

Patent Duktus Arteriyozus Yönetimi

Management Of Patent Ductus Arteriosus

Öz

Patent duktus arteriyozusun (PDA), intraventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit gibi yenidoğan morbiditeleri ile ilişkisinin bilinmesine rağmen, tedavi yaklaşımlarının bu komplikasyonları önleyemediği gösterilmiştir. PDA'ya yaklaşım, yıllar içinde konservatif tedaviden agresif medikal ve cerrahi tedaviye kaymışken, günümüzde tekrar konservatif tedavi ağırlıklı bir yaklaşım ağırlık kazanmaya başlamıştır. PDA'nın hangi bebekte, ne zaman ve nasıl tedavi edileceği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. PDA tanısı ve tedavisine yönelik, antenatal steroid kullanımı, minimal invaziv solunum desteği, doğumdan sonraki iki veya üç günde minimal oksijen kullanımı gibi güncel yaklaşımları da içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Tanı için, hasta özelliklerini, duktus değişkenlerini, duktusun diğer organlara etkisini gösteren parametreleri ve karar anında ekokardiyografi bulgularını içeren, risk değerlendirme ölçekleri geliştirilmelidir. Tedavi için, konservatif, profilaktik, erken semptomatik ve semptomatik tedavinin, farklı ajanların uzun dönem kardiyovasküler, solunum ve nörogelişimsel sonuçları ile değerlendirildiği randomize çok merkezli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Abstract

Although it is known that patent ductus arteriosus (PDA) is associated with neonatal morbidities such as intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, and necrotizing enterocolitis, most therapeutic approaches have failed to show improvement in these outcomes. During the last years therapy for PDA has gone through a full circle from conservative therapy to aggressive medical and surgical therapy and back to conservative management. There is no consensus regarding whom to treat, when to treat, and how to treat. Further studies are needed for both diagnosis and treatment that take into account modern practices, including antenatal corticosteroid use, minimally invasive respiratory support, and minimal oxygen on day 2 or 3 after birth. For diagnosis, comprehensive risk assessment tools are needed that include patient characteristics, duct-related variables, parameters incorporating effects of the duct on other organ systems, and echocardiographic markers at the time of decision making. From a treatment perspective, multicenter randomized studies are required to evaluate the long-term cardiovascular, respiratory, and neurodevelopmental outcomes of conservative, prophylactic, early asymptomatic and symptomatic treatment, and different therapeutic agents.

Duktus arteriyozus (DA), embriyonel hayatta 6. aortik arkta oluşur. İntrauterin hayatta, sağ ventrikül kanının çoğu DA aracılığıyla inen aortaya aktarılır. Fetal hayatta DA açık kalmak zorundadır, kapanması fetal ölümle sonuçlanabilir (1). Doğumdan sonra kapanması gereken bu bağlantının devam etmesine 'patent duktus arteriyozus' (PDA) denir.

Uzm. Dr. Emel OKULU,
Prof. Dr. Ömer ERDEVE
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı
Mamak/ANKARA

Tel/phone: +90 312 595 60 00
mail: emelokulu@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

patent duktus arteriyozus, tedavi, prematüre

Keywords:

patent ductus arteriosus, treatment, preterm infant

Geliş Tarihi - Received
25/02/2017
Kabul Tarihi - Accepted
05/03/2017

Zamanında doğan bebeklerin hemen tümünde, DA doğumdan sonraki ilk 3 gün içinde fonksiyonel olarak kapanır. Özellikle 32. gebelik haftasından erken doğan bebeklerde, duktusun kapanması, prematürite ilişkili faktörler ve düz kas gelişimi ile ilgili farklılıklardan dolayı gecikmektedir (2,3).

PDA sıklığı, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde %33, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde %65 olarak bildirilmektedir (4,5). PDA, prematürelerde beslenme intoleransı, metabolik asidoz, böbrek yetmezliği, akciğer kanaması, intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) ve mortalite oranlarında artış ile ilişkilidir (6-9).

Yapılan çalışmalar, ÇDDA'lı doğan bebeklerde ilk haftada spontan PDA kapanma sıklığını %40-67 oranında bildirilmektedir (10,11). Bu durum, hangi bebeğin, ne zaman tedavi edileceği ve hangi tedavi yönteminin kullanılacağı konusundaki çelişkileri de beraberinde getirmektedir.

Tanı

Klinik, ekokardiyografi ve biyobelirteçler

PDA için klinik bulguları özgül değildir. Bulgular, hastalığın şiddetine ve sol-sağ şantın derecesine bağlıdır. Üfürüm olguların %20-50'sinde olabilir. PDA'nın diğer belirtileri, geniş nabız basıncı, sistolik ve diyastolik hipotansiyon, hiperaktif prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar olabilir (12,13).

Tanı için, bu bulgulardan kaçınının gerekli olduğu veya en önemli bulgular konusu net değildir. Klinik skorlama sistemleri denenmişse de, güvenilir ve duyarlı değildir. PDA ile ilgili yayınlar incelendiğinde, ilk günde daha düşük kan basıncı değerlerinin geniş PDA gelişimini gösteren en tutarlı klinik bulgu olduğu kabul edilebilir. Genel olarak ilk 4 günde klinik bulgular PDA'yı göstermede çok özgül değildir ve ekokardiyografi ile büyük PDA'sı olduğu gösterilmiş birçok bebek asemptomatiktir. Dördüncü günden sonra ise, klinik bulgular, özellikle de üfürüm daha ayırt ettirici duruma gelir (14-16).

Radyolojik olarak, akciğer grafisinde, geniş sol-sağ şant varlığında sol ventrikül dilatasyonuna bağlı kardiyomegali görülebilir.

PDA'nın değerlendirmesinde altın standart ekokardiyografi (EKO)'dir. PDA tanısında, klinik bulgulardan daha duyarlı ve özgüldür. EKO ile direkt olarak duktus çapı ve şant paterni, indirekt olarak da şant volümü değerlendirilebilmektedir. Bunun dışında sol ventrikül boyutu ve kasılması, pulmoner/sistemik kan akımı oranı, inen aortada retrograd diyastolik akım varlığı da EKO ile değerlendirilebilmektedir (17,18).

Hemodinamik anlamlı PDA (HA-PDA) tanısında, çeşitli serum ve idrar biyobelirteçleri kullanılmaktadır. Beyin natriüretik peptid (BNP), amino terminal pro-BNP (NTproBNP), mid-regional pro-atrial natriüretik peptid (MR-proANP) and troponin T (TnT), PDA'da çalışılmış natriüretik peptidlerdir. Bunlardan BNP en sık kullanılmaktadır. Prematürelerde HA-PDA varlığında, sol ventrikül duvarındaki gerilmeye bağlı olarak BNP düzeyleri artar (8,13,19).

Hemodinamik anlamlı PDA (HA-PDA) Tanımı

Bu terim sıklıkla kullanılmasına karşın, nasıl tanımlanacağına yönelik görüş birliği yoktur. HA-PDA tanısı, EKO ile değerlendirmeye PDA'daki yüksek hacimli akım gösterilerek koyulur. HA-PDA'yı tanımlamanın amacı, 28. gebelik haftasından küçük doğan bebeklerde, büyük PDA'yı ciddi morbiditeyle ilişkilendiren yayımların olması ve klinisyenlerin bu komplikasyonları önlemek için PDA'yı kapatmayı düşünmeleridir. Ancak, küçük PDA'sı olan bebeklerde kısa dönem sonuçların PDA'sı olmayanlarla aynı olmaktadır (12,15,20-24).

Yaklaşım

Günümüzde PDA için en iyi yaklaşım şeklinin ne olduğuna yönelik görüş birliği bulunmamaktadır. Tablo 1'de 1970'li yıllardan günümüze kadar PDA tedavisi kronolojisi verilmiştir (13).

Son yıllarda neonatoloji alanındaki gelişmeler, antenatal steroid kullanımı, postnatal surfaktan uygulaması, düşük hedef oksijen (O₂) saturasyon değerlerinin pratikte kullanılması HA-PDA sıklığını etkilemiştir. Günümüzde, prematüre bebeklerin PDA tedavisinde en iyi yaklaşımın ne olduğuna dair fikir birliği bulunmamaktadır.

HA-PDA'ya yaklaşım yıllar içinde konservatif tedaviden agresif medikal ve cerrahi tedaviye kayarken, günümüzde tekrar konservatif tedaviye doğru eğilim artmaya başlamıştır. Konservatif tedaviye eğilimin artmasında:

- >1000 g bebeklerin %67'sinde PDA'nın kendiliğinden 7 günde ve >94 % taburculuktan önce kapanması,
- <1000 g bebeklerde %40 oranında kendiliğinden kapanma olması,
- Erken agresif tedaviye bağlı komplikasyonlar [oligüri, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, NEK ve bağırsak perforasyonu] olması,
- Erken agresif tedavi ile BPD, NEK ve nörogelişimsel morbiditelerde azalma olmaması rol oynamaktadır (10,11,25).

Günümüzde prematüre bebeklerde PDA tedavisi, üç farklı yaklaşımı içermektedir (Şekil 1) (18).

Tablo 1. Yıllar içinde HA-PDA yaklaşımı

| | |
|--------------------------------|---|
| 1960-1975 | Konservatif yaklaşım: sıvı kısıtlama, digoksin ve diüretik |
| 1976-1990'lı yılların ortaları | 1. İndometazin, sıvı kısıtlama, nazogastrik beslenme yok 2. Eğer duktus hala patent ve semptomatik ise 2.kür tedavi 3. İki kür başarısız ise ligasyon |
| 1990'lı yılların ortaları-2010 | 1. Sıvı kısıtlama 2. İV indometazin, İV veya oral ibuprofen, veya parasetamol 3. Eğer duktus hala açık ve semptomatik ise 2.kür tedavi 4. İki kür başarısız ise ligasyon |
| Günümüzdeki yaklaşım | 1. Konservatif yaklaşım: Sıvı kısıtlama, gerekirse diüretik, EKO ve kan gazı ile ilk 1-2 hafta yakın takip 2. Klinik bozulma varsa tedavi (İV indometazin, İV veya oral ibuprofen, veya parasetamol) düşün 3. Medikal tedavi başarısız ve hasta hala semptomatik ise cerrahi ligasyon düşün |

İV: intravenöz

1. Konservatif tedavi
2. Farmakolojik tedavi
3. Cerrahi tedavi

Konservatif Tedavi

Çoğu PDA'nın kendiliğinden kapanması, cerrahi ligasyon ve farmakolojik ajanların yan etkileri ile ilgili kaygılar, konservatif yaklaşımı gündeme getirmiştir. Bazı çalışmalar, sıvı kısıtlaması, diüretik kullanımı ve solunum desteğini bu yaklaşım içine almaktadır (26).

Konservatif yaklaşım, ilaç yan etkisi ve cerrahi komplikasyonlardan kaçınmak için avantajlıdır, ancak immatür akciğer ve kalbe volüm yükü yaratma dezavantajı vardır (3). Bir çalışma, daha az agresif tedavi edilen bebeklerde ölüm veya BPD riskinin arttığı, diğer çalışmalar, cerrahiye gidiş söz konusu olduğunda konservatif yaklaşımın faydalı olduğunu bildirmiştir (27,28). PDA'nın doğal seyrini inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Günümüzde pek çok merkez, ilk 7-10 gün konservatif yaklaşımı ve 7. günden sonra farmakolojik tedaviyi tercih etmeye başlamıştır (13).

Farmakolojik Tedavi

Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri olan indometazin ve ibuprofen, PDA tedavisinde en çok kullanılan farmakolojik ajanlardır. Yirmiki-35 gebelik haftaları arasında doğan 15.000'den fazla yenidoğanı içeren, 88 çalışmanın metaanalizde, indometazin ve ibuprofenin etkileri benzer bulunmuş, ibuprofenin daha hafif olmak üzere her ikisinin yan etkileri olduğu bildirilmiştir (29). İndometazin, böbrek yetmezliği, NEK, GİS kanaması, GİS perforasyonu, trombosit fonksiyonlarında bozulma, serebral kan akımında bozulmaya yol açarken, ibuprofen pulmoner hipertansiyon, nefrotoksisite, BPD ve prematüre retinopatisi (ROP)'nde artışa neden olmaktadır (29,30). 2015 yılında yayımlanan Cochrane metaanalizinde, ibuprofen ile indometazini karşılaştıran 37. gebelik haftasından küçük,

düşük doğum ağırlıklı 2000'den fazla prematüre bebeği kapsayan, 33 çalışma değerlendirilmiş, daha az renal yan etki ve NEK gelişme riski ile PDA kapatmada ibuprofenin en az indometazin kadar etkili olduğu bildirilmiştir (30).

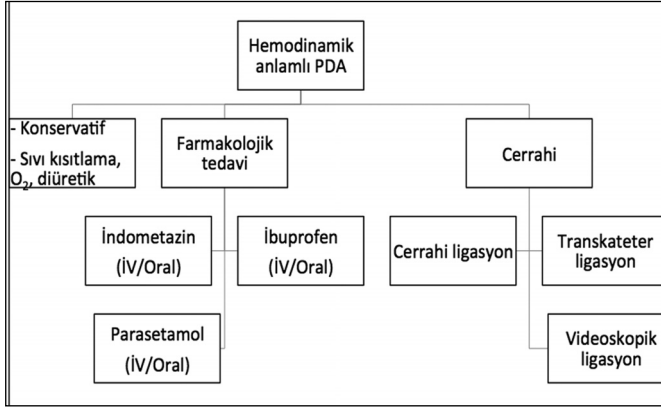
Parasetamol (asetaminofen), nonselektif COX inhibitörüdür. COX inhibitörlerinin kontrendike olduğu bebeklerde periferik vazokonstriksiyon yaratmama avantajı ile kullanılmaktadır. Oral parasetamol ve oral ibuprofenin karşılaştırıldığı ülkemizden yapılan bir çalışmada duktus kapanması, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranlarının her iki ajan için benzer olduğu, yan etkileri açısından fark olmadığı rapor edilmiştir (31). Yine 2015 yılında Cochrane metaanalizinde 250 bebeği kapsayan 2 çalışma değerlendirildiğinde, oral ibuprofen ile oral parasetamolün duktus kapatma oranlarının benzer, parasetamol grubunda daha az yan etki bildirilmiş, ancak yapılan hayvan çalışmalarında parasetamol ile olumsuz nörogelişimsel sonuçların gösterilmesi ile, parasetamolün tedavi seçeneği olarak önerilmesi için uzun dönem sonuçları gösteren çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır (32).

Bu üç farmakolojik ajanın çeşitli kombinasyonlarla değerlendirildiği çalışmalar sonucunda [oral indometazini oral ibuprofen ile karşılaştıran 7 randomize kontrollü çalışma, intravenöz (İV) indometazin ile İV ibuprofenin karşılaştırıldığı 12 çalışma, İV indometazin ile oral ibuprofenin karşılaştırıldığı 3 küçük çalışma, oral parasetamol ile oral ibuprofenin karşılaştırıldığı 2 randomize kontrollü çalışma], PDA kapanma oranları veya PDA kapatma başarısızlığı, diğer neonatal sonuçlar veya yan etki açısından fark saptanmamıştır (30,31,33,34).

Tablo 2'de kullanılan farmakolojik ilaçlar, dozları, uygulama şekli, PDA kapanma oranları ve yan etkileri verilmiştir.

Cerrahi Ligasyon

Ligasyonun pnömotoraks, şilotoraks, vokal kord paralizi, ligasyon sonrası sol ventrikül disfonksiyonu, BPD,



Şekil 1. PDA tedavisinde yaklaşımlar

sorun, PDA'nın prematüreliliğin fizyolojik sürecinde gelişen normal bir durum mu, yoksa ciddi hedef organ komplikasyonlarına neden olan ve acilen saptanıp tedavi edilmesi gereken bir tetikleyici mi olduğuna karar verilememesidir. PDA'nın prematürite komplikasyonları ile ilişkisi bilinmesine rağmen, tedavi edilmesinin bu komplikasyonları önleyememesi hekimlerin PDA'nın tedavi edilmemesi veya geç edilmesi konusunda görüşlerinin dünya genelinde yayılmaya başlamasına neden olmuştur. PDA'ya yaklaşım konusunda üniteler arasında farklılık olabileceği gibi, tek merkez içinde dahi farklılıklar gözle çarpılmaktadır.

Tablo 2. PDA'da kullanılan farmakolojik tedaviler

| İlaç | Doz (mg/kg) | Veriliş yolu | PDA kapanma oranı | Yan etkiler | Yeniden açılma (%) |
|-------------|---|------------------------|--|--|--------------------|
| İndometazin | <48 saat 1.doz: 0.2 mg/kg 2.doz: 0.1 mg/kg, 12 saat sonra 3. doz: 24 saat sonra 0.1 mg/kg >48 saat 0.2 mg/kg 12-24 saat ara ile | IV, en az 30 dakika | %70-80 | Renal: Oligüri, kreatinin klirensinde azalma GIS: Kanama, NEK, perforasyon, elektrolit bozukluğu | 20-35 |
| Ibuprofen | Yükleme: 10 mg/kg 5 mg/kg 24 saat ara ile 2 ardışık doz | IV veya oral | %70-80 | Oligüri, kreatinin klirensinde azalma, yüksek serum bilirubin düzeyleri, kanama | 30 |
| Parasetamol | Oral doz: 15 mg/kg, 6 saatte bir Süre: 2-7 gün | Oral veya IV | Standart tedavi değil Etkinlik ve güvenilirlik için çalışmalara ihtiyaç var | Karaciğer enzimlerinde yükselme | %30 |

IV: İntravenöz, GIS: Gastrointestinal, NEK: Nekrotizan enterokolit

ROP, nörogelişimsel sekel ile ilişkisine yönelik kaygılar nedeniyle, bu yöntem duktusun hem semptomatik olduğu hem de konservatif ve farmakolojik tedavilere yanıt vermediği bebeklerde tercih edilmektedir (35).

Son yıllarda cerrahi ligasyon gereken HA-PDA'lı hastaların klinik ve EKO bulgularına göre oluşturulacak evreleme sisteminin ligasyon gereken hastalara ışık tutacağı düşünülmektedir (36).

Transkateter Yolla PDA'nın Kapatılması

Transkateter yolla PDA kapatılmasının, genel anestezi veya hastanede uzun süreli yatış gerektirmemesi, torakotomi skarının olmaması, yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarına sahip olması gibi avantajları vardır (37). Transkateter PDA kapatılması işlemi hasta seçimi yanında uygun cihaza karar vermekte çok önemlidir. Cihazın seçiminde duktusun morfolojisi ve çapları kullanılır.

Prematüre bebeklerde PDA'nın yönetimiyle ilgili

PDA tanısı ve tedavisine yönelik, antenatal steroid kullanımı, minimal invaziv solunum desteği, doğumdan sonraki iki veya üç günde minimal O2 kullanımı gibi güncel yaklaşımları da içeren daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Tanı için, hasta özelliklerini, duktus değişkenlerini, duktusun diğer organlara etkisini gösteren parametreleri ve karar anında EKO bulgularını içeren, risk değerlendirme ölçekleri geliştirilmelidir. Tedavi için, konservatif, profilaktik, erken asemptomatik ve semptomatik tedavinin, farklı ajanların uzun dönem kardiyovasküler, solunum ve nörogelişimsel sonuçları ile değerlendirildiği randomize çok merkezli çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Arcilla RA, Thilenius OG, Ranniger K. Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. *J Pediatr* 1969;75:74-8.

2. Chiruvolu A, Jaleel M. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. *Early Human Dev* 2009;85(3):151-5.
3. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-5.
4. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev* 2009;85(3):147-9.
5. Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(2):177-84.
6. Brown RE. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;95:865-6.
7. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular hemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:F183-6.
8. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(6):F407-12.
9. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F424-7.
10. Nemerofsky SL, Parravicini E, Batemean D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants >1000 grams. *Am J Perinatol* 2008;25:661-6.
11. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
12. Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. <http://www.uptodate.com/contents>
13. Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr* 2015;82(1):53-60.
14. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016. *Türk Neonatoloji Derneği Rehberleri* (www.neonatology.org.tr).
15. Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013;8:500-11.
16. Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiography* 2011;12:715-36.
17. Evans N, Malcolm G, Osborn D, Kluckow M. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neo Rev* 2004;5:e86-97.
18. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2015;169(9):863-72.
19. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of rapid B-natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115:e255-61.
20. Zonnenberg I, deWaal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr* 2012;101(3):247-51.
21. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999;104:1345-50.
22. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association between early screening for Patent Ductus Arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA* 2015;313:2441-8.
23. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics* 2009; 123: 669-73.
24. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Host B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98(6):F505-10.
25. Bell EF, Acaregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD000503.
26. Bhat R, Fisher E, Raju TNK, Vidyasagar D. Patent ductus arteriosus: recent advances in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:1117-36.
27. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? the Western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(3):F235-39.
28. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(4):F244-F247.
29. Irmesi R, Marcialis MA, Anker JVD, Fanos V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world. *Curr Med Chem* 2014;21(27):3132-52.
30. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2(2):CD003481.
31. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, 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(3):510-4.e1.
32. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3(3):CD010061.
33. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012;102(1):9-15.
34. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(11):e77888.
35. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: Diagnostic and treatment options. *Adv Neonatal Care* 2017;17(1):10-8.
36. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-471.
37. Kenny D, Morgan GJ, Bentham JR, Wilson N, Martin R, Tometzki A, et al. Early clinical experience with a modified amplatzer ductal occluder for transcatheter arterial duct occlusion in infants and small children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013 Jun 29. doi: 10.1002/ccd