodinamik anlamlı PDA olan grupta RDS, GNS, ROP, İVK (evre ≥3), orta-ağır BPD oranları anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,05). Hemodinamik anlamlı PDA grubunda invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile oksijen desteği ve hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu, tam enteral beslenmeye geçiş zamanının daha geç olduğu bulundu (p<0,05). Cinsiyet, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları, antenatal steroid, ENS, günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün), NEK (evre ≥2) ve mortalite oranları açısından haPDA olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Demografik ve Klinik Özellikler

	Hemodinamik anlamlı olmayan PDA (n=345)	Hemodinamik anlamlı PDA (n=257)	p
Gebelik haftası, hafta*	28,2±1,2	27,7±1,1	<0,001
Doğum ağırlığı, gr*	1073±230	1031±224	0,02
Erkek, n (%)	204 (59)	126 (49)	0,25
1. dakika Apgar skoru, ortanca†	5 (1-7)	5 (1-7)	0,06
5. dakika Apgar skoru, †	8 (2-9)	7 (3-9)	0,09
Antenatal steroid, n (%)	196 (56,8)	140 (54,5)	0,42
RDS, n (%)	202 (58)	205 (79,7)	<0,001
ENS, n (%)	75 (21,7)	46 (17,9)	0,60
Kanıtlanmış GNS, n (%)	83 (23,6)	83 (33,1)	0,01
Günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün)*	23,1 ± 6,7	21,4 ± 6,8	0,242
MV süresi, gün*	2,6±6,4	6,5±10,5	<0,001
NSD süresi, gün*	6,2±7,7	11,2±10,9	<0,001
Oksijen desteği süresi, gün*	11,4±12,9	15,6±13,7	<0,001
Orta- Ağır BPD, n (%)	37 (10,7)	46 (17,9)	0,003
ROP, n (%)	51 (14,7)	62 (24,1)	<0,001
İVK, Evre ≥3, n (%)	26 (7,5)	39 (15,1)	0,003
NEK, Evre ≥2, n (%)	8 (2,3)	6 (2,3)	0,85
Tam enteral beslenme günü, gün*	15,4±6,9	17,3±6,7	<0,001
Hastanede yatış süresi, gün, †	51,7±29,1	62,4±33,3	<0,001
Mortalite, n (%)	61 (17,6)	41 (15,9)	0,532



PDA; patent duktus arteriozus

**Şekil 1.** Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere hemodinamik anlamlı olan ve olmayan PDA hastaları

## Tartışma

Term bebeklerin yarısı kadarında fonksiyonel hemodinamik kapanma, duktusun kasılmasıyla doğumdan sonra ilk 24 saati içinde olurken, %90'ında ilk 48 saatte, hemen tamamındaysa 72 saat içinde tamamlanır. Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır. Patent duktus arteriozus sıklığı, GH ve DA ile ters orantılıdır (6,16). Çalışmamızda da haPDA grubunda daha düşük GH ve DA bulunmuş olup bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızda ÇDDA prematüre bebeklerde haPDA oranı %42,7 ve ADDA prematürelere ise %50,6 olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda ÇDDA pre-

matürelde haPDA oranını %33-65, ADDA'larda %34-79 arasında değişen oranlarda verilmektedir (1,2,17). Bizim sonuçlarımızda da bu oranlara benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Bu bebeklerin daha düşük GH ile DA ve PDA'nın yapmış olduğu mezenterik iskemi nedeniyle beslenme problemlerini beraberinde getirmekte olup, tam enteral geçiş gününü geciktirmektedir (18,19). Bu sebeplere bağlı olarak, çalışmamızda da düşük GH ve DA olan haPDA grubunda tam enteral beslenmeye geçiş süresi daha uzun bulunmuştur. Antenatal steroid almamış ve RDS nedeniyle surfaktan alan bebeklerde PDA kapanma oranları daha düşük olduğu belirtilmiştir (20). Sonuçlarımızda RDS, haPDA grubunda yüksek olup antenatal steroid açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Respiratuvar distres sendromu haPDA grubunda, düşük GH nedeniyle yüksek olması beklenen bir sonuçtur. Antenatal steroid gruplar arasında fark olmaması, antenatal uygulanma saatiyle ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızın retrospektif olmasında dolayı tam antenatal steroid uygulanma saati saptanamamıştır.

Sepsis, PDA'nın kapanmasını geciktirmesi yanında, medikal tedaviye verilen yanıtı da azaltmaktadır (17,21,22). Bizim sonuçlarımız da GNS, haPDA grubunda yüksek olup PDA'nın kapanmasını olumsuz etkilediği gerçeğini göstermektedir. Erken neonatal sepsiste gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu durumda ENS, GNS kadar PDA'yı etkilememesinin nedeni hastanın sepsis sırasında kliniğinin ağırlığı veya etkene bağlı sitokinemi ağırlığı ile ilişkili olabilir. Patent duktus arteriozusun hemodinamiyi bozması sonucunda, önemli prematüre morbiditeleri olan NEK, İVK ve BPD riskini artırdığı bilinmektedir (1). Bizim bulgularımızda İVK ve orta/ağır BPD haPDA grubunda yüksek olup, PDA'nın bu olumsuz morbiditelerinin sıklığını artırdığını desteklemektedir. Çalışmamızda NEK ile PDA arasında ilişki tespit edilmemiştir. Bu sonuç, PDA'nın istenmeyen sonucundan ziyade verilen medikal tedavilerin (parasetamol) gastrointestinal sistem üzerine daha az olumsuz etkilerinden dolayı olabilir (6). Bir diğer PDA ilişkili olan morbidite ROP, haPDA grubunda yüksek bulunmuştur (2). Hemodinamik anlamlı PDA grubundaki düşük GH ve DA yanında uzamış olan solunum ve oksijen desteği ROP riskini artırmaktadır (10,17,23-26). Sonuçlarımız literatür verileri ile tutarlılık göstermektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre PDA, BPD riskini artırmakta ve sonuçta solunum desteği (invaziv ve non invaziv solunum ile oksijen desteği) süresi uzamakta, hastane yatış süresini uzatmaktadır (1,2,17). Patent duktus arteriozus mortalite riskini artırmaktadır (2,25). Hatta PDA büyüklüğü orta ya da geniş olan prematürelde mortalitenin PDA'sı olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (18,25). Bizim çalışmamızda gruplar arasında mortalite açısından farklılık saptanamamıştır. Bu sonuç muhtemel PDA'sı olup ilk EKO yapılmadan önce ölen bebeklerin çalışmaya alınamamasından kaynaklanabilir. Zenci ve erkek bebekler kızlara ve diğer ırklara göre PDA açısından daha kötü sonuçlara sahip

olduğu gösterilmiştir (1). Çalışmamızda 1.ve 5. dakika Apgar skoru ile cinsiyet açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Patent duktus arteriozus medikal tedavi ile kapanma oranlarımız %51,4-%73,5 arasında değişmektedir. Medikal kapanma oranları literatürde %50-80 arasında verilmektedir (2,27). Sonuçlardaki bu farklar kullanılan medikal tedavinin farklılığı (indometazin, ibuprofen ve/veya parasetamol) ile farklı uygulama yolu (intravenöz veya oral) ve şemalarından (3 veya 7 gün) kaynaklı olabilir. Solunum desteği devam eden ve EKO'da haPDA'sı olan, medikal tedavi yetersizliğinde veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon düşünülmektedir (17). Doğum haftası <28 olanlarda konservatif yaklaşım tercih edilse de bazen yenidoğan döneminde ligasyon uygulanması gerekebilmektedir. Gebelik haftası 24-25 haftalık bebeklerin %80'i, 26-27 haftalık bebeklerin %56'sı, 28-29 haftalık bebeklerin ise %14'ünde cerrahi ligasyon gerekmektedir (17). Çalışmamızda ortalama GH;  $28,1 \pm 1,2$  hafta olup ligasyon oranımız %1,8 olarak tespit edildi. Literatüre göre düşük olan bu oranın sebebi sıklıkla 2 kür medikal tedaviye yanıtızsızlık sonrası ligasyon tercih edilirken, bizim ünite protokolümüz gereği 3. kür tedavi sonrası yanıtızsız hastalarda ligasyon tercih edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak cerrahi ligasyonun nörogelişimsel sonuçları düzeltmemekte, BPD ve şiddetli ROP'u azaltmamaktadır (1,2,4). Üçüncü bir kür daha medikal tedavi ligasyon ihtiyacını ve cerrahi ligasyon ilişkili morbiditelerin de (hipotansiyon, inotrop destek ihtiyacı, vokal kord paralizi, BPD) görülme sıklığını azaltmaya yardımcı olabilir.

Gebelik haftası ve DA ile ters orantılı olan PDA, çalışmamız neticesinde literatürle uyumlu bir şekilde haPDA grubunda GH ile DA daha düşük ve prematüre morbiditeleri daha yüksek bulunmuştur. Yenidoğan döneminde ise haPDA'nın kapatılma ihtiyacı olup olmadığı konusunda belirsizlik bulunmaktadır ve giderek tedaviye daha toleranslı yaklaşıma eğilimi vardır.

## Kaynaklar

1. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care* 2017; 17(1): 10-18.
2. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr* 2015; 82(1): 53-60.
3. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125(5): 1020-30.
4. Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J Clin Neonatol* 2014; 3(2): 67-75.
5. Halil H, Tayman C, Cakır U, Buyuktyraki M, Serkant U, Oğuz SS. Serum Endocan Level as a Predictive Marker for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2017; 34(13): 1312-1317.
6. Oncel MY, Erdevre O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr* 2016; 5(1): 75-81.
7. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016; 138(1).

- pii: e20153985.
8. Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Lavadores-May AI, Girón-Carrillo JL, Cedillo-Rivera R, Velazquez JR. Cytokine profile as diagnostic and prognostic factor in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 1-7.
  9. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003; 23(6): 451-6.
  10. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7): 991-999.
  11. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92(4): 529-34.
  12. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decision based upon clinical staging. *An Surg* 1978; 187(1): 1-7.
  13. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol* 2010; 27(5): 425-9.
  14. Linder N, Bello R, Hernandez A, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *Am J Perinatol* 2010; 2(5): 399-404.
  15. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, Canpolat FE, Dilmen U. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2014; 164(3): 510-4.e1.
  16. Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). Wolters Kluwer- Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, ABD, 8. baskı, 2013, pp.722- 745.
  17. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016.
  18. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
  19. Vick GW, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr* 1982; 101(2): 264-8.
  20. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98(1): 123-6.
  21. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD000174.
  22. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, Solimano A, Vincer M, Wright LL: Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1966-72.
  23. Sun Y, Hellström A, Smith Lois E.H. Retinopathy of prematurity. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine- Diseases of the Fetus and Newborn, 10th ed. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Saunders Elsevier, 2015: 1767-74.
  24. Halil H, Buyuktiryaki M, Atay FY, Yekta Oncel M, Uras N. Reopening of the ductus arteriosus in preterm infants; Clinical aspects and subsequent consequences. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018 Aug 21.
  25. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123(1): e138-44.
  26. Chock VY, Punn R, Oza A, Benitz WE, Van Meurs KP, Whittemore AS, Behzadian F, Silverman NH. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2014; 75(4): 570-5.
  27. Sangem M, Asthana S, Amin S. Multiple courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. *Pediatr Cardiol* 2008; 29(5): 878-84.