

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde patent duktus arteriozus ligasyonu yapılan prematüre bebeklerin retrospektif incelenmesi

Didem Armangil¹, Murat Yurdakök², Tevfik Karagöz³, Fuat Emre Canpolat¹

Ayşe Korkmaz³, Şule Yiğit², Gülsevin Tekinalp²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Uzmanı, ²Pedatri Profesörü, ³Pedatri Doçenti

SUMMARY: Armangil D, Yurdakök M, Karagöz T, Canpolat FE, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). The retrospective analysis of premature infants with patent ductus arteriosus ligation in the neonatal intensive care unit. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 187-192.

In this retrospective study, we evaluated the effect of single versus multiple courses of indomethacin on the timing of surgical ligation, duration of oxygen dependency after indomethacin treatment and surgical ligation, re-hospitalization, and neonatal morbidity parameters. Between 2000 and 2006, 29 infants who underwent surgical ligation of patent ductus arteriosus (PDA) were included in the study group. Twelve infants received one course and 14 infants received two or more courses of indomethacin. One course and multiple courses did not affect the ligation age statistically ($p=0.486$). There was also no significant difference between one course and multiple courses of indomethacin on duration of oxygen dependency after indomethacin and post-ligation or on duration of mechanical ventilation after surgery. There was no statistically significant difference in morbidity parameters. Postoperative mortality in surgically ligated patients was 3% at 7 days, 10% at 30 days and 13% beyond day 30 up to hospital discharge. We concluded that early surgical ligation of PDA is needed if there is no response to medical treatment. Although multiple courses of indomethacin treatment before surgical ligation appear not to have any significant adverse effects, it should be considered that the potential for adverse effects exists.

Key words: patent ductus arteriosus, indomethacin, surgical ligation.

ÖZET: Bu retrospektif çalışmada tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alıp PDA ligasyonu yapılan yenidoğan bebeklerin cerrahi ligasyona gitme zamanı, indometazin tedavisi sonrası ve cerrahi ligasyon sonrası oksijen bağımlı geçen süre, yeniden hastaneye yatırma ve neonatal morbidite parametrelerinin sonuçları verilmiştir. 2000 ile 2006 yılları arasında PDA ligasyonu yapılan 29 yenidoğan bebek çalışma grubunu oluşturdu. Oniki bebek tek kür, ondört bebek çoklu kür indometazin tedavisi aldı. Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisinin ligasyon yaşını etkilemediği görüldü ($p=0.486$). Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alan gruplar arasında indometazin tedavisi ve ligasyon sonrası oksijene bağımlı geçen süre, ligasyon sonrası mekanik ventilatöre bağlı geçen süre açısından da fark görülmedi. Ayrıca tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alan bebekler arasında morbidite parametreleri açısından da fark saptanmadı. Postoperatif mortalite yedinci gün %3, otuzuncu gün %10, otuzuncu günden taburculuğa kadar geçen sürede %13 saptandı. Sonuç olarak tıbbi tedavi sonrası erken cevap alınamayan hastalarda cerrahi ligasyon düşünülmeli, çoklu kür indometazin tedavisinin yan etkileri de göz önüne alınacak olursa PDA tedavisi için fazla zaman kaybedilmemelidir.

Anahtar kelimeler: patent duktus arteriosus, indometazin, cerrahi ligasyon.

Prematüre bebeklerde soldan sağa önemli şanta neden olan patent duktus arteriozusun (PDA), artmış neonatal morbidite ve mortalite parametreleri ile yakından ilişkisi olduğu 15 yılı aşan süredir bilinmektedir¹. Prematüre bebeklerde PDA'nın insidansı %20 ile %60 arasında değişir ve bu insidans gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır². Prevelans ise 1500 gr'ın altında doğan bebeklerde %50'ye kadar yükselmektedir³. Prematüre doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastalarda duktal medial kas dokusunun az olması, immatür duktusun PO₂ ile ilişkili konstriksiyona daha az duyarlı iken prostaglandinle vazodilatasyona daha fazla duyarlı olması gibi faktörlere bağlıdır⁴. Respiratuar distres sendromu (RDS)⁵, perinatal asfiksi⁶ ve hayatın ilk birkaç gününde fazla sıvı tedavisi ile yüklenen⁷ prematüre bebekler klinik olarak semptomatik PDA geliştirmeye eğilimlidir. Belirgin soldan sağa şanta neden olan PDA'nın kalp debisindeki değişime bağlı olarak gelişen komplikasyonları; nekrotizan enterokolit (NEK)⁸, prematürel retinopatisi (ROP)⁹, intraventriküler kanama (İVK)¹⁰ ve ventilatöre bağlı geçen sürenin uzaması ile bronkopulmoner displazidir (BPD)¹¹.

Bu çalışmada hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde tek kür veya çoklu kür indometazin tedavisi almasına rağmen tedaviye yanıt vermeyerek cerrahi ligasyona giden prematüre bebeklerin erken sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır. Tek kür veya çoklu kür indometazin tedavisi sonrası cerrahi ligasyona gitme zamanı, indometazin tedavisi sonrası ve cerrahi ligasyon sonrası oksijen bağımlı geçen süre, yeniden hastaneye yatırma ve neonatal morbiditelerden RDS, NEK, İVK, ROP, BPD, sepsis ve cerrahi sonrası mortalitenin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışma 2000 Ocak ayı ile 2006 Temmuz ayları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yattıkları dönemde PDA ligasyonu uygulanan prematüre bebeklerin hastane dosyaları incelenerek retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya dış merkezde doğan ve konjenital kalp hastalığı olan bebekler alınmadı. PDA ligasyonu yapılan bebeklerin gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, beşinci dakika Apgar skorları, PDA'ya ait klinik bulgular, indometazin tedavisine

başlama yaşı, indometazin kür sayısı ve ligasyon zamanı kaydedildi. Ekokardiyografiler pediatrik kardiyolog tarafından yapıldı. Anlamlı PDA, sol atrium/aort çapının 1.4'ün üstünde olması ve duktusun lumen boyutunun (mid-duktal çap) 1.5 mm'nin üstünde olması¹², duktustan ana pulmoner artere diyastol sonu düşük akım hızı (1 m/sn) ile sol-sağ şantın var olması¹³ ile tanımlandı. Tek kür indometazin tedavisi, 0.2 mg/kg 12 saat aralıklarla toplam üç dozda verildi¹⁴. Tek kür indometazin tedavisi sonrasında PDA'nın ekokardiyografik olarak kapanıp kapanmadığı değerlendirildi. Ekokardiyografik olarak duktal kapanma olmayan vakalara ikinci kür indometazin verilip verilmediği öğrenildi. Çoklu kür indometazin tedavisi, iki ve ikinin üzerinde indometazin kürleri alınması halinde tanımlandı. PDA ligasyonu sonrasında ventilatöre bağlı geçen süre, indometazin tedavisi ve ligasyon sonrası oksijen bağımlı geçen süre, RDS, İVK, NEK, ROP, BPD, sepsis, yeniden hastaneye yatış, ölüm nedeni ve yaşı kaydedildi. İstatistiksel değerlendirme Mann-Whitney U testi, Fisher "exact t" testi ve "Continuity Correction" ile yapıldı.

Bulgular

Değerlendirme döneminde hastanemizde PDA ligasyonu yapılan 29 yenidoğan bebek çalışma grubunu oluşturdu. Doğum ağırlıklarının ortanca değeri 970 gr, gebelik haftasının 28 hafta idi. İndometazin tedavisine başlama yaşının ortanca değeri 5.5 gün, ligasyon uygulamasının 26 gün bulundu (Tablo I).

Tablo I. PDA ligasyonu yapılan bebeklerin demografik özellikleri.

Demografik özellikler	
Doğum ağırlığı (gr)	970 (680-2600)
Gebelik yaşı (hafta)	28 (24-36)
Cinsiyet (K/E)	12/17
Vajinal/sezaryen doğum	22/7
Beşinci dakika Apgar skoru <7	13 (%44.8)
İndometazin tedavisine başlama yaşı (gün)	5.5 (2-21)
Ligasyon yaşı (gün)	26 (12-55)

Ortanca (dağılım).

Cerrahi sonrası komplikasyon olarak iki bebekte pnömotoraks görüldü. Cerrahi öncesi 29 hastanın 26'sının indometazin tedavisi aldığı ve üç bebeğe trombositopeni ve böbrek yetmezliği nedeniyle indometazin verilemediği görüldü. Oniki bebek tek kür, ondört bebek çoklu kür indometazin

tedavisi aldı. Tek kür indometazin tedavisi alan 12 bebeğin üçünün PDA'sı ekokardiyografik bulgularla kapandı, ancak daha sonra tekrar rekanalize olduğu için cerrahi uygulandı; beşinin böbrek fonksiyonları bozulduğu için, ikisinin İVK geliştiği için, ikisinin de sepsis ve trombositopeni geliştiği için tekrar indometazin verilemedi ve cerrahi uygulandı.

Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alan gruplar arasında doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, doğum şekli, beşinci dakika Apgar skoru ve tedaviye başlama yaşı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisinin ligasyon yaşını etkilemediği görüldü ($p=0.486$). Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alan gruplar arasında indometazin tedavisi ve ligasyon sonrası oksijene bağımlı geçen süre, ligasyon sonrası mekanik ventilatöre bağlı geçen

süre açısından da fark görülmedi. Tablo II'de PDA ligasyonu yapılan hastaların preoperatif özellikleri verilmiştir.

PDA ligasyonu yapılan hastalarda RDS görülme sıklığı %48 (14/29), İVK %31 (9/29), NEK %17 (5/29), ROP %24 (7/29), BPD %72 (21/29), sepsis %44 (13/29), yeniden hastaneye yatış %24 (7/29) saptandı. Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alan gruplar arasında BPD, İVK, NEK, ROP, RDS, sepsis ve yeniden hastaneye yatırma açısından fark görülmedi (Tablo III).

PDA ligasyonu yapılan 29 bebekten yedisi kaybedildi. Cerrahi sonrasında ölüm zamanının ortanca değeri 37 gün (1-93 gün) bulundu. Postoperatif mortalite yedinci gün %3, otuzuncu gün %10, otuzuncu günden taburculuğa kadar geçen sürede %13 saptandı. Ölüm nedenleri Tablo IV'te verilmiştir.

Tablo II. Tek kür ve çoklu kür indometazin alıp PDA ligasyonu yapılan bebeklerin preoperatif parametreleri.

	Tek kür indometazin sonrası ligasyon (n=12)	Çoklu kür indometazin sonrası ligasyon (n=14)	P
Doğum ağırlığı (gr)	1010 (700-2600)	935 (680-1410)	0.354
Gebelik yaşı (hafta)	27.5 (26-36)	28 (24-32)	0.835
Cinsiyet (K/E)	3/9	8/6	0.21
Vajinal/sezaryen doğum	4/8	3/11	0.67
Beşinci dakika Apgar skoru <7	5/7	6/8	1
İndometazin tedavisine başlama yaşı (gün)	6.5 (2-21)	5 (2-20)	0.9
Ligasyon yaşı (gün)	26 (12-35)	24 (17-55)	0.486
İndometazin sonrası oksijene bağımlı geçen süre (gün)	30.5 (12-98)	33.5 (0-73)	0.979
Ligasyon sonrası oksijene bağımlı geçen süre (gün)	21 (1-93)	18.5 (3-60)	1
Ligasyon sonrası ventilatöre bağlı geçen süre (gün)	6.5 (1-93)	7.5 (3-43)	0.877

Ortanca (dağılım).

Tablo III. Tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisi alıp PDA ligasyonu yapılan bebeklerin morbidite parametreleri.

	Tek kür indometazin sonrası ligasyon (n=12)	Çoklu kür indometazin sonrası ligasyon (n=14)	P
Respiratuvar distres sendromu	7 (58.3%)	7 (50.0%)	0.713
İntraventriküler kanama	6 (50.0%)	3 (21.4%)	0.218
Nekrotizan enterokolit	4 (33.3%)	1 (7.1%)	0.148
Prematürel retinopatisi	3 (25.0%)	4 (28.6%)	1.0
Sepsis	6 (50.0%)	7 (50.0%)	1.0
Kronik akciğer hastalığı	10 (83.0%)	11 (78.6%)	1.0
Yeniden hastaneye yatış	3 (25.0%)	4 (28.6%)	1.0
Ölüm	3 (25.0%)	4 (28.6%)	1.0

Tablo IV. PDA ligasyonu yapılan bebeklerin ölüm nedenleri (n=7)*.

Ölüm nedenleri	n (%)
Kronik akciğer hastalığı	6 (85.7%)
Sepsis	5 (71.4%)
Pnömoni	4 (57.1%)
Dissemine intravasküler koagülasyon	1 (14.2%)
Böbrek yetmezliği	2 (28.5%)
Pnömotoraks	2 (28.5%)
Pulmoner kanama	1 (14.2%)
Hidrops fetalis	1 (14.2%)

*Bir bebekte birden fazla neden görülebilmektedir.

Tartışma

Prematüre bebeklerde önemli derecede hemodinamik dengesizliğe yol açan duktus arteriozus tıbbi ya da cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilse de her iki tedavi seçeneğinin seçimi konusunda günümüzde halen tartışmalar devam etmektedir ve yarar-zarar ilişkisi üzerine görüş birliğine henüz varılamamıştır. PDA'nın tedavisinde sıvı kısıtlaması, diüretikler, indometazin veya ibuprofen gibi prostaglandin sentez inhibitörleri ve tıbbi tedaviye cevap alınmazsa cerrahi yöntemler yer almaktadır¹⁵.

Siklooksijenaz (COX) inhibitörü olan indometazin, 1976 yılından beri klinik olarak uygulanan ve prematüre bebeklerde PDA'nın kapanmasını kolaylaştıran bir ilaçtır¹⁶. İndometazin tedavisine cevap alınamayan, ciddi kalp yetmezliği ve pulmoner fonksiyonlarda bozulması olan bebeklerde kısa süre içinde cerrahi ligasyon düşünülmelidir². İndometazinin özellikle prematüre bebeklerde kan akımını azaltarak renal fonksiyonlarda bozulma, intestinal kan akımını da bozarak NEK'e neden olma riski yüksektir¹⁷. Meyer ve arkadaşlarının¹⁸ izole intestinal perforasyonu olan 1000 gr'ın altındaki yedi vakalık çalışmasında beş hastanın indometazin tedavisi aldığı bildirilmiştir. Duktusun indometazin sonrası kapanmasından sonra tekrar açılma riski de bulunmaktadır¹⁹. Bu durum prematüre bebeklerde duktus arteriosusun düz kas tabakasının yetersiz gelişmiş olmasına ve indometazinin duktal kapanmada yetersiz kalmasına bağlanmıştır²⁰. Doğum ağırlıkları 1000 gr'ın altında olan prematüre bebekler daha büyük bebeklerle karşılaştırıldığında yüksek dağılım hacmi, geniş hücre dışı sıvı hacmi ve düşük serum protein konsantrasyonları nedeniyle plazma indometazin düzeyleri düşük bulunmuştur^{21,22}. Bu da özellikle prematüre bebeklerde duktal kapanmayı

sağlamak için tekrarlayan indometazin kürlerine ihtiyaç duyulmasını açıklayabilir. Çalışmamızda indometazin verilmesinin ortanca değeri 5.5 gün olarak literatürle uyumlu bulunmuştur, ancak erken indometazin tedavisi uygulanmasına rağmen duktal kapanma yetersiz olabilir²³.

Tıbbi tedavi seçeneklerine cevap alınmadığı zaman ya da indometazin verilmesi için kontrendikasyon varlığında (trombositopeni, böbrek yetmezliği, İVK, NEK) cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir². Prematüre bebeklerde PDA'nın cerrahi olarak kapatılmasının morbidite ve mortalitesi oldukça düşüktür²⁴. Bu çalışmada ligasyon sonrası sağkalım oranı yedinci ve otuzuncu günlerde sırasıyla %98 ve %90 olarak literatürle uyumlu bulunmuş; PDA ligasyonunun güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmüştür²⁵.

Yapılan bazı çalışmalar PDA ligasyonu sonrasında tansiyon pnömotoraks, hipotermi, intraoperatif kanama, frenik sinir felci ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar geliştiğini bildirmiştir²⁶. Bizim çalışmamızda diğer merkezlerle karşılaştırıldığında ligasyon sonrası sadece iki bebekte pnömotoraks görülmüş, postoperatif komplikasyonların az olmasının da, postoperative bakımın yoğun bakım ünitemizde yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Tek kür veya çoklu kür indometazin tedavisi alıp da ligasyona giden bebekler neonatal morbidite ve mortalite parametreleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tekrarlayan dozlarda indometazin tedavisinin premature bebeklerde her zaman duktal kapanmayı sağlamaması²⁰⁻²² ve yan etkileri de göz önüne alınacak olursa erken cerrahi tedavi seçeneğinin akılda tutulması daha doğru bir yaklaşım olabilir. Bu bebeklerde PDA ligasyonunun güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir²⁷. Cochrane veritabanına göre Tammela ve arkadaşlarının²⁸ çalışmasının dışında, uzamış indometazin kürleri sonrasında PDA ligasyonu oranında artış olduğu yayınlanmıştır²².

PDA'nın veya duktusun kapatılmasının akciğer fizyolojisi üzerine etkileri konusunda çalışmalar halen devam etmektedir. Farstad and Bratlid²⁹ duktusun kapatılması ile RDS'li bebeklerde akciğer kompliyansında bir değişiklik olmadığını saptamışlar, Van Woerkom ve arkadaşları³⁰ da PDA ligasyonunun çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde ortalama hava yolu basıncı, oksijen yüzdesi ve ventilasyon indeksi üzerinde

kısa dönemde fayda sağlamadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da tek kür veya çoklu kür indometazin tedavisi sonrasında PDA ligasyonuna giden bebeklerin RDS, BPD, oksijene bağımlı geçen süre ve mekanik ventilatöre bağlanma süresi açısından farklılık göstermediği saptandı. Ayrıca Lee and Tillet'in²⁵ çalışmasında cerrahi öncesinde iki ve üzerinde indometazin kürleri ile tedavi edilen bebeklerde oksijen bağımlılığında ve kronik akciğer hastalığında artma olduğu gösterilmiştir. Bu durum indometazin sonrası idrar çıkarımında azalmayla, pulmoner interstisyel sıvının artışına bağlı solunum ihtiyacındaki artış ve akciğer zedelenmesiyle açıklanabilir³¹.

Surfaktan eksikliği olan sıçan akciğerlerinde yapılan bir başka çalışmada da COX-2 inhibisyonunun nötrofil migrasyonunu artırdığı gösterilmiştir³². Prematüre bebeklerde erken dönemde indometazin kullanılması yararlı olabilir, ancak uzun dönemde ilacın akciğer fizyolojisi üzerine etkilerinin ne olduğu tam olarak açık değildir. Ancak tekrarlayıcı dozların ve tedavi süresinin uzatılmasının hastaya zarar verebileceğini unutmamak gerekir.

Cochrane veritabanında Rhodes ve arkadaşlarının³³ çalışması dışında tek kür ve çoklu kür indometazin tedavisinin İVK üzerine etkisi olmadığı, söz konusu çalışmada da uzamış indometazin kürleri ile serebral perfüzyondaki azalmayla İVK sıklığının azaldığı bildirilmiştir²². Çalışmamızda tek kür ve uzamış kür indometazin tedavisinin İVK üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Cassidy ve arkadaşları³⁴ çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde erken PDA ligasyonu ile NEK riskinin azaldığını göstermişlerdir. Bizim verilerimize göre tek kür ve çoklu kür sonrası ligasyona giden gruplar arasında NEK açısından da fark bulunmadı.

Sonuç olarak, önemli şanta yol açan semptomatik PDA'nın gerek tıbbi gerekse cerrahi yöntemlerle erken dönemde tedavisinin gerekliliği açıkça ortaya konulmaktadır. Ancak tekrarlayan kürlerde indometazin tedavisi alıp PDA ligasyonu yapılan bebeklerle tek kür tedavi sonrası cerrahi uygulanan bebekler karşılaştırıldığında neonatal morbidite ve mortalite parametreleri açısından anlamlı fark saptanmaması ve çoklu kür indometazin tedavisinin potansiyel yan etkileri göz önüne alınacak olursa erken dönemde cerrahi tedavinin önemi dikkate alınmalıdır. Ayrıca PDA

ligasyonu yapılan bebeklerin uzun dönemdeki prognozlarının belirlenmesi için daha geniş sayıda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cotton Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978; 92: 467-473.
2. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL. Patent ductus arteriosus. In: Mavroudis C, Backer CL (eds). *Pediatric Cardiac Surgery* (3rd ed). Philadelphia: Mosby, 2003: 223-233.
3. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev* 1991; 27: 65-77.
4. Clyman RI, Heymann MA. Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28: 77-93.
5. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975; 86: 120-126.
6. Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: a discriminant analysis model. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 723-727.
7. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980; 302: 598-604.
8. Noerr B. Current controversies in the understanding of necrotizing enterocolitis. Part 1. *Adv Neonatal Care* 2003; 3: 107-120.
9. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: 78-82.
10. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75: 183-186.
11. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2002; 52: 713-719.
12. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995; 127: 774-779.
13. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001; 6: 49-61.
14. 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: 235-239.
15. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003951.

16. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-533.
17. Meyers RL, Alpan G, Lin E, Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatr Res* 1991; 29: 569-574.
18. Meyer CL, Payne NR, Roback SA. Spontaneous, isolated intestinal perforations in neonates with birth weight less than 1,000 g not associated with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 714-717.
19. 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.
20. Danilowicz D, Rudolph AM, Hoffman JI. Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 1966; 37: 74-78.
21. Yeh TF, Luken J, Raval D, Thalji A, Carr I, Pildes RS. Indomethacin treatment in small versus large premature infants with ductus arteriosus. Comparison of plasma indomethacin concentration and clinical response. *Br Heart J* 1983; 50: 27-30.
22. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003480.
23. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 205-211.
24. Niinikoski H, Alanen M, Parvinen T, Aantaa R, Ekblad H, Kero P. Surgical closure of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 338-341.
25. Lee LC, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 2006; 6: 15-21.
26. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 2001; 29: 327-334.
27. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative v pharmacologic treatment. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 1171-1174.
28. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134: 552-557.
29. Farstad T, Bratlid D. Pulmonary effects of closure of patent ductus arteriosus in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 903-905.
30. Van Woerkom R, Govindaswami B, Cleary J, et al. Patent ductus arteriosus ligation in very low birthweight infants: is there benefit? *Pediatr Res* 2001: A32.
31. Bose CL, Laughon M. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr* 2006; 148: 713-714.
32. Lukkarinen H, Laine J, Aho H, Asikainen E, Penttinen P, Kaapa P. Inhibition of COX-2 aggravates neutrophil migration and pneumocyte apoptosis in surfactant-depleted rat lungs. *Pediatr Res* 2006; 59: 412-417.
33. Rhodes PG, Ferguson MG, Reddy NS, Joransen JA, Gibson J. Effects of prolonged versus acute indomethacin therapy in very low birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 481-484.
34. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, 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: 1511-1516.