

# Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Major Mortalite ve Morbidite Nedeni; Patent Duktus Arteriozus

## A Major Cause of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants: Patent Ductus Arteriosus

Fatih Aygün, Nilgün Köksal,  
Özlem M. Bostan\*,  
Fahrettin Uysal\*,  
İpek Güney Varal, Pelin Doğan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Patent duktus arteriozus (PDA), preterm yenidoğanlarda sıklıkla karşılaşılan, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri olan kardiyak bir patolojidir. PDA'nın açık kalması ile respiratuvar distres sendromu (RDS), uzamış respiratör desteği, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), renal yetmezlik, nörogelişimsel kusur (serebral palsi), premature retinopatisi (ROP) ve ölüm arasında anlamlı ilişki vardır. Semptomatik PDA'ların kapatılması standart hale gelmiş ve ilk tercih indometazin ve ibuprofen (İBU) gibi siklooksijenaz inhibitörleri olmuştur. Bu çalışmada preterm bebeklerde PDA sıklığı, tedavisi ve komplikasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010 ile Kasım 2011 tarihleri arasında 33 hafta ve öncesinde doğan, konjenital major anomalisi veya konjenital kalp hastalığı olmayan, ilk hafta içinde ekokardiyografisi (EKO) yapılmış 103 bebek retrospektif olarak değerlendirildi. PDA'yla ilişkili pulmoner hemoraji, NEK, BPD, ROP ve ölüm oranları incelendi.

**Bulgular:** Çalışmada 103 bebeğin 45'i erkek ve 58'i kızdı. Yetmiş bebek sezeryan, 33 bebek normal doğumla doğmuştu. Bebeklerin gestasyonel haftası ortalama  $29,7 \pm 2,2$ , PDA'sı açık grupta gebelik haftası daha düşük olup  $28,8 \pm 2,3$  hafta idi. Bebeklerin ortalama tartısı  $1323 \pm 375$  g idi. Aynı şekilde APGAR skoru ortalama  $7,25 \pm 1,83$  olup PDA'sı açık grupta anlamlı düşüktü ( $6,7 \pm 1,9$ ). Doğumdan ortalama  $4,8 \pm 4,4$  gün sonra EKO yapıldı ve 103 bebeğin 48 (%46)'inde PDA saptandı. PDA'sı açık olan grupta ortalama doğum tartısı  $1162 \pm 351$  g, PDA'sı kapalı grupta ise  $1465 \pm 340$  g bulundu. PDA'sı açık bebeklerde pulmoner hemoraji, NEK, BPD, ROP ve ölüm oranları PDA'sı kapalı olanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** PDA'nın özellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde erken kapatılması hem mortaliteyi, hem de gelişebilecek erken ve geç morbiditeleri azaltacaktır. (*Güncel Pediatri 2012; 10: 8-12*)

**Anahtar kelimeler:** Patent duktus arteriozus, preterm, ibuprofen

### SUMMARY

**Introduction:** Patent Ductus Arteriosus (PDA), a cardiac pathology commonly seen in preterm infants, has negative effects on mortality and morbidity. Persistent patency of PDA is positively correlated with respiratory distress syndrome (RDS), prolonged respiratory support, pulmonary hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage, renal failure, neurodevelopmental impairment (cerebral palsy), retinopathy of prematurity and death. The standard treatment regimen is to close symptomatic PDA and cyclooxygenase inhibitors such as indomethacin, ibuprofen are the first choices. Our aim in this study is to report PDA rate, treatment and complications in premature infants.

**Materials and Methods:** This study retrospectively enrolled 103 infants born <33 gestational weeks, without any major congenital anomaly or congenital heart defects between January 2010-November 2011. Echocardiograms was performed in the first week. PDA related pulmonary hemorrhage, NEC, BPD, ROP and death were demonstrated.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Fatih Aygün  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye  
Tel.: +90 224 295 05 10-11-12  
Faks: +90 224 442 81 43  
E-posta: faygun9@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05/01/2012

Kabul Tarihi/Accepted: 22/03/2012

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

**Results:** Among of 103 infants, 45 were male and 58 were female. Seventy infants were born with cesarian section and 33 were born with normal labor. The mean gestational week was  $29.7 \pm 2.2$ , the mean gestational week of infants with PDA was  $28.8 \pm 2.3$ . The mean birth weight of infants was  $1323 \pm 375$  grams. The mean Apgar score was  $7.25 \pm 1.83$ , the scores of infants with patent ductus arteriosus were significantly low ( $6.7 \pm 1.9$ ). Echocardiography was performed on the mean of  $4.8 \pm 4.4$  days, PDA was determined in 48 of 103 infants (%46). The mean of birth weight of infants with persistant PDA was  $1162 \pm 351$  grams, it was  $1465 \pm 340$  g in the closed group. The rate of pulmonary hemorrhage, NEC, BPD, ROP and death was significantly higher in infants with PDA compared with infants having ductal closure ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The early closure of PDA in very low birth weight infants will reduce both mortality and early or late morbidities. (*Journal of Current Pediatrics 2012; 10: 8-12*)

**Key words:** Patent ductus arteriosus, preterm, ibuprofen

## Giriş

Patent duktus arteriozus (PDA), preterm yenidoğanlarda sıklıkla karşılaşılan, morbidite ve mortalite üzerine olumsuz katkıları olan bir kardiyak patolojidir. PDA'nın açık kalması ile respiratuvar distres sendromu (RDS), uzamış respiratör desteği, pulmoner hemoraji, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), renal yetmezlik, nörogelişimsel kusur (serebral palsi), prematüre retinopatisi (ROP) ve ölüm arasında anlamlı ilişki vardır (1).

Patent duktus arteriozus 1000 gram altı bebeklerde sıktır. RDS ve surfaktan tedavisi PDA için ek bir risk oluşturmaktadır. Antenatal steroid verilmemesi, sepsis ve fazla sıvı verilmesi de riski artırır (2). Son yıllarda semptomatik PDA'ların özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kapatılması standart hale gelmiştir. İlk tercih medikal kapatma olup sıklıkla siklooksijenaz inhibitörleri, indometazin ve ibuprofen (İBU) kullanılmaktadır (3,4). Bu çalışmada PDA sıklığı, İBU tedavisi ve PDA komplikasyonlarının araştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2010 ile Kasım 2011 tarihleri arasında 33 hafta ve öncesi doğan, konjenital major anomalisi veya konjenital kalp hastalığı olmayan, ilk hafta içinde ekokardiyografik (EKO) değerlendirmesi yapılmış 103 bebeğin bilgilerine retrospektif olarak ulaşıldı. Bebeklerin doğum haftası, doğum tartısı, 5. dakika APGAR skoru, cinsiyet, surfaktan tedavisi, antenatal betametazon tedavisi, EKO bulguları, ibuprofen tedavisi alıp almadıkları, EKO yapılma günü, kontrol EKO sonucu, ikinci defa ibuprofen alıp almadıkları, intraventriküler hemoraji, sistemik kanama, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, ölüm, NEK, BPD, lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan ROP olma durumu, taburculuk günü ve ventilatöre bağlı kaldığı gün sayısı kaydedildi. PDA'sı açık bebeklerde duktus çapı  $>1,4$ mm, belirgin sol-sağ şant olanlara İBU tedavisi ilk gün

10mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü gün ise 5mg/kg/gün dozunda verildi. Tedavi bitiminde EKO'da duktusu kapanmayan bebeklere aynı dozda tekrar İBU tedavisi verildi. İBU tedavisi böbrek yetmezliği (kreatinin  $>1$ mg/dl), trombositopeni ( $<100\ 000/\text{mm}^3$ ), ağır sepsis ve NEK olan bebeklere verilmedi.

İstatistiki analizler Windows ile uyumlu SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. İstatistik analizlerinde verilerin normal dağılım uygunluğu "Kolmogrov-Smirnov" testi ile analiz edildi, öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında çok değişkenli "multivariate (wilks'lambdas)" testi kullanıldı. Bebeklerin ağırlık ve haftaların karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler "ki-kare" korelasyon analizi ile incelendi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değeri  $<0,05$  kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmada 103 bebeğin 45'i erkek ve 58'i kızdı. Yetmiş bebek sezeryan, 33 bebek normal doğumla doğmuştu. Doğumdan ortalama  $4,8 \pm 4,4$  gün sonra EKO yapıldı ve 103 bebeğin 48 (%49)'ünde PDA saptandı. Bebeklerin ortalama tartısı  $1323 \pm 375$  gramdı (g). PDA'sı açık olan grupta ortalama doğum tartısı  $1162 \pm 351$  g, PDA'sı kapalı grupta ise  $1465 \pm 340$  g olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Bebeklerin gestasyonel haftası ortalama  $29,7 \pm 2,2$  hafta olup PDA'sı açık grupta gebelik haftası istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu ( $28,8 \pm 2,3$ ). Aynı şekilde tüm hastalara bakıldığında APGAR skoru ortalama  $7,25 \pm 1,83$  olup PDA'sı açık grupta APGAR istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. PDA'sı açık bebeklerin 32'si antenatal betametazon almıştı. Antenatal steroid ile gruplar arasında anlamlı ilişki yoktu (Tablo 1). PDA saptanan 48 bebeğin 29 (%60)'u İBU tedavisi aldı. İki bebekte böbrek yetmezliği olduğu için İBU verilemedi. Kalan bebeklerin (17 bebek) PDA'ları hemodinamilerini bozmadığı için takip edildi. İBU alan 17 hastada PDA kapanmadı. Dört bebeğe tekrar İBU verildi ve PDA'ları kapandı. Onüç bebek ikinci İBU tedavisini alamadan öldü. Bu bebeklerin 5'i pulmoner hemoraji, 8'i pnömotoraks ve 1'i kandida

<b>Tablo 1. Bebeklerin demografik bulguları</b>			
	<b>PDA'sı açık bebekler (n=48)</b>	<b>PDA'sı kapalı bebekler (n=55)</b>	<b>p değeri (&lt;0,05)</b>
Doğum tartıları, ortalama $\pm$ SD (g)	1162 $\pm$ 351	1465 $\pm$ 340	0,00
Gestasyonel haftaları, ortalama $\pm$ SD	28,8 $\pm$ 2,3	30,5 $\pm$ 1,7	0,00
Erkek, n (%)	18 (37,5)	27 (49)	0,23
Sezeryan doğum, n (%)	35 (72,9)	38 (69,1)	0,67
RDS için surfaktan tedavisi, n (%)	44 (91)	28 (50,9)	0,00
Antenatal steroid n (%)	32 (66)	37 (67,3)	0,94
5.dakika APGAR $\pm$ SD	6,7 $\pm$ 1,9	7,7 $\pm$ 1,6	0,00
RDS: respiratuvar disstress sendromu			

<b>Tablo 2. PDA'sı açık grupla kapalı grup arasında komplikasyonların dağılımı</b>			
	<b>PDA'sı açık bebekler (n=48)</b>	<b>PDA'sı kapalı bebekler (n=55)</b>	<b>p değeri (&lt;0,05)</b>
Pulmoner hemoraji, n (%)	8 (16,7)	1 (18,2)	0,00
Pnömotoraks, n (%)	10 (20)	8 (14,5)	0,40
Cerrahi tedavi gereken NEK, n (%)	3 (27,1)	0 (%0)	0,06
IVK, n (%)	15 (31,3)	9 (16,4)	0,07
Evre 3-4 IVK (%)	1 (%2,2)	3 (%5,4)	0,64
BPD, n (%)	23 (47,9)	9 (16,4)	0,00
ROP, n (%)	9 (18,8)	3 (5,4)	0,01
Ölüm, n (%)	13 (27,1)	4 (7,2)	0,00
Ventilatörden ayrılma (gün) $\pm$ SD	27,2 $\pm$ 35,9	14,6 $\pm$ 34,1	0,07
Taburculuk (gün) $\pm$ SD	60,6 $\pm$ 41,3	37,8 $\pm$ 38,6	0,01
NEK: nekrotizan enterokolit, IVK: intra ventriküler kanama, BPD: bronkopulmoner displazi, ROP: premature retinopatisi *Bebek 36 haftalık veya taburcu olurken hala oksijen tedavisi alıyorsa BPD kabul edildi **Lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan bebekler ROP olarak kabul edildi			

sepsisinden, ortalama 12. günde (2-59 gün) öldüler. Cerrahi kapama hiçbir hastaya yapılmadı.

PDA'sı açık bebeklerde pulmoner hemoraji, NEK, BPD, ROP ve ölüm oranları PDA'sı kapalı olanlarla karşılaştırıldığında, PDA'sı açık grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (Tablo 2). NEK gelişen bebeklerden üçüne kolostomi açıldı.

## Tartışma

Duktus arteriozus ana pulmoner arter ile inen aorta arasında yer alan geniş damardır. Term bebeklerde doğumu takiben fonksiyonel kapanma ilk gün içinde hızla olur. Term bebeklerin %50'sinde ilk 24 saatte, %90'ında 48 saatten önce ve tüm bebeklerde 96. saatte kapanmış olmalıdır. PDA ise

duktusun kapanmaması ve açık kalmasıdır. PDA esas olarak preterm ve özellikle 1500g altı bebeklerin sorunudur. Doğum tartısı 1750g altı bebeklerde PDA sıklığı %45 olarak bulunmuştur (5). Benzer bir şekilde çalışmamızda PDA sıklığı %46 bulundu. Preterm bebeklerde PDA sık görülmesi artmış PGE2 ve duktus düz kasının azalmış oksijen (O2) duyarlılığına bağlanmıştır (6,7). Bu gelişimsel sorun antenatal steroid tedavisi ile engellenebilir ve PDA sıklığı azalabilir (8). Çalışmamızda antenatal steroid alımının PDA riskini azaltmadığı görüldü. Bu ise steroid uygulanmasının hemen sonrasında doğum eyleminin gerçekleşmesine veya asfiksi gibi diğer PDA risk faktörlerinin varlığına bağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda RDS ile PDA'nın arasında sıkı bir ilişki gösterilmiştir (2,9). Duktus arteriozus üzerine oksijen ve endotelin çok güçlü vazokonstriktör, prostaglandin E2 ve

İ2'de güçlü vazodilatatördür. İntrauterin dönemde düşük oksijen konsantrasyonu ve yüksek dolaşan PGE2 ve PGI2 seviyeleri duktusun açık kalmasına yardımcı olur. Doğum sonrası ise ani oksijen saturasyonunda yükselme ve prostaglandin seviyelerindeki düşme ile güçlü bir vazokonstriksiyon oluşur. Böylece doğumdan kısa bir süre sonra duktus fonksiyonel olarak kapanır. Bu olayın ise oksijenin endotelin salınımını arttırmasına bağlanmıştır. Fonksiyonel kapanmayı ise 1-3 ay sonra anatomik kapanma izlemektedir. Premature ve RDS'si olan bebeklerde bu ani oksijen saturasyonunda yükselme olamamakta ve duktusun kapanması gecikmektedir (2).

Çalışmamızda surfaktan tedavisi ile PDA sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca yapılan çalışmalarda PDA'sı açık olan bebeklerin akciğer dinamik kompliansının azaldığı ve mekanik ventilasyon süresinin uzadığı, uzun süreli mekanik ventilasyon ve akciğer kanlanması artışı sonucu ise BPD riskinin arttığı, hastanede yatış süresinin uzadığı bildirilmiştir (10,11). Çalışmada ortalama mekanik ventilatörde bağlı kalma süresine bakıldığında PDA'sı açık olan grupta daha uzun olmasına rağmen anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p=0,07$ ). Hastanede yatış süresi ve BPD sıklığı PDA'sı açık grupta anlamlı yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Pulmoner hemoraji ve PDA arasında da istatistiksel olarak anlamlı yükseklik vardı ( $p<0,05$ ) ve bu literatürle uyumluydu (5).

Preterm bebeklerde PDA renal ve intestinal kan akımını azaltıp, NEK gelişim riskini artırır (12,13). Ayrıca indometazin tedavisi de direkt mezenterik kan akımını azaltarak NEK'i artırabilir. Bu etki İBU'de daha az olmakla birlikte risk vardır. Dollberg ve arkadaşlarının 34 hafta öncesi doğan 6146 bebeği kapsayan çalışmasında 343 bebekte NEK saptanmış ve PDA'nın NEK için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (14). Çalışmada PDA'sı açık olan 48 bebekten 13'ünde NEK görüldü ve PDA'sı kapalı grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). NEK'li bebeklerin sadece üçü cerrahiye verildi. Diğer bebeklerde NEK Bell sınıflamasına göre evre 1-2 kabul edilip medikal tedavi yapıldı.

Patent duktus arteriozus ve kapatılması için uygulanan tedavinin ROP gelişimi ile direkt ilişkisi daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (15). PDA'da ROP gelişimine neden olarak retinal kan akımında oluşan azalma ve değişiklik sorumlu tutulmaktadır (16). Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İBU tedavisi alan PDA'lı bebeklerde ROP anlamlı yüksek bulunmuş (17). Bu çalışmada da lazer fotokoagülasyon tedavisi yapılan ROP sıklığı PDA'sı açık ve İBU tedavi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ).

Patent duktus arteriozus'lu bebeklerde İVK ve nörogelişimsel kusur gelişme riski artar. Marba ve arkadaşlarının 15 yıllık periyodu kapsayan çalışmasında 1381 bebek çalışmaya alınmış. PDA'nın İVK riskini artırdığı gösterilmiştir (18). PDA tedavisi de İVK riskini artırabilir. Couser ve arkadaşları tarafından PDA'sı indometazin ile kapatılan bebeklerle yapılan çalışmada, 36 aylıkken nörogelişimsel açıdan belirgin farklılık olmadığı tespit edilmiştir (19). Benzer bir çalışma İBU tedavisi ile yapılmış ve nöro-motor gelişim üzerine olumsuz etki saptanmamıştır (20). Sunulan çalışmadaki bebeklerde PDA'sı açık olan grupta İVK daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,07$ ). Evre 3 kanama ise PDA'sı açık grupta sadece 1 hastada vardı.

İbuprofen tedavisi alan grupta tedavi sırasında en yüksek total bilirubin düzeyi ortalama  $7,2\pm 2,9$  mg/dl. iken, diğer bebeklerde  $7,6\pm 3,7$  mg/dl. olarak bulundu. İBU tedavisi öncesi ve sonrası total bilirubin düzeylerinde anlamlı artış olmadı. Desfrere ve arkadaşlarının 34 bebeklik çalışmasında da İBU tedavisinin sarılık için risk oluşturmadığı gösterilmişti (21). Tabii ki sunulan çalışmada kan grupları dışında bilirubin düzeylerini etkileyen diğer risk faktörleri de değerlendirilmeliydi. Bu da çalışmanın retrospektif olmasından kaynaklı bir eksikliklerdir.

Bu çalışmada da görüldüğü gibi PDA premature bebeklerin önemli sorunlarından olan NEK, BPD, ROP, pulmoner hemoraji ve İVK ile ilişkilidir. Tedavide oral veya intravenöz kullanılan İBU ile hastaların büyük çoğunluğunda duktus kapanmaktadır. Nispeten kolay ve ucuz tedavi edilebilen PDA'nın erken tedavi edilmemesi, eşlik eden sorunlardan ötürü uzamış yoğun bakım yatışına ve yatış maliyetlerinde artışa neden olmaktadır. Uzun dönemde hastanın rehabilitasyonu ve takibi için gereken tedavi masrafı da artacaktır.

Sonuç olarak PDA'nın özellikle çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde erken kapatılması mortaliteyi, gelişebilecek erken ve geç morbiditeleri, hastane yatış ve taburculuk sonrası tedavi maliyetini azaltacaktır.

## Kaynaklar

1. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? J Perinatol 2010;30:241-52.
2. Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. Indian J Pediatr 2008;75:277-80.
3. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000;343:674-81.

4. Akısü M, Özyürek AR, Dorak C, Parlar A, Kültürsay N. Prematüre bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde enteral ibuprofen ve indometazin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001;44:56-60.
5. Gomella TL, Lange Neonatology, sixth edition, Baltimore, Maryland 2009.p.360-3.
6. Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R et al. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation* 2007;115:1777-88.
7. Thébaud B, Wu XC, Kajimoto H, Bonnet S, Hashimoto K, Michelakis ED et al. Developmental absence of the O<sub>2</sub> sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O<sub>2</sub> constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;63:176-81.
8. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981;98:123-6.
9. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:1020-30.
10. Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome Effects of pulmonary compliance and ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:236-9.
11. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
12. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:138-44.
13. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6.
14. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:184-8.
15. Sasi A, Deorari A. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr* 2011;48:301-8.
16. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982;101:587-93.
17. Kumar P, Sankar MJ, Deorari A, Azad R, Chandra P, Agarwal R et al. Risk factors for severe retinopathy of prematurity in preterm low birth weight neonates. *Indian J Pediatr* 2011;78:812-6.
18. Marba ST, Caldas JP, Vinagre LE, Pessoto MA. Incidence of periventricular/intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:505-11.
19. Couser RJ, Hoekstra RE, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Connett JE. Neurodevelopmental follow-up at 36 months' corrected age of preterm infants treated with prophylactic indomethacin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:598-602.
20. Loeliger M, Shields A, McCurnin D, Clyman RI, Yoder B, Inder TE et al. Ibuprofen treatment for closure of patent ductus arteriosus is not associated with increased risk of neuropathology. *Pediatr Res* 2010;68:298-302.
21. Desfrere L, Thibaut C, Kibleur Y, Barbier A, Bordarier C, Moriette G. Unbound Bilirubin does not Increase during Ibuprofen Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *J Pediatr* 2012;160:258-64.