



Prematüre Yenidoğanlarda Patent Duktus Arteriyozus

Premature Newborns with Patent Ductus Arteriosus

Suna Adeviye Dinç¹, Hanifi Soylu²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Konya, Turkey

ÖZ

Patent Duktus Arteriyozus (PDA), fetal hayatta ana pulmoner arter ve inen aorta arasında geçiş sağlayan duktus arteriyozusun doğumdan sonra beklenen sürede kapanmaması durumudur. Duktus arteriyozusun zamanında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk 72 saatte kapanması beklenir. Term yenidoğanların büyük çoğunluğunda yaşamın ilk 72 saatinde fonksiyonel kapanma görülürken prematürelde açık kalan duktusun birçok morbiditeye neden olduğu gözlenmiştir. Erken neonatal dönemde en sık karşılaşılan klinik bulgular; hemodinamik bozukluklar, kalp yetersizliği, solunum sıkıntısı ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimidir. Zamanından önce doğan bebeklerde patent duktus arteriyozus kronik akciğer hastalığı, prematürel retinopatisi (ROP), mortalite artışı, ventilatöre bağlı geçen sürenin uzaması ile bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit (NEK) ve periventriküler lökomalazi ile ilişkili bulunmuştur. PDA, klinik, radyolojik ve özellikle ekokardiyografik muayene bulguları ile rahatlıkla tanınır. Tedavi edilmezse sol ventriküler ve atriyal dilatasyon, progresif miyokardiyal bozulma ve konjestif sol kalp yetmezliğine neden olur. Şu anda, PDA'nın kapatılması için konservatif, farmakolojik veya cerrahi bir yaklaşımın avantajlı olup olmayacağı ve ne zaman olacağı belirsizdir. Bu derlemede prematürelde patent duktus arteriozusa yaklaşım, fizyopatoloji, tanı ve tedavi seçenekleri sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Patent duktus arteriyozus, prematüre, tedavi

ABSTRACT

Patent Ductus Arteriosus (PDA) is a condition in which ductus arteriosus, which provides a connection between the main pulmonary artery and aorta descends in fetal life, does not close in the expected period after birth. Ductus arteriosus is expected to close in the first 72 hours after birth in term infants. While functional closure occurs in the first 72 hours of life in the majority of term infants, it has been observed that the ductus that remains open in prematures causes a number of morbidities. In the early neonatal period, hemodynamic instability, heart failure, dyspnea, and/or respiratory distress requiring mechanical ventilation are the most common clinical signs. In preterm infants, patent ductus arteriosus was found associated with chronic lung disease, retinopathy of prematurity (ROP), increased mortality, bronchopulmonary dysplasia (BPD) due to prolonged ventilation, intraventricular bleeding, necrotizing enterocolitis (NEK), and periventricular leukomalacia. PDA is easily diagnosed with clinic, radiologic and particularly echocardiographic examination results. If it is not treated, it causes to left ventricular and atrial dilatation, progressive myocardial deterioration and congestive left heart failure. Currently, it is unclear whether and when a conservative, pharmacologic, or surgical approach for PDA closure may be advantageous. In this review, approach to patent ductus arteriosus in premature cases, physiopathology, diagnosis and treatment options will be presented.

Keywords: Patent ductus arteriosus, premature, treatment

Corresponding Author: Suna Adeviye DİNÇ

Address: Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

E-mail: sndvy_ts@hotmail.com, sunaadeviyetas@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 16.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 07.10.2020



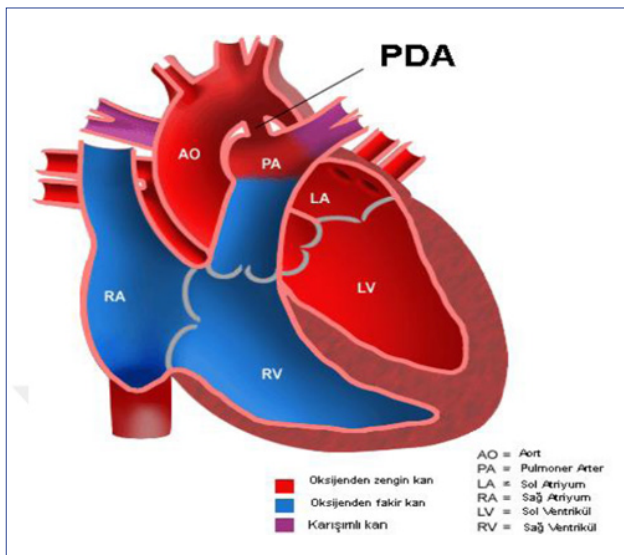
GİRİŞ

Duktus arteriyozus 6. gebelik haftasında gelişen, intrauterin dönemde fetusun yaşamsal şantıdır (1). Fetal hayatta ana pulmoner arter ve inen aorta arasında geçiş sağlayan duktus arteriyozusun doğumdan sonra beklenen sürede kapanmaması durumuna Patent Duktus Arteriyozus (PDA) denir. Duktus arteriyozusun zamanında doğan bebeklerde doğum sonrası ilk 72 saatte kapanması beklenir (2). Term yenidoğanların büyük çoğunluğunda yaşamın ilk 72 saatinde fonksiyonel kapanma görülürken prematürelere açık kalan duktusun birçok morbiditeye neden olduğu gözlenmiştir (3). Zamanından önce doğan bebeklerde PDA kronik akciğer hastalığı, prematürel retinopatisi (ROP), mortalite artışı, ventilatöre bağlı geçen sürenin uzaması ile bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK) ve periventriküler lökomalazi (PVL) ile ilişkili bulunmuştur (2,4). Patent duktus arteriyozus insidansı prematüre bebeklerde %20 ile %60 arasında değişmektedir ve bu insidans doğum ağırlığıyla ve gebelik haftasıyla ters orantılıdır. 1500 gr'ın altında doğan bebeklerde prevalans %50'ye kadar yükselmektedir (5).

2. PATENT DUKTUS ARTERIYOZUS

2.1. Tanımı

Duktus arteriyozusun ilk 72 saatte kapanmayıp açık kalması durumu PDA olarak tanımlanmaktadır (6). Nadiren de olsa DA inen aort dışındaki aort veya dallarından (çıkan aort, karotis veya subklavyan arterler, brakiosefalik arter, inen aort distal kısım) kaynaklanabilir, sağ veya ana pulmoner arterle birleşebilir. Bu yapının persiste etmesi durumu atipik PDA olarak adlandırılır (7) (Şekil 1).



Şekil 1. Patent duktus arteriyozus (PDA) (7)

Ekokardiyografik incelemede ölçülen duktus çapının büyüklüğüne, şekline, yarattığı hemodinamik etkilere ve oluşan klinik bulgulara göre hemodinamik olarak anlamlı ve anlamsız PDA olarak sınıflandırılır (8). Duktus çapına göre yapılan farklı bir sınıflamada ise sessiz (hastada klinik bulgu olmadan, herhangi bir nedenle yapılan EKO'da saptanan PDA), küçük, orta ve büyük şeklinde 4 grupta değerlendirilir (8).

Otuz haftadan küçük doğan prematürelere yaklaşık üçte birinde tedavi ihtiyacı olan PDA bulguları görülmektedir. Akciğer ile ilgili problemi olmayan prematüre bebeklerde duktus genellikle 5. günde kapanır ve bu bebeklerde çoğunlukla semptomatik bulgular görülmez. Otuz haftadan büyük doğan bebeklerde ise ciddi akciğer problemleri olsa dahi sıklıkla 5. günde duktus kapanır. Otuz haftadan küçük ve ciddi akciğer ile ilgili problemi olan bebeklerin üçte ikisinde 5. günde duktus açıktır (2).

2.2. İnsidans ve Etiyoloji

Term bebeklerde PDA'nın insidansı 100000 canlı doğumda 57 iken, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki genel oran kabaca üçte birdir (9). PDA konjenital kalp hastalıklarının %9-12'sini oluşturur. PDA insidansının yapılan bir çalışmada deniz seviyesine göre, deniz seviyesinden 4500-5000 metre yükseklikte 30 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erkekler için kızlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir (10). Patent duktus arteriyozus etiyojisinde prematürite, düşük doğum ağırlığı, respiratuvar distres sendromu, maternal rubella (ilk trimester), deniz seviyesinden yüksek yerlerde yaşama (düşük oksijenli), hipoksi, fizyolojik (<3ay) ve genetik faktörler rol oynar (11).

2.3. Patent Duktus Arteriyozusun Genetiği

Patent duktus arteriyozusun genetik ilişkisi venöz kandan, ağız içi mukozasından, kord kanından veya tükürükten alınan örnekler sayesinde pek çok çalışma ile araştırılmış, fakat bu çalışmalar sağlıklı prematürelere yapılmayıp, özellikle sendromik bebeklerde yapılmıştır (7,12,13). Bir çalışmada, PDA ile düz kas myozin ağır zincirini kodlayan MYH11 geni ve torasik aort anevrizması arasında ilişki bulunmuştur (14). Char sendromunda (el anomalileri, yüz dismorfizmi ve PDA) nöral krest hücrelerinde bulunan; gelişim, apoptozis ve hücre siklus kontrolünden sorumlu transkripsiyon faktörünü kodlayan bir gen olan TFAP2B (Transkripsiyon faktör AP2 beta)'de mutasyon saptanmıştır (15,16). Dagle ve ark. ise, apoptotik ve inflamatuvar yollarda rolü olan TRAF 1 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor) geni ile PDA arasında bir ilişki olduğunu bulmuştur (17,18).

2.4. Prematürelere Patent Duktus Arteriyozus Sıklığı

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile PDA görülme sıklığı ters orantılıdır. Patent duktus arteriyozus insidansı 28 haftadan küçük prematürelere %60- 70 civarında görülürken, 32 haftadan büyük prematürelere bu oran %20'ye kadar düşmektedir. 1000 gramın altındaki bebeklerde ise %40-55 oranında görülürken, 1500 gramın altındaki bebeklerde ise bu oran %30 olarak belirtilmektedir (19).

2.5. Prematürelere Patent Duktus Arteriyozus Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Patent duktus arteriyozus için en önemli iki risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik haftasıdır, ayrıca yüksek rakımda doğma ve perinatal asfiksi de PDA ile ilişkili bulunmuştur. Prematürelere PDA riskini arttırdığı öngörülen bazı etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir (19) (Tablo 1).

Tablo 1.	
Erken gebelik haftası	Düşük doğum ağırlığı
Antenatal steroidlere maruz kalmama	Koryoamniyonit
Yüksek miktarda intravenöz sıvı (>170 ml/kg)	Sepsis
İntrauterin büyüme geriliği	Genetik faktörler
İlaçlar	Perinatal asfiksi
Yüksek rakımda doğma	Respiratuvar Distres Sendromu

2.6. Patent Duktus Arteriyozusta Hemodinamik ve Pulmoner Değişiklikler

Patent duktus arteriyozusun patofizyolojik özellikleri soldan sağa olan şantın büyüklüğüne ve kardiyak ve pulmoner yanıtla bağlıdır. Preterm bebeklerin miyokardiyumları daha az kasılabilir eleman içerir ve bu bebeklerin kardiyak sempatik inervasyonları daha azdır. Böyle olmasına rağmen prematüre bebekler, soldan sağa şant miktarı sol ventrikül atım hacminin yarısından daha az olduğu takdirde etkili sistemik kan akımını sağlayabilmektedirler. Bu da sol ventrikül atım hacminin artırılması ile gerçekleşir, "afterload" azalmış sol ventrikül "preload" ise artmıştır. Soldan sağa şant miktarı sol ventrikül atım hacminin yarısından fazla ise sistemik kan akımı azalır (20,21). En çok etkilenen dokuların başlıcaları iskelet kası, cilt ve kemiktir. Devamında gastrointestinal sistem ve böbrekler de etkilenir. Sol ventrikül fonksiyonlarında daha bozulma gerçekleşmeden önce bu organlarda belirgin hipoperfüzyon ortaya çıkabilir (21). Bu durum da glomerüler filtrasyon hızında azalmaya neden olarak nekrotizan enterokolite sebep olabilir (22, 23).

Orta genişlikte PDA varlığında, pulmoner venöz basınçta artış olmasına bağlı, hem arteriyel hem de venöz uçta kapiller permeabilitede de artış olup, pulmoner ödem gelişebilir (24). Preterm bebeklerde pulmoner vazokonstrüksiyon yeteneğinin az olması klinik bulguların erken görülmesine neden olabilir. Ayrıca sürfaktan kullanılması gibi uygulamalar da pulmoner vasküler dirençte hızlı düşmeye neden olabilir. Bu hızlı düşme sonucunda pulmoner kanama meydana gelebilir (25, 26). Çok geniş duktus varlığında pulmoner vasküler yatak sistemik kan basıncına maruz kalır. RDS'li olan prematürelere plazma onkotik basıncı genellikle düşüktür ve buna bağlı olarak kapiller permeabilite artmış görülebilir. Bu da alveoler ve pulmoner interstisyel sıvının artmasına sebep olur. Plazma proteinleri alveoler bölgeye

geçtiği takdirde sürfaktanın fonksiyonları baskılanabilir ve pulmoner kompliansda azalma olur (27). Böylelikle ortalama hava yolu basıncının ve FiO₂'nin artırılması gerekeceğinden kronik akciğer hastalığı riski artar (22). Prematürelere PDA'nın sebep olduğu akciğerlerdeki sıvının filtrasyonu ve akciğer lenfatik sıvısının geri emilimi arasında hassas bir denge durumu bulunmaktadır. PDA, 72 saat geçmeden kapanırsa respiratuvar sistem olumsuz olarak etkilenmez (28, 29). Fakat PDA, 72 saat geçmesine rağmen açık kalmaya devam ederse veya fibrozis ya da interstisyel amfizem sebebiyle lenfatik drenajda bozulma gerçekleşirse, korele olarak pulmoner ödemde de artış gözlenir (30, 31).

2.7. Patent Duktus Arteriyozusta Klinik Belirti ve Bulgular

Patent duktus arteriyozusta görülen klinik bulgular spesifik değildir. En belirgin klinik bulgu, RDS'nin iyileşme fazı sırasında ortaya çıkan kalp yetmezliğidir. En erken ortaya çıkan bulgular ise solunum desteği ihtiyacında artış ve pulmoner ödemdir (32). Diğer klinik bulgular:

- Üfürüm: Sıklıkla sol sternum kenarı boyunca ve 2-3. interkostal aralıkta duyulan, yüksek frekanslı, sistolik bir üfürümdür. En erken ilk 24-72 saatler arasında, ikinci kalp sesinin sonuna doğru hatta bazen diyastole kadar da uzayabilen bir üfürüm duyulur. PDA için tariflenen devamlı üfürüm, daha büyük çocuklarda görülürken, prematüre bebeklerde daha nadirdir. Üfürümün süresi ve şiddeti soldan sağa olan şantın miktarıyla doğru orantılı olarak artar.
- Geniş nabız basıncı: Genellikle sıçrayıcı nabız şeklinde ortaya çıkar ve periferik nabız pulsasyonunda belirginleşme
- Sol kalp yetmezliği bulguları: Genellikle şantın çok geniş olduğu durumlarda ortaya çıkar. Başlangıçta takipne, dinlemekle akciğerlerde raller ve taşikardi görülürken, daha ciddi vakalarda ağır bradikardi ve apne gözlenir.
- Hepatomegali: Sol ventrikül yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkar.
- Hiperdinamik prekordiyum
- Apikal vuruda sola doğru yer değişikliği, gallop ritmi
- Sistolik-diyastolik kan basıncında düşme
- Metabolik asidoz

2.8. Patent Duktus Arteriyozus Terminolojisi

Patent duktus arteriyozus temel olarak 3 ana başlık altında incelenir. Bunlar da klinik belirgin PDA, semptomatik PDA ve hemodinamik olarak anlamlı PDA şeklindedir.

Klinik Belirgin Patent Duktus Arteriyozus: Bu tanımlamada, klinisyenler tarafından klinik bulguları değerlendirme aşamasında farklılık olabileceği unutulmamalıdır. Klinik şüphe ve belirtilerden en az bir tanesi olmak koşuluyla klinik belirgin PDA tanısı konulur. Fizik muayenede PDA ile korele üfürüm, periferik nabızlarda ve prekordiyal vuruda belirginleşme gibi bulgular olup, mümkün olduğunca ekokardiyografi ile kesinleştirilmelidir (33).



Semptomatik Patent Duktus Arteriyozus: Bu tanımlamada artık PDA, hastanın klinik durumu üzerinde etki göstermeye başlamıştır. PDA'nın semptomatik hale geldiği hipotansiyon gibi klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla anlaşılır. Sistemik hipoperfüzyon ve/veya pulmoner hiperperfüzyon ortaya çıkar, dolaşım ve solunum üzerine olan etkiler çok daha basit tanımlanabildiği için değerlendirilmede bu sistemler öncelikle kullanılır. Solunum parametre değerlerinde ve mekanik ventilatör ayarlarında kötüleşme ve mekanik ventilatörden ayrılmada zorluk, kan basıncında düşme, persistan apne atakları ve pulmoner kanama semptomatik PDA'da görülür. Bu belirtilerden ilk hafta içerisinde ortaya çıkan ve en özgül olarak kabul edilen pulmoner kanamadır (19).

Hemodinamik Olarak Anlamlı Patent Duktus Arteriyozus: Hemodinamik olarak anlamlı PDA (HAPDA) tanımlaması çok sık kullanılıyor olmasına karşı hala net olarak ne şekilde tanımlama yapılacağı açısından fikir birliği sağlanamamıştır (34). Bu tanımlamayı yapmaktaki en büyük amaç, 28 haftanın altında olan bebeklerde geniş PDA'nın intraventriküler ve pulmoner kanamadan ölüm dahil çok ciddi morbidite ile ilişkisini işaret eden veriler bulunması nedeniyle gelişebilecek bu komplikasyonları engellemek amacıyla klinisyenlerin PDA kapatma kararı almasında yardımcı olmaktır (32, 35, 36).

Soldan sağa olan şant artınca sistemik kan akımıyla korele olarak pulmoner kan akımında artış görülür. Bu şantın anlamlı olup olmadığı pulmoner kan akımı ile sistemik kan akımı arasındaki oran (Qp:Qs) ile değerlendirilebilir. İzole PDA'da sistemik kan akımı sağ ventriküldeki atım hacminden, pulmoner kan akımı ise sol ventrikül atım hacminden ölçülmektedir. Aslında bu durumda tezatlık var gibi görünse de, sol ventriküldeki atım hacmi sol atriya akciğerlerden dönen kanı gösterir. Bu da duktus arteriyozus ve sistemik kan akımı ile akciğerlere geri dönen toplam kan miktarıdır. Fakat prematürelde genellikle foramen oveden soldan sağa şantın varlığı sebebiyle, duktal şantın anlamlı olup olmadığını saptamada ventriküler atım hacmi rutinde kullanılmamaktadır. Duktus arteriyozus çapının ölçümünde Qp:Qs ile en iyi korelasyon gösteren renkli doppler ile ölçümdür. 1,5 mm altında ölçülen duktus çapı, bebeğin doğum ağırlığı 1500 gr altında ise anlamsız, çap ölçümü >1,5 mm ise şantın anlamlı olduğu kabul edilir. Ölçülen duktus çapının 2 mm den büyük olduğu durumda pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı ikiden fazladır (Qp:Qs > 2:1). Ekokardiyografik inceleme ile erken zamanda saptanan geniş çaplı DA varlığı ilerleyen dönemde yüksek oranda semptomatik PDA görülmesine etkindir. Otuz haftanın altında doğmuş prematürelde duktus çapının postnatal 3. saatte 2 mm veya postnatal 5. saatte 1,6 mm ölçülmesi %93 oranında semptomatik PDA olacağını düşündürür (37). Yapılan bir çalışmada, doğum haftaları ortalaması 28,5 hafta olan 60 prematürenin erken dönemde, postnatal 12-

48 saatlerde yapılan ekokardiyografik incelemelerinde duktus çapının 1,5 mm/kg'dan büyük olmasının, semptomatik PDA'yı göstermedeki özgüllüğünün %73, duyarlılığının ise %94 olduğu gösterilmiştir. Bu durum göz önünde bulundurulursa erken dönemde yapılan ekokardiyografik incelemeler sayesinde, doğum ağırlığı çok düşük olan bebeklerde PDA'nın cerrahi operasyonla gereksiz kapatılma oranında düşme sağlanabilir (38). Aortadaki diyastolik akım paterni de pulmoner kan akımı ile sistemik kan akımı arasındaki oranı oldukça doğru yansıtan başka bir parametredir. Aortadaki diyastolik akım normalde ileriye doğrudur. Bu progresif akım, duktal şant arttığında progresif olarak kaybolup, sonrasında akımın yönü geriye doğru olur ve kan diyastol boyunca duktus arteriyozusa geri dolar (39).

Kalbin solundaki volüm yüklenmesinin derecesini belirleyip PDA'nın anlamlı olup olmadığını tahmin edilmesinde, ekokardiyografik inceleme ile ölçülen sol atriyum çapının (La) aort kökü çapına (Ao) oranının 1,4 ve üzerinde olması (La:Ao \geq 1,4), anlamlı duktal şantı gösteren bir diğer parametre olarak kabul edilir (6, 40, 41). Sol atriyum büyüklüğü, mitral kapak ve sol ventrikül fonksiyonu normalken, sol ventriküler preload için belirleyici olmasına rağmen, pulmoner fazla kanlanmanın derecesini kesin olarak yansıtmamaktadır. Atriyal septal defekt ve patent foramen ovale varlığında sol atriyum çapı ve buna bağlı olarak da La:Ao oranında azalma olur, normal La:Ao oranı olması, sistemik dolaşımdan çalma fenomeni durumu hakkında bilgi vermez. Tam olarak kapanmamış atriyal septal defekt ve patent foramen ovale varlığında, sistemik çalma fenomenini dengede tutmak amacıyla, küçük sol atriyum çapı (düşük preload), sol ventrikül atım hacminin artmasına engel olur (4).

Son yıllarda hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın belirlenmesinde, sol pulmoner arterin diyastolik akım hızı (42), transduktal hız oranı (43) ve sol ventrikül atım hacminin superior vena cava akımına oranı (40) gibi ölçümler kullanılmaya başlanmıştır. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın belirlenmesinde bir diğer olası belirteç de serum B tip natriüretik peptit (BNP) düzeyleridir (44, 45). Hemodinamik açıdan anlamlı PDA tanısında serum BNP düzeyinin, ekokardiyografik bulgularla korelasyonu iyi olmasına rağmen, farklı çalışmalarda kullanılan eşik değerler kıyaslandığında ciddi anlamda değişkenlik görülmesi ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle rutinde klinik kullanımda uygun görülmemiştir.

2.9. Patent Duktus Arteriyozusta Tanı Yöntemleri

- Klinik Bulgular: Solunum sıkıntısı, takipne, taşikardi, üfürüm ve kalp yetmezliği gibi klinik bulgular şüphelenmek ve tanı koymak için önemlidir.
- Akciğer Grafisi: Başlangıçta sol atriumda ve sol ventrikülde büyüme izlenirken, daha ilerlemiş olgularda kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve bununla ilişkili olarak akciğer sahalarında silinme görülmektedir.

- Telekardiyografi ve Elektrokardiyografi: Bu yöntemler PDA'nın ilk dönemlerinde faydalı bulunmamışlardır. Fakat orta büyüklükte bir şant olup, haftalar boyu devam ettiği takdirde, kalpte sol tarafta yüklenmeye bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrial genişlemeye ait bulgular saptanabilir.
- Ekokardiyografi ve Doppler Çalışmaları: Ekokardiyografik incelemelerde, PDA'nın hemodinamik açıdan anlamlı olup olmadığını gösterecek hem özgül hem duyarlı bir tek parametre yoktur. Bu sebeple çok fazla parametre göz önünde bulundurularak HAPDA tanısı konulur. DA ekokardiyografik inceleme ile direkt olarak görüntülenebildiği için, duktustaki şantın büyüklüğünü ve bu şantın bebek üzerinde kliniği nasıl etkileyeceğini gösteren altın standart tanı koyma aracıdır. Duktus arteriyozus için, inen aorta ve pulmoner artere doppler incelemesi yapılabilir. Duktal şant hakkında renkli doppler ile daha fazla ve daha ayrıntılı bilgi edinilebilir. Duktal şanttaki akımın hızı ve yönüne ilaveten, pulmoner arter ve inen aortadaki diyastolik akım paterni ve buradaki farklılıklar da pulsed doppler ile gösterilebilir. Kalbin sol tarafından yüklenmeye uyumlu bulgular gözlemlenebilir. Yapılan tüm incelemeler, duktusun patent olup olmadığı, patent ise genişliğinin ne kadar olduğu, duktustaki akımın hangi yönde olduğu, duktusun kendiliğinden kapanma ihtimalinin olup olmadığı, duktal şantın pulmoner ve sistemik dolaşımı nasıl etkilediği sorularına cevap bulmak amaçlıdır. Ekokardiyografik incelemelerde başlıca, PDA'nın büyüklüğü, artmış pulmoner dolaşım, sol kalpte yüklenme ve duktal çalmaya bağlı sistemik hipoperfüzyonun gösterilmesi amaçlanır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; PDA'nın çapı, duktustaki akım, PDA'daki akım paterni, sol kalp ölçümleri (sol ventrikül büyüklüğü, sol atriyumun aort köküne oranı), inen aortada retrograd diyastolik akım ve akımın hızı, transmitral pasif ve aktif akım, PDA'daki şantta end diyastolik akım hızının tepe sistolik akım hızına oranı, miyokardiyal akım hızı ve miyokardiyal fonksiyon indeksi, PDA'nın sol pulmoner artere oranı, antegrad pulmoner arter diyastolik akım hızı, duktus arteriyozus tepe sistolik akım hızı, duktus arteriyozusta diyastol sonu akım hızı ve inen aortadaki akım hızıdır.
- Biyobelirleyiciler: Prematüre PDA'sında, ekokardiyografik incelemenin mümkün olmadığı koşullarda, ekokardiyografik inceleme ile beraber tedavi kararını vermede ve tedaviye yanıt durumunu değerlendirmede biyobelirleyiciler kullanılmaktadır. PDA tanısı konulmasında ve tedavi yönetiminde kullanılan biyobelirleyiciler şeklinde isimlendirilen parametreler; atriyal natriüretik peptid (ANP), B tipi natriüretik peptid (BNP), amino-terminal pro-B-type natriüretik peptid, endotelin-1 ve C-terminal pro-endotelin-1, nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin, kalp yağ asidi bağlayıcı protein, kardiyak troponin T şeklinde sıralanabilir (Tablo 1). En sık kullanılan biyobelirleyiciler NT-proBNP ve BNP olup, idrarda ve plazmada HAPDA'sı olan bebeklerde seviyeleri artar

ve tedaviden sonra tekrar normal seviyelerine düşer (46). Kardiyak troponin-T ve ANP daha nadir kullanılır. Daha gelişmiş ülkelerde ekokardiyografik inceleme yerine biyobelirleyicilerin daha sık kullanılmasının nedeni, maliyetin daha yüksek olması ve sağlık çalışanı açısından ise daha yoğun emek istemesidir (47).

- Near Infrared Spectroskopi (NIRS): Patent duktus arteriyozusun beyin kan akımı üstündeki etkilerini incelemek için kullanılabilir. Bu cihazın sadece bir tek organı değerlendirmede kullanılması ve uzun süre monitörizasyon gerektirmesi dezavantajdır (19).
- Perfüzyon İndeksi (PI): Atım hacmi, superior vena kavadaki akım, periferik perfüzyon ve kalp debisi ile korelasyon gösterir. Organ perfüzyonunu göstermede etkili bir yöntemdir. PI'de, hemodinamik açıdan anlamlı PDA'ya bağlı olarak azalma beklense de, ilk 24 saat ve sonrasında hiperdinamik dolaşım nedeniyle PI değerlerinde yükseklik gözlemlenebilir (48).
- Faz Kontrast Manyetik Rezonans Görüntüleme (Phase contrast magnetic resonance imaging, PCMRI): Torasik arter, torasik venler ve DA'daki akımın hacmini belirlemede kullanılan bir görüntüleme aracıdır (49).

2.10. Prematüre Bebeklerde Patent Duktus Arteriyozus Taraması

Ekokardiyografik incelemenin, 1000 gramın ve/veya 28 haftanın altındaki tüm prematürelere yaşamın ilk 72 saatinde yapılması önerilmektedir. 1000 gramın ve/veya 28 haftanın altında, ventilatöre RDS nedeniyle bağlı olan, risk faktörü yüksek prematürelere, erken teşhis ve tedavinin pulmoner kanama ile mortalite açısından olumlu etkileri olabileceğinden, bu bebeklere de yaşamın ilk 24-72 saatlerinde ekokardiyografik inceleme yapılması önerilmektedir. 1000 gram ve/veya 28 haftanın üzerinde olup, ventilatör desteği alan bebeklerde ise klinik belirtiler ve solunumla ilgili bulgular PDA'yı düşündürdüğü takdirde ekokardiyografik inceleme yapılması önerilmektedir (19).

2.11. Prematürelere Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi

Pratikte prematürelere PDA tedavisinde üç farklı yaklaşım vardır. Bunlar; konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavidir. Genel olarak tedavide en doğru yaklaşım hakkında fikir birliği oluşmamış olup, son zamanlarda klinisyenlerin, doğum sonrası sürfaktan uygulamalarındaki artış, tam doz antenatal steroid kullanımı ve düşük hedef oksijen saturasyon değerleri, hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme sıklığını azaltma eğilimindedir (50).

2.11.1. Konservatif Tedavi

Genel destek tedavisi, diüretik tedavi, sıvı kısıtlaması ve enteral beslenme ayarlanması gibi yaklaşımlar konservatif tedaviyi oluşturmaktadır. Sol ventrikül yükünü azaltmak için yeterli oksijenizasyon sağlanması, akciğerlerdeki gaz değişiminin düzelmesi, sistemik kan akımının artması ve



soldan sağa şant miktarının azalması için ekspirasyon sonu pozitif basıncın (Positive end-expiratory pressure, PEEP) 5 cmH₂O basıncın üzerinde olması, inspirasyon zamanının kısa tutulması ve hematokrit seviyelerinin %35-40 aralığında olması, genel destek tedavisinde dikkat edilen noktalar (19).

2.11.2. Farmakolojik Tedavi

Duktus arteriyozusun açık kalmasında prostaglandin E₂'nin etkisi önemlidir. Siklooksijenaz inhibitörleri olarak bilinen indometazin ve ibuprofen, COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltıp, duktus arteriyozusun konstrükte olmasını ve kapanmasını kolaylaştırır. Yapılan birçok çalışmada intravenöz (iv) ibuprofen ve indometazin kullanımı karşılaştırıldığında, PDA'yı kapatma oranlarında anlamlı farklılık görülmemiş olup, her iki ajan için de bazı yan etkiler görülmektedir (51-53).

İndometazin: Patent duktus arteriyozusun tedavisinde etkinliği ispatlanmış bir ajandır. Gastrointestinal kanama, geçici renal yetmezlik bulguları ve kısmi gastrointestinal perforasyon olası yan etkilerdendir. Prostaglandin bağımlı olarak indometazin, serebral oksijenizasyonu ve serebral, mezenterik ve renal kan akımını azaltır ayrıca plateletlerde adezyon defektine neden olur. İndometazin tedavisinde ilk doz verildikten sonra oligüri ve kreatinin klirensinde azalma olup, ilaç kesildikten sonra bu bulgular geriler (54). Yan etki oluşumu ve duktus arteriyozusta yaptığı konstrüksiyon serum konsantrasyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Genellikle intravenöz yoldan, 12-24 saat ara ile 0,1-0,2 mg/kg/doz şeklinde kullanılmaktadır (55).

İbuprofen: Patent duktus arteriyozus tedavisinde ikinci sıklıkta kullanılan COX inhibitörüdür. PDA kapanmasında indometazinle hemen hemen aynı etkinlik düzeyindedir. Yapılan bir çalışmanın metaanalizinde, ibuprofen tedavisinin renal yan etkileri ve NEK gelişme riski indometazine göre daha az, mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi daha kısa, pulmoner kanama insidansı ise benzer olarak bulunmuştur (26, 52). İbuprofen PDA tedavisinde, ilk gün 10 mg/kg/gün tek doz olarak, sonrasında 24 saat ara ile 5 mg/kg/gün'den iki doz şeklinde kullanılır. Oral ve intravenöz preparatları mevcut olup, iv formu daha maliyetli olması nedeniyle gelişmiş ülkelerde daha sık kullanılırken, gelişmekte olan ülkelerde daha düşük maliyet nedeniyle genellikle oral ibuprofen tedavisi kullanılmaktadır. Oral ve iv ibuprofen tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı, ülkemizde yapılan iki önemli çalışmada, oral ibuprofenin DA'yı kapatma başarısının, en az iv ibuprofen kadar olduğu gösterilmiştir (56-58).

Parasetamol: Prostaglandin sentezinin peroksidaz komponentini inhibe eden, non selektif bir siklooksijenaz inhibitörüdür. COX inhibitörü kullanılmayan, kontrendike durumlarda ve tedavi verilmesine rağmen kapanmayan hastalarda parasetamol kullanılmış ve duktal kapanma üzerinde %90'dan fazla başarı gözlenmiştir. Duktal kapanma için önerilen parasetamol

dozu, ateş ve ağrı gibi semptomların varlığında kullanılan dozdan daha fazla olması nedeniyle, uzun dönemde hastayı nörogelişimsel açıdan nasıl ve ne derece etkileyeceği bilinmediği için kullanım açısından endişeye neden olmaktadır. Yine yüksek dozların hepatotoksisiteyi de artıracığı düşünülmektedir (59, 60).

2.11.3. Cerrahi Tedavi

Patent duktus arteriyozusu olan hastalarda bir ve/veya iki kür siklooksijenaz inhibitör tedavisi verilmesine rağmen duktal kapanma olmayıp semptomatik seyretmekteyse veya farmakolojik tedavi için kontrendike durum mevcut ise cerrahi ligasyon düşünülmektedir. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın prematüre bebeklerde cerrahi kapatılma başarısı %98-%100 oranındadır (61). Cerrahi ligasyon tedavisi, akciğerlerin hemodinamisini ve kompliyansını üzerinde olumlu etki gösterir ve mekanik ventilatör kullanımı süresini kısaltır bu sebeple iyi tolere edilir bir tedavi yaklaşımıdır (61, 62). Patent duktus arteriyozusta cerrahi ligasyon işlemi daha öncelerde posterolateral torakotomi şeklinde yapılırken artık pek çok klinikte video-assisted torakoskopik cerrahi (VATS) yöntemi ile yapılmaktadır. Sonuçlar her iki yöntem için de benzer olmasına rağmen VATS yöntemi daha az invaziv teknikte bir işlemdir. Günümüzde HAPDA'da cerrahi ligasyon için en uygun zamanlama hakkında kesin bir fikir birliği mevcut değildir. Solunum sistemi ile ilgili problemler, kan basıncı değişiklikleri, BPD, infeksiyon, rekürren laringeal sinir paralizi, şilotoraks, İVK ve ölüm ile erken cerrahi ligasyon arasında ilişki olduğu gösterilmektedir (26).

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Chiruvolu A, Jaleel MA. Therapeutic management of patent ductus arteriosus. Early Hum Dev 2009;85:151-5.
2. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? Curr Opin Pediatr 2004;16:146-51.
3. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY. Prematüre Yenidoğanlarda Patent Duktus Arteriyozus. İKSST Derg 2016;8(1):1-9.
4. Noori S, Seri IJH, Questions CN, Controversies. The very low birth weight neonate with a hemodynamically significant ductus arteriosus during the first postnatal week. Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies 2008;178.



5. Armangil D, Yurdakök M, Karagöz T, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde patent duktus arteriosus ligasyonu yapılan prematüre bebeklerin retrospektif incelenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2008;51:187-92.
6. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70(2):F112-F117.
7. Mani A, Radhakrishnan J, Farhi A, et al. Syndromic patent ductus arteriosus: evidence for haploinsufficient TFAP2B mutations and identification of a linked sleep disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):2975-9.
8. Schneider DJ, Moore JWJC. Patent ductus arteriosus. *Am Heart Assoc* 2006;114:1873-82.
9. Moore P, Brook MJWK-LW, Wilkins P, ABD. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF.8:722-45.
10. Siassi B, Blanco C, Cabal LA, Coran AGJP. Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: a prospective analysis of 150 consecutively born infants. *Am Acad Pediatrics* 1976;57:347-51.
11. Behrman RE, Vaughan III VC. Nelson textbook of pediatrics: WB Saunders company; 1983.
12. Hilger-Eversheim K, Moser M, Schorle H, Buettner RJG. Regulatory roles of AP-2 transcription factors in vertebrate development, apoptosis and cell-cycle control. *Gene* 2000;260:1-12.
13. Mani A, Meraji SM, Houshyar R, et al. Finding genetic contributions to sporadic disease: a recessive locus at 12q24 commonly contributes to patent ductus arteriosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(23):15054-9.
14. Gross REJAos. Surgical management of the patent ductus arteriosus: with summary of four surgically treated cases. *Ann Surg* 1939;110:321.
15. Moser M, Pscherer A, Roth C, et al. Enhanced apoptotic cell death of renal epithelial cells in mice lacking transcription factor AP-2beta. *Genes Dev* 1997;11(15):1938-48.
16. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, et al. Determination of genetic predisposition to patent ductus arteriosus in preterm infants. *Am Acad Pediatrics* 2009;123(11):116-23.
17. Oyoshi MK, Barthel R, Tsitsikov ENJI. TRAF1 regulates recruitment of lymphocytes and, to a lesser extent, neutrophils, myeloid dendritic cells and monocytes to the lung airways following lipopolysaccharide inhalation. *Immunology* 2007;120:303-14.
18. Zhang B, Wang Z, Li T, Tsitsikov EN, Ding HF. NF-kappaB2 mutation targets TRAF1 to induce lymphomagenesis. *Blood* 2007;110(2):743-51.
19. Köksal N, Aygün C, Uraş N. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi, Available:neonatology.org.tr, 2016.
20. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994;125(2):270-7.
21. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 1987;111(4):579-87.
22. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128(5 Pt 1):601-7.
23. Cassidy 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(23):1511-6.
24. Jain A, Shah PSJp. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA pediatr* 2015;169:863-72.
25. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr*. 1993;123(4):603-10.
26. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102(6):895-906.
27. Ikegami M, Jacobs H, Jobe AJTJop. Surfactant function in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1983;102:443-7.
28. Pérez Fontán JJ, Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Respiratory effects of a patent ductus arteriosus in premature newborn lambs. *J Appl Physiol* (1985) 1987;63(6):2315-24.
29. Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the lungs of mechanically ventilated premature lambs. *Pediatr Res* 1989;26(6):570-5.
30. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate* 1980;38(1-2):96-105.
31. Yeh T, Thalji A, Luken L, Lilien L, Carr I, Pildes RJC. Improved lung compliance following indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus. *Chest* 1981;80:698-700.
32. Philips J, Garcia-Prats J, Fulton D, Kim M. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. *The Journal of pediatrics*, 2013.
33. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77(1):F36-F40.
34. Mitra S, Rønnestad A, Holmstrøm HJCHD. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants—where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013;8:500-12.
35. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Krueyer 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(6):1345-50.
36. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *JAMA* 2015;313(24):2441-8.
37. Osborn DA. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev* 2005;81(5):413-22.
38. Kwinta P, Rudziński A, Kruczek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus?. *Neonatology* 2009;95(2):141-8.
39. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2003;3(4):168-17.
40. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(5):F419-F422.
41. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, et al. Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;72(6):864-71.
42. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2001;43(2):146-51.
43. Davies MW, Betheras FR, Swaminathan M. A preliminary study of the application of the transductal velocity ratio for assessing persistent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(3):F195-F199.
44. Ko HK, Lee JH, Choi BM, et al. Utility of the rapid B-type natriuretic peptide assay for detection of cardiovascular problems in newborn infants with respiratory difficulties. *Neonatology* 2008;94(1):16-21.
45. Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147(1):38-42.
46. Tosse V, Pillekamp F, Verde P, et al. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology* 2012;101(4):260-6.



47. Alderliesten T, Lemmers PM, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion Index in Preterm Infants during the First 3 Days of Life: Reference Values and Relation with Clinical Variables. *Neonatology* 2015;107(4):258-65.
48. de Waal K, Phad N, Lakkundi A, Tan P. Cardiac Function After the Immediate Transitional Period in Very Preterm Infants Using Speckle Tracking Analysis. *Pediatr Cardiol* 2016;37(2):295-303.
49. Zonnenberg I, de Waal KJAp. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta paediatrica (Oslo)*, 2012 2012;101:247-51.
50. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000503.
51. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(4):423-29.
52. 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.
53. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD004213.
54. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(7):CD000174.
55. 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.
56. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N, et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(4):F279-F283.
57. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(5):F431-F436.
58. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmel U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2011;158(4):549-54.
59. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid?. *Arch Dis Child* 2013;98(6):462-6.
60. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013;103(3):166-9.
61. Thébaud B, Lacaze-Mazmoneil T. Patent ductus arteriosus in premature infants: A never-closing act. *Paediatr Child Health*. 2010;15(5):267-70.
62. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006181.