



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Patent duktus arteriozuslu bebeklerde konservatif tedavinin sonuçları

Outcomes of conservative treatment in infants with patent ductus arteriosus

Derya Karpuz¹, Yalçın Çelik², Gülçin Bozlu³, Baki Kara³, Dilek Giray¹, Olgu Halhoğlu¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, ²Yenidoğan Ünitesi, ³Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(3):552-556

Abstract

Purpose: The aim of this study is to investigate frequency of patent ductus arteriosus (PDA) according to gestational week, spontaneous closure rate and effectiveness of oral treatment in closure in premature infants.

Materials and Methods: Patients who had only PDA in neonatal intensive care unit in 2013-2016 were retrospectively screened and 231 patients included in the study. The demographic data of the patients were recorded and they were divided into groups according to gestational week; size and gradient of PDA. Left atrium/aorta ratio and left ventricular functions were evaluated echocardiographically in 4.6±1.5th day of birth.

Results: The frequency of PDA in our neonatal intensive care unit was 10.8% (231/2127 patients). Significant PDA was present in 41(17.7%) of patients, mean diameter of ductus was 2.5±0.5 and the left atrium/aorta ratio was 1.37±0.15 in these patients. Ibuprofen (po) was given to 8(19.5%) of the patients having hemodynamically significant PDA. All of the patients given medical closure treatment were <32 weeks of gestation and <1500g. Surgical closure was required in only one patient.

Conclusion: It is still controversial that PDA closure treatment should be given when and to which preterm infants. As only one of the patients needed surgery with the conservative approach, we suggest that treatment decision should not be given early in premature infants with PDA and they should be closely monitored.

Key words: Echocardiography, patent ductus arteriozus, prematurity

Öz

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde izlenen prematürelde gebelik haftasına göre patent duktus arteriosus (PDA) sıklığının, kendiliğinden kapanma oranlarının ve kapanmayanlarda oral tedavi etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde 2013-2016 yılları arasında PDA tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak tarandı. Kardiyak incelemede yalnızca PDA tanısı konulan 231 hasta, gebelik haftasına göre gruplara ayrılarak ekokardiyografik ölçümleri karşılaştırıldı. Ekokardiyografik değerlendirme doğumdan sonra ortalama 4.6±1.5 günlük iken uygulandı. Hastaların demografik verilerin yanı sıra PDA boyutu, sol atrium/aorta oranı, PDA gradienti, sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi.

Bulgular: Yenidoğan yoğun bakım ünitemize izlenen hastalar arasında PDA sıklığı %10,8 (231/2127 hasta) idi. Hastaların 41'inde (%17.7) anlamlı PDA vardı, bu hastalarda duktus çapı ortalamaları 2.5±0.5 ve sol atrium/aorta oranı 1.37±0.15 bulundu. Kapanma olmayan ve hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan 8 (%19.5) hastaya oral ibuprofen verildi. Kapatma verilen hastaların tümünün gestasyonel yaşı <32 hafta ve <1500gr idi. Yalnızca bir hastada cerrahi kapatma gerekti.

Sonuç: Günümüzde preterm bebeklerde hangi bebeğe ve ne zaman PDA kapatma tedavisi verilmesi gerektiği önemli bir tartışma konusudur. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde PDA'sı olan prematüre bebeklere konservatif yaklaşım uygulanmaktadır ve sonuçlarımızı bakıldığında konservatif yaklaşımla sadece bir hastada cerrahi gereksinim olmuştur. Buna göre PDA'sı olan prematüre bebeklerde tedavi kararı verirken acele edilmemesi ve yakın izlemin yapılmasını önerebiliriz.

Anahtar kelimeler: Ekokardiyografi, patent duktus arteriozus, prematürite

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Derya Karpuz, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi, Mersin, Turkey. E-mail: drderyakarpuz@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 29.09.2017 Kabul tarihi/Accepted: 15.11.2017

GİRİŞ

Patent duktus arteriozus (PDA), preterm bebeklerde siktir ve insidansı bebeğin gebelik yaşıyla ters orantılıdır. Gebeliğin 32. haftasında doğan prematüre bebeklerde yaklaşık %20 iken, gebelik yaşı 26'nın altında olan aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %80-90 oranında görülür^{1,2}. Zamanında doğanlarda duktus arteriozusun kendiliğinden kapanma olasılığı preterm bebeklere göre çok yüksektir¹⁻³. Bununla birlikte, 28 gebelik haftası olan preterm bebeklerde PDA'nın ilk yedi gün içinde kendiliğinden kapanma oranlarının yaklaşık %73 olduğu gösterilmiştir¹. Prematür bebeklerde PDA tedavisi ve zamanlaması hala zorlu bir konudur. PDA'nın optimal yönetimi, tartışmalıdır ve duktal kapatma için son yıllarda yapılan çeşitli randomize klinik çalışmalara rağmen, uygun tedavi politikası hakkında hala bir görüş birliği bulunmamaktadır⁴.

Prematür infantlarda PDA'ya konservatif yaklaşım giderek daha çok kabul görmektedir⁵⁻⁷. Nitekim konservatif yaklaşımın PDA yönetimine uygulanabilir olduğu prospektif bir çalışmada gösterilmiştir⁶. PDA tanısı konulduğunda tedavi kararı müdahaleden en çok yarar sağlayacak olan bebeklerle sınırlandırılmalıdır. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde PDA'sı olan prematüre bebeklere konservatif yaklaşım uygulanmaktadır. Sonuçlarımıza bakıldığında konservatif yaklaşımla sadece bir hastada cerrahi gereksinim olmuştur. Bu çalışma, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen PDA'sı olan prematür bebeklerde kapatma tedavisine başlama kararı için en uygun zamanlamaya yanıt bulabilmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde 2013-2016 yılları arasında PDA tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak tarandı. Ünitimizde prematür bebekler, kalpte normal olmadığı düşünülen üfürüm, kardiyak kökenli olduğu düşünülen santral siyanoz, akciğer hastalığı ile açıklanamayan solunum sıkıntısı varsa kardiyoloji konsültasyonu istenmekte ve pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirilmektedir. Değerlendirme sonuçları hastanemizin nükleus sisteminde ve ekokardiyografi cihazında kayıt altında tutulmaktadır. Kardiyak incelemede yalnızca PDA

tanısı konulan 231 hasta, gebelik haftasına göre gruplara ayrılarak ekokardiyografik ölçümleri karşılaştırıldı. Ek kardiyak patolojisi, kromozomal anomalisi veya yetersiz ekokardiyografi ölçümleri olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Otuzyedide hastada PDA dışında ek kardiyak anomali, 8 hastada kromozomal anomali ve 28 hastada yetersiz ekokardiyografi verisi olduğundan çalışmaya dahil edilmedi.

Ekokardiyografik inceleme (Vivid S5 Pro Ultrasound System (GE Medical Systems, Horten, Norvay)) 6 MHz transducer kullanılarak yaşamın ilk yedi gününde (ortalama 4.6 ± 1.5 gün) yapıldı. PDA'nın boyutu, Doppler akım paterni, sol atriyum/ Aorta (LA/Ao) oranı kaydedildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson's biplane methodu kullanılarak hesaplandı. Hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı için LA/Ao oranı (sol atriyum/aort kökü) ≥ 1.4 veya duktus çapı ≥ 1.4 mm/kg olması ölçütleri arandı⁸. Klinik olarak anlamlı PDA tanısında üfürüm, solunum sıkıntısı, hiperaktif prekordiyum, hipotansiyon, takipne, apne varlığı ve ventilator ihtiyacında artış sorgulandı.

Patent duktus arteriozus saptanan hastalarda konservatif yaklaşım uygulandı. Ancak doğum sonrası beşinci gününü dolduran önemli sol-sağ şant nedeniyle hemodinamik ve klinik olarak anlamlı duktusu devam eden hastalara, kontraendikasyonu yok ise medikal tedavi verildi. Kontraendikasyon olarak; trombositopeni, kanama diyatezi, elektrolit dengesizliği, böbrek yetersizliği, ciddi indirekt hiperbilirubinemi, sepsis, nekrotizan enterokolit ve ventrikül içi kanama göz önünde bulunduruldu.

Kontraendikasyonu yoksa medikal tedavi olarak, 10 mg/kg/gun dozda ağızdan ibuprofen verildi. İlk dozu takiben 24 saat arayla ikinci ve üçüncü dozlar 5 mg/kg/doz şeklinde uygulandı. Ekokardiyografi kontrolü sonucunda PDA'sında kapanma olmayan hastalara, klinik olarak ta anlamlı duktusu devam ediyorsa ibuprofen tedavisi ikinci ve/veya üçüncü kez uygulandı^{2,3,5}. Medikal kapatma tedavisine rağmen anlamlı PDA'sı devam eden bebeklere cerrahi kapatma kararı verildi. Hastaların gebelik yaşı, ağırlık, boy ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Yerel etik komitesinin onayı alındı (2017/47).

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için STATA/MP11 programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama, standart sapma

olarak özetlendi. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sürekli verilerin normalliği Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Yenidoğan yoğun bakım ünitemize yatırılarak izlenen 2127 hastanın 231'inde PDA saptandı ve

sıklığı %10,8 bulundu. Hastaların 94'ü (%40.7) >37 hafta, 61'i (%26.4) 32-37 hafta, 45'i (19.5) 28-32 hafta ve 31'i (13.4) <28 haftalık. Olguların 133'ü (%57.6) erkek, 98'i (%42.4) kız, ortalama gebelik yaşı 33.7 ± 4.7 hafta ve doğum ağırlığı 2172.6 ± 941.4 gr'dı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 41'inde (%17.7) anlamlı PDA vardı, bu hastalarda duktus çapı ortalamaları 2.5 ± 0.5 ve LA/Ao oranı 1.37 ± 0.15 bulundu.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Kız	98 (42.4)
Erkek	133 (57.6)
Doğum haftası	
<28 hafta	31 (13.4)
28-32 hafta	45 (19.5)
32-37 hafta	61 (26.4)
>37 hafta	94 (40.7)
Doğum ağırlığı	
<1000g	30 (13)
1000-1500g	36 (15.6)
>1500g	165 (71.4)
PDA boyutu	
Küçük	190 (82.3)
Geniş	41(17.7)

Kapanma olmayan ve hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan 8 (%19.5) hastaya oral ibuprofen verildi. Bu hastalardan 5'i <28 hafta ve 3'ü 28-32 haftalık idi. Kapatma verilen hastaların tümü <1500gr idi. Bir hastaya 2 kez ibuprofen tedavisi

denenmesine rağmen anlamlı PDA'sı devam etmesi üzerine cerrahi ligasyon gerekti. Duktus çapı, LA/Ao oranı arttıkça kendiliğinden kapanma oranı azaldı. Patent duktus arteriozus saptanan hastaların özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Doğum haftalarına göre PDA kapanma oranları

	<28 hafta n (%)	28-32 hafta n (%)
Spontan kapanan	26 (83.9)	42 (93.3)
Medikal tedavi ile kapanan	4 (80)	3 (100)
Cerrahi ile kapatılan	1 (20)	0
Toplam	31	45

TARTIŞMA

Yenidoğan bebeklerde PDA tedavisinin zamanlaması ve uygulanan tedavi protokolleri halen tartışmalıdır. Aşırı derecede preterm olan bebeklerde, PDA'nın doğal gidişi, PDA kapamayı hedefleyen tedavilerin erken uygulanması nedeniyle incelenmemiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören bebekler içerisinde prematürite ana grubu temsil etmekle birlikte, PDA pretermde görülen en önemli patolojidir. Şimdiye

kadar yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak önemli PDA'nın sadece mortaliteyi artırmakla kalmayıp, kalp yetersizliği, bronkopulmoner displazi, pulmoner kanama, intraventriküler hemoraji, ve nekrotizan enterokolit gibi komorbiditelere neden olduğu bildirilmiştir^{2,9,10}. Bunlar sonucunda son yıllara kadar PDA'nın kapatılması için agresif tıbbi tedavi veya cerrahi kapatma strateji uygulanmıştır. Ancak PDA'nın farmakolojik, cerrahi ve girişimsel tedavi seçenekleri de potansiyel riskler taşımaktadır. Hatta günümüzde PDA ile neonatal morbidite ve

mortalite arasındaki kanıtlanmış bir nedensellik ilişkisi olmadığı tartışılmaktadır^{2,3,10}.

Çalışmamızda hastaların 41'inde (%17.7) anlamlı PDA vardı ve bu hastaların tümü 32. gebelik haftasının altında doğan bebeklerdi. İzlediğimiz hastalara anlamlı PDA'ları olsa da, son yıllarda benimsenen konservatif tedavi yaklaşımı uygulandı. Kapanma olmayan ve hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan 8 (%19.5) hastaya, beşinci günden sonra oral ibuprofen verildi. Kapatma tedavisi verilen hastaların tümü <1500gr idi. Oral kapatma tedavisi verilen hastalardan 5'i <28 hafta ve 3'ü 28-32 haftalık idi. 28 gebelik haftasının altında izlediğimiz pretermelerde konservatif tedavi ile kapanma oranı %83, 28-32 gebelik haftası olanlarda %93.3 idi ve bu sonuçlar literatür ile uyumlu bulundu. PDA'nın spontan kapanma olasılığı miad bebeklerde yüksek olmakla birlikte pretermelerde bu olasılık düşüktür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar pretermelerde de PDA'nın kendiliğinden kapanabileceğini göstermiştir. 28 gebelik haftasında olan preterm bebeklerin yaklaşık% 73'ünde yaşamın yedinci gününde PDA'nın spontan kapandığı bildirilmiştir¹¹. Vanhaesebrouck ve ark. 30. gebelik haftasının altında doğan pretermelerde spontan PDA kapanma oranlarını % 72 bulmuşlardır. Aynı çalışmada klinik olarak önemli PDA'sı olan bebeklerin hepsine çalışmamıza benzer şekilde konservatif tedavi uygulanmış ve kapanma oranı %94'lere yükseldiği vurgulanmıştır⁶. Rolland ve ark 28 gebelik haftasından küçük pretermelerde spontan kapanma oranlarını % 73 olarak bulmuşlardır¹.

Klinik olarak semptomatik PDA'lı çok düşük doğum ağırlıklı bebekler hakkında sınırlı sayıda yayınlanmış bilgi vardır. Çok düşük doğum ağırlığı olan 138 preterm alınıldığı bir çalışmada ilk 48 saatte ekokardiyografi ile tarama sonrasında PDA oranı %75 iken, birinci haftanın sonunda %50'ye düştüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada konservatif tedavi alan hasta grubunda üç hasta hariç 70. Güne kadar tüm hastaların PDA'sının kapandığı ekokardiyografi ile belgelenmiştir⁵. Pretermelerde doğumdan sonraki ilk günlerin dışında da spontan kapanma olabilir. Nitekim Herrman ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 86'sının doğumdan sonraki ortalama 51 gün içerisinde PDA'nın kendiliğinden kapandığını göstermişlerdir¹².

PDA'nın doğal seyrini gözlemlene ve konservatif yaklaşım ile yüksek oranda kapanabileceğini, dolayısıyla tıbbi tedavinin potansiyel yan etkilerinin önlenilebileceğini düşünmekteyiz. Ancak PDA'nın

klinik bulguları hassas veya yeterince spesifik olmadığından, riskli olan aşırı preterm bebeklerde ekokardiyografi uygulanmalıdır. Dolayısıyla tedavi için endikasyonlar ve optimal zaman belirlenerek bu yüksek riskli hastaların dikkatli bir takibi yapılmalıdır. Son 30 yılda yapılan çalışmalarda siklooksijenaz inhibitörleri ile erken tedavinin bazı potansiyel faydalarından söz edilmiştir. Ancak bir PDA'nın yenidoğan döneminde tedavi edilip edilmemesi gerektiği ve bunun zamanlaması konusundaki ana sorular ele alınmamıştır¹³. Profilaksi için yaygın olarak kullanılan ibuprofen, indometasin ile karşılaştırıldığında, oligüri riski daha düşüktür⁵. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar ciddi intraventriküler kanama, erken pulmoner kanama ve cerrahi ligasyon gereksinimini azaltsa da, meta-analizler sonucunda PDA'nın tedavisine yönelik belirli bir yaklaşımın uzun vadeli anlamlı bir faydası bulamamıştır^{8,14}. Hatta ibuprofenin nekrotizan enterokolit ve pulmoner hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir^{15,16}. Medikal tedavi ile PDA'nın kapanmadığı durumlarda cerrahi ligasyon potansiyel zararlarına rağmen bebeklerde kesin kapanmayı sağlar. Ancak cerrahi ligasyonun uzun vadede kötü nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili olduğu gösteren yayınlar vardır^{17,18}. Çalışmamızda iki kez medikal tedavi verilmesine rağmen PDA'sı kapanmayan sadece bir hastaya cerrahi ligasyon uygulandı. Semptomatik PDA'sı olan bebeklerde başlangıç tedavisi olarak medikal veya cerrahi tedavi tercih edilmesinin net fayda ve zarar ilişkisi ortaya konamamıştır. Bu sonuçlar yenidoğan ünitemizde uyguladığımız konservatif yaklaşımı desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı çalışmamızın prospektif randomize kontrollü bir çalışma olmamasıdır. Çünkü konservatif PDA yaklaşımı gösterilen olgularla, PDA ya hiçbir şekilde tedavi uygulanmayan veya erken tedavi uygulanan olguları randomize ve kontrollü olarak karşılaştırabilseydik daha kesin sonuçlar elde edebilirdik. Bununla birlikte bu çalışmada PDA'sı olan çok sayıda prematüre bebeğe PDA'nın kapatılması için ilaç verilmemesine rağmen sadece bir olgunun cerrahiye gitmesi önemli bir bulgudur. Bu bulgu bu konuda prospektif randomize kontrollü çalışmaların yapılmasını teşvik edecek niteliktedir.

Sonuç olarak yenidoğan ünitemizde konservatif yaklaşım ile elde edilen PDA kapanma oranları son yıllarda yapılan literatür ile uyumludur. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen tedavi için

optimal zaman noktası henüz belirlenememiştir. Üstelik uygulanan tedavi yöntemlerinin uzun vadedeki sonuçları çok yüz güldürücü değildir. Bu nedenle, PDA'da konservatif tedavi, yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda en iyi seçeneklerden biri gibi görünüyor. Konservatif yaklaşım ile erken medikal tedavinin veya hiçbir tedavi uygulamadan izlem yapmanın uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği prospektif çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100:55-8.
2. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:431-6.
3. Arlettaz R. Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Front Pediatr.* 2017;21:147.
4. Chock VY, Goel VV, Palma JP, Luh TM, Wang NA, Gaskari S et al. Changing Management of the Patent Ductus Arteriosus: Effect on Neonatal Outcomes and Resource Utilization. *Amer J Perinatol.* 2017;34:990-5.
5. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2017;104:45-9.
6. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:244-7.
7. Benitz W.E. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:80-2.
8. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005;90:419-22.
9. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010;30:241-52.
10. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:99-104.
11. Brooks J, Travadi J, Patole S, Doherty D, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:235-9.
12. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:48-50.
13. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin. Perinatol.* 2012;36:123-9.
14. Benitz W.E. Committee on fetus and newborn. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics.* 2016;137:1-6.
15. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:45-52.
16. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1939-44.
17. Clyman R, Cassady G, Kirklín JK, Collins M, Philips JB 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J. Pediatr.* 2009;154:873-6.
18. Chorne N, Leonard C, Picuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics.* 2007;119:1165-74.