

**Antenatal Nifedipin Kullanımının Patent Duktus Arteriozusa Etkisi*****The Effect of Antenatal Nifedipine Administration on Patent Ductus Arteriosus***

Ufuk ÇAKIR, Cüneyt TAYMAN

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

**ÖZ**

**Amaç:** Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelde antenatal nifedipin uygulanmasının hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (haPDA) üzerine etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda Ocak 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında ünitemizde izlenen, ÇDDA bebekler retrospektif olarak incelendi. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen prematürelere haPDA'sı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak, demografik, klinik özellikleri ve antenatal nifedipin uygulanması açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Toplam 602 ÇDDA bebeğin dahil edildiği çalışmamızda, 257 bebekte (%42,7) haPDA saptandı ve 11 hastaya (%1,8) PDA ligasyonu uygulandı. Hemodinamik anlamlı PDA grubunda antenatal nifedipin uygulanma oranı, haPDA olmayan gruptaki antenatal nifedipin uygulanma oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi (%46,7 ve %31,3;  $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda ÇDDA'lı bebeklerde, haPDA grubunda antenatal Nifedipin kullanım oranı daha yüksek olarak bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Patent duktus arteriozus, prematüre, çok düşük doğum ağırlığı, nifedipin

**ABSTRACT**

**Aim:** In his study, we aimed to determine the effect of antenatal nifedipine application on haemodynamically significant PDA (hsPDA) in very low birth weight (VLBW) premature infants.

**Material and Methods:** We retrospectively evaluated the medical records of very low birth weight (VLBW) infants between January 2013 and December 2016. The demographic and clinical characteristics of the infants were recorded. The preterms included in the study were divided into two groups as with hsPDA and without hsPDA. Demographic, clinical features and nifedipine administration were compared between two groups.

**Results:** A total of 602 VLBW infants were included. Two hundred fifty-seven (42.7%) infants had hsPDA, and 11 (1.8%) of them treated with PDA ligation. The rate of administration of antenatal nifedipine in the hsPDA group was significantly higher than the rate of antenatal nifedipine administration in the non-hsPDA group. (%46,7 vs %31,3;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** In our study, the rate of antenatal nifedipine administration was found to be higher in the hsPDA group compared to non-hsPDA group.

**Keywords:** Patent ductus arteriosus, premature, very low birth weight, nifedipine

**GİRİŞ**

Patent duktus arteriozus (PDA), respiratuvar distres sendromu (RDS), pulmoner kanama, uzamış ventilasyon destek süresi, bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), periventriküler lökomalazi (PVL), serebral palsy, renal disfonksiyon, hipotansiyon, kalp yetmezliği ve mortalite ile ilişkili önemli bir klinik problemdir (1-4).

Duktusun doğumda kapanması, nitrik oksitin vazomodülatör etkisi, oksijen ve düz kaslarda iyon kanalı akışı, çeşitli çevresel etkenler ve genetik faktörler de dahil multifaktöryeldir (5). Patent duktus arteriozus yaşamın ilk günlerinde kapanır. Ama çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde PDA sıklığı yüksektir. Patent duktus arteriozusun sıklığı gebelik haftasıyla (GH) ve doğum ağırlığı (DA) ile ters orantılıdır (6). PDA'nın optimal yönetimi halen tartışılmaktadır (5). Patent duktus arteriozus düz kas yapısında olduğundan, kapanması hücre

içi kalsiyum dinamiklerine bağlıdır. Duktus içindeki kalsiyum kanalları, matürasyon düzeyleri ve kontrol eden genlerin ekspresyonu duktus arteriozusun kapanma sürecini etkiler. Hayvan çalışmasında, doğumda duktus arteriozusun kontraksiyonu gösterilmiştir. Bu kontraksiyon, depolanan kanallar yoluyla hücre dışı kalsiyumun girişi ve duktus hücrelerinin artmış kalsiyum duyarlılığı ile sağlanır. Bu süreç, L-tipi düz kas kalsiyum kanalı aracılı etkileri ile oksijenle indüklenmiş duktal kontraksiyonu azaltan kalsiyum kanal blokeri (KKB) olan nifedipin ile antagonize edildiği gösterilmiştir (7).

Erken doğum eyleminde kadın doğum uzmanları sıklıkla tokolitik ajanları kullanmaktadır. Sıklıkla kullanılan ajanlar, magnezyum sülfat, KKB, beta agonistler ve non selektif siklooksijenaz inhibitörleridir (5,8,9). Düz kas gevşetici etkilerine ilahteven uterus miyometriyumundaki L-tipi kalsiyum kanallarının çokluğu düşünüldüğünde, nifedipin gibi KKB'leri tokoliz için giderek daha sık kullanılmaktadır. Fakat, nifedipinin tokolitik etkinliği değişik ve olumsuz maternal yan etkileri ile ilgili güvenlik endişeleri devam etmektedir (5). Fetal

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

Ufuk Çakır

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH, Yenidoğan Kliniği, B Blok 1. Kat. Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı / Altındağ/ ANKARA/TÜRKİYE

Tel/Phone: 0 (312) 306 52 70

E-mail: drufukcakir@hotmail.com

Geliş tarihi : 22/10/2018

Kabul tarihi : 12/11/2018

vasküler kan akımının, nifedipinin antenatal kullanımı ile bozulmasına rağmen, antenatal nifedipin maruziyetinin özellikle duktal düz kasta olmak üzere yeni-doğan etkileri olabileceği düşünülmektedir (10).

Çalışmamızda ÇDDA'lı prematüre bebeklerde antenatal KKB maruziyeti ile hemodinamik anlamlı PDA (haPDA) arasında ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Çalışma Tasarımı ve Hasta Seçimi

#### Hastalar

Çalışmamıza 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2016 tarihleri arasında üçüncü düzey Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan ÇDDA'lı (<1500g) prematüre bebekler dahil edildi. Hasta veri kayıtları retrospektif olarak elde edildi. Major konjenital anomali olanlar ve ilk ekokardiyografik (EKO) değerlendirme öncesi kaybedilen hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalar haPDA'sı olan (medikal ya da cerrahi ligasyon yapılan) ve haPDA'sı olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki yerel etik kuruldan retrospektif çalışma onayı alındı. Çalışma, Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirilmiştir.

#### Çalışma protokolü

Ünitemizde ÇDDA'lı prematüre bebeklere, postnatal 3. ile 5. gün arasında, transtorasik ekokardiyografi (EKO) çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Ünite politikamız gereği haPDA'sı olan hastalara medikal olarak kapatmak için ilk tercih olarak ibuprofen kullanıldı. Siklooksijenaz inhibitörlerinin kullanılmasında kontrendikasyon varsa parasetamol tedavisi verildi. Üç kür medikal tedaviye rağmen haPDA olan hastalara cerrahi ligasyon yapıldı. Prematüre doğum eylemi olan gebe annelere KKB olarak nifedipin verildi., Nifedipin ile tokoliz, oral olarak başlangıç dozu 20 mg ve idame dozu 6 saatte bir 20 mg olacak şekilde 48 saat boyunca verildi.

#### Demografik ve klinik özellikler

Gebelik haftası, DA, 1 ve 5. dakika Apgar skoru, cinsiyet, antenatal steroid uygulanması, RDS (sürfaktan ihtiyacı) (11), erken neonatal sepsis (ENS; postnatal ilk 3 günde olan sepsis), geç neonatal sepsis (GNS; 4. ve sonraki günlerde olan kanıtlanmış veya klinik sepsis) (12), günlük sıvı artış miktarı (mL/kg/gün), invaziv ve non-invaziv solunum desteği ile oksijen destek süresi, BPD (orta/ağır) (13), lazer tedavisi gerektiren ROP (14), İVK (evre  $\geq 3$ ) (15), NEK (evre  $\geq 2$ ) (16), tam enteral beslenmeye geçiş günü, hastanede yatış süresi ve mortalite gibi demografik ve klinik özellikler kayıt edildi.

#### Medikal ve cerrahi tedavi uygulaması

İbuprofen kürü 10 mg/kg ilk doz, 5 mg/kg ardışık iki doz (toplam 3 gün) şeklinde verildi. 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 şeklinde verildi (17). Üç kür medikal tedaviye rağmen haPDA olan hastalara cerrahi ligasyon uzman kardiyovasküler cerrah tarafından hasta başı yapıldı.

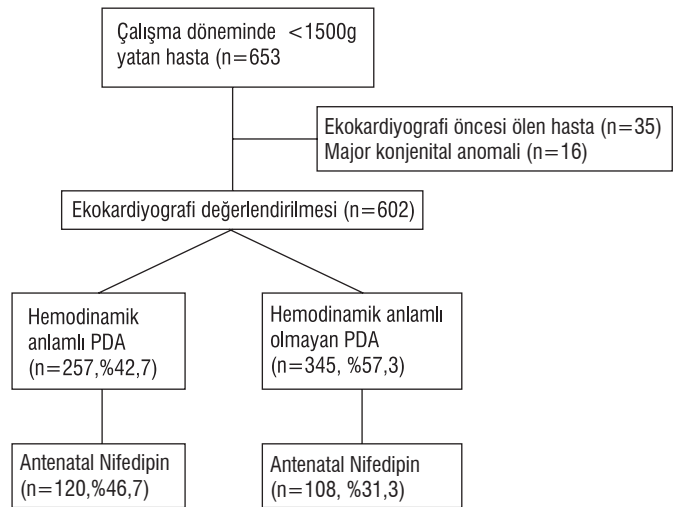
## İstatistik analiz

Hastalardan elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak 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  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için  $\chi^2$  testi veya Fisher exact testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmamızda 653 ÇDDA'lı prematüre bebek değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma kriterlerine göre (ilk EKO yapılmadan kaybedilen: 35 ve major konjenital anomali olan 16) 51 prematüre bebek çalışmadan çıkarıldı. Toplam 602 ÇDDA prematüre bebeğin (GH: 28,1  $\pm$  1,2 hafta, DA: 1066  $\pm$  227 g) verileri değerlendirildi. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere haPDA oranı %42,7 (257/602) ve PDA ligasyonu oranı %1,8 (11/602) olarak bulundu (Şekil 1).

**Şekil 1:** Hemodinamik anlamlı olan ve olmayan PDA hastalarının antenatal Nifedipin uygulanma akış şeması



PDA: patent duktus arteriozus

Hemodinamik anlamlı PDA grubunda antenatal Nifedipin uygulanma oranı %46,7 (n=120), haPDA olmayan gruptaki antenatal Nifedipin uygulanma oranına %31,3 (n=108) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak tespit edildi (p<0,001) (Tablo 1). Hemodinamik anlamlı PDA grubundaki hastaların GH (27,7  $\pm$  1,1 hafta) ve DA (1031  $\pm$  224 g) haPDA olmayan gruptaki hastaların GH (28,2  $\pm$  1,2 hafta) ve DA'na (1073  $\pm$  230 g) göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (sırasıyla; p<0,001, p=0,02) bulundu. Hemodinamik anlamlı PDA olan grupta RDS, GNS, ROP, İVK (evre  $\geq 3$ ), 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  $\geq 2$ ) ve mortalite oranları açısından haPDA olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 1:** Demografik ve Klinik Özellikler

Değişkenler	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
Antenatal Nifedipin, n (%)	108 (31,3)	120 (46,7)	<0,001

p <0,05 değerleri anlamlı kabul edildi.

\*Ortalama ± Standart sapma, †Ortanca (minimum-maksimum)

RDS: respiratuvar distres sendromu, ENS: erken neonatal sepsis, GNS: geç neonatal sepsis, MV: mekanik ventilasyon, NSD: non invaziv solunum desteği, BPD: bronko-pulmoner displazi, ROP: prematüre retinopatisi, İVK: intraventriküler kanama, PDA: patent duktus arteriozus.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda haPDA olan grupta, antenatal nifedipin kullanımı, RDS, GNS, ROP, İVK ve orta-ağır BPD oranı yüksek, solunum destek, tam enteral beslenmeye geçiş ve hastanede yatış süresi daha uzun, GH ve DA daha düşük bulundu. Doğum haftası ve ağırlığı azaldıkça PDA sıklığı arttığı çalışmamızda olduğu gibi bilinmektedir (6,18).

Sonuçlarımızda olduğu gibi, sepsis PDA'nın kapanmasını geciktirmesi yanında, medikal tedaviye verilen yanıtı da azaltmaktadır (19,20). Patent duktus arteriozus, mezenter iskemisi yaparak beslenme problemlerini beraberinde getirir, tam enteral geçiş gününü geciktirir ve NEK sıklığını artırabilir (21,22). Respiratuvar distres sendromu sıklığı PDA kapanma oranını azalttığından, çalışmamızda olduğu gibi haPDA grubunda RDS oranı yüksek bulundu (23). Patent duktus arteriozusun İVK, BPD, ROP sıklığında, uzamış solunum desteği süresinde ve mortalite oranında artışla ilişkili olduğu bilinmektedir (1,2,19,21). Bu bilgileri, çalışmamız mortalite dışında desteklemektedir.

Antenatal KKB ve PDA ilişkisi ve diğer neonatal morbiditeler konusunda kısıtlı sayıda çalışma vardır. Genel olarak iki ayrı tokolitik ajanın etkinliği ve neonatal sonuçları karşılaştırılmıştır (24,25). McGuirl ve ark. yaptığı çalışmada, haPDA olan ve olmayan gruplar arasında antenatal Nifedipin uygulanması açısından

fark bulunmamıştır. Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre, antenatal Nifedipin maruziyeti, prematürelde haPDA gelişme riskini artırmadığını düşündürmektedir (5). Antenatal KKB'nin haPDA üzerine etkisinin olmaması, prematür duktusunun fonksiyonel immatüresine bağlanmıştır. Ama hasta sayısı az olması ve ortalama GH daha yüksek olması bu sonuçları etkileyebilir.

Sonuçlarımız, tokoliz için kullanılan KKB'lerin, ÇDDA prematürelde haPDA riskini artırdığını düşündürmektedir. Patent duktus arteriozusun düz kas yapısından olduğu, kontraksiyonu için kalsiyum dinamiklerinin rol aldığı bilinmektedir. Bu kontraksiyonun KKB ile antagonize edildiği, hayvan çalışmaları ile kanıtlanmıştır (5,7). Sonuçlarımızda göre antenatal KKB ile duktal kontraksiyonun azalabileceği bulunmuştur. Erken doğum eyleminde nifedipin gibi KKB'lerin tokolitik potansiyeli, L-tipi kalsiyum kanalları aracılığıyla uterus myometriumu gevşetici etkileri umut vermiştir (26,27). Ancak, kardiyovasküler yan etki riskinden dolayı yüksek doz kullanılması kaçınılmıştır (28). Bu bilgiler ışığında, KKB maruziyetinin neonatal morbiditelere etkisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu sebeple tokolitik ajanlar kullanılırken neonatal sonuçların dikkatle takip edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. (5).

Çalışmamızın, retrospektif olması sebebi ile KKB kullanım süresi ve kümülatif dozu verilerine sahip değildik. Yine erken dönemde hipotansiyon gibi olası yan etkiler açısından da verilerimiz yeterli değildi.

## SONUÇ

Kalsiyum kanal blokerlerinin tokolitik amaçlı kullanımının neonatal sonuçlara belirsizdir. Sonuçlarımızda, KKB ile tokoliz uygulanan ÇDDA prematürelde haPDA riskini arttırabileceğini bulunmuştur. Çalışmalardaki farklı sonuçlar, çalışma hastalarının GH, DA'nın farklı olması, duktal kapanmanın multifaktöriyel olması, farklı uygulanma dozlarına ve değişken neonatal farmakokinetiklere bağlı olabilir. Antenatal nifedipin uygulanması sonrası, daha büyük örneklem kullanarak yapılan, neonatal serum nifedipin konsantrasyonları ve klinik morbidite ilişkisini araştırın ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care* 2017; 17:10-18.
- Bhat R, Das UG. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *Indian J Pediatr* 2015; 82:53-60.
- Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125: 1020-30.
- Halil H, Tayman C, Cakır U, Buyuktiryaki 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; 34:1312-1317.
- McGuire J, Arzuaga B, Lee BH. Antenatal calcium channel blocker exposure and subsequent patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol* 2012; 33:60-4.
- Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr* 2016; 5:75-81.
- Hong Z, Hong F, Olschewski A, Cabrera JA, Varghese A, Nelson DP, et al. Role of store-operated calcium channels and calcium sensitization in normoxic contraction of the ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114:1372-9.
- del moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27:154-7.
- Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S, Lee YK. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely preterm neonates. *J Perinatol* 2011; 31:21-4.
- Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:761-5.
- Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics* 2016;138. pii: e20153985.
- 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.
- 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; 23:451-6.
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-999.
- 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;92:529-34.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decision based upon clinical staging. *An Surg* 1978; 187: 1-7.
- Oncel MY, Yurttutan S, Erdevi 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; 164:510-4.e1.
- Moore P, Brook MM. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. In: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF (eds). 8th ed. Philadelphia, ABD: Wolters Kluwer- Lipincott Williams & Wilkins, 2013:722- 745.
- Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016.
- Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD000174.
- Philips JB, Garcia-Pratz JA, Fulton DR, Kim MS. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.
- Vick GW, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionucleide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. *J Pediatr* 1982; 101:264-8.
- Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S. Prenatal administration of beta-methasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981; 98:123-6.
- Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(1 Pt 1): 105-11.
- Koks CA, Brölmann HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:171-6.
- Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Adèr HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2000; 95:477-81.
- Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97(5 Pt 2):840-7.
- Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126:137-45.