



Medikal tedaviye yanıtızsız duktus arteriosuslu preterm infantların tedavisinde güvenli bir yöntem: Yatakbaşı cerrahi ligasyon

A safe method for the treatment of ductus arteriosus preterm infants unresponsive to medical therapy: Bedside surgical pda ligation

Davut Bozkaya,¹ Atakan Atalay,² Sabriye Korkut,¹ Cüneyt Tayman,¹ İrfan Taşoğlu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kalp Damar Cerrahi Kliniği, Ankara, Turkey

Özet

Amaç: Pretrematüre bebeklerde, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) olanlarda bakım kalitesinin iyileşmesi sonucu sağ kalım oranlarının artması, prematürite ilişkili morbiditelerde de artışa neden olmuştur. Bu morbiditelerden biri olan patent duktus arteriosus (PDA) ve ilişkili komplikasyonların (konjestif kalp yetmezliği, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit, intrakranial kanama ve ölüm gibi) uygun yönetimi, kısa ve uzun dönem sonuçlarının iyileştirilmesi için çok önemlidir. Bu nedenle hemodinamik anlamlı PDA'nın (HAPDA) zamanında ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, HAPDA tanısıyla uygulanan medikal kapatma tedavisine cevapsızlık sonrası yatakbaşı cerrahi PDA ligasyon yapılan prematüre bebeklerin sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) HAPDA tanısıyla yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu uygulanan bebeklerin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 84 prematüre bebek dahil edildi. Demografik özellikler, ameliyat öncesi ve sonrası solunum desteğinin tipi ve süresi, intraventriküler kanama ve bronkopulmoner displazi oranları, hastanede kalış süresi ve mortalite verileri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya 84 premature infant dahil edildi. HAPDA tanısıyla 61 (% 72.6) infantta medikal tedaviyle kapatma, 23 (%27,4) infantta ise cerrahi ligasyon uygulandı. Ameliyat edilme yaşı ortanca 35 (25-46) gün, ameliyat gününde ortanca vücut ağırlığı 1150 gr (870-1100 gr) idi. Cerrahi ligasyon uygulanan grupta, uygulamadan yaklaşık 60 gün sonra bir bebek (% 4,3) kaybedilirken (sendromik infant), 22 bebek taburcu edilebildi. Ligasyon ihtiyacı olan bebekle-

Abstract

Introduction: In preterm infants, especially in those with very low birth weight (VLBW), increased survival rates as a result of improving care quality have led to an increase in morbidity-related morbidity. Proper management of patent ductus arteriosus (PDA) and related complications (congestive heart failure, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage and death), which is one of these morbidities, is very important for improving short and long term results. Therefore, timely and effective treatment of hemodynamically significant PDA (HAPDA) becomes important. The aim of this study was to retrospectively evaluate the results of premature infants undergoing bedside surgical PDA ligation after unresponsiveness to medical closure treatment with HAPDA.

Methods: In this retrospective study, the results of babies who underwent bedside surgical PDA ligation with the diagnosis of HAPDA in the neonatal intensive care unit (NICU) were evaluated retrospectively. 84 premature babies were included in the study. Demographic characteristics, type and duration of pre- and postoperative respiratory support, intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia rates, hospital stay duration and mortality data were analyzed.

Results: 84 premature infants were included in the study. In 61 infants (72.6%) closure with medical treatment and surgical ligation in 23 infants (27.4%) were performed with the diagnosis of HAPDA. The median operating age was 35 (25-46) days and the median body weight on the day of surgery was 1150 g (870-1100 g). In the group undergoing surgical ligation, a baby (4.3%) was lost about 60 days after the administration, while 22 infants could be discharged. Respiratory support, oxygen withdrawal and discharge time of the ba-



rin solunum destek, oksijen kesilme ve taburculuk süreleri medikal tedaviye yanıt veren bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı uzun olduğu görüldü ($p < 0.001$). Yatakbaşı cerrahi ligasyonu yapılan bebeklerde izlemde cerrahiye bağlı komplikasyon izlenmedi.

Sonuç: Preterm bebeklerde ductus arteriosus'un uzun süreli açıklığı, artmış morbidite ile ilişkilidir. Pediyatrik kardiyovasküler cerrahi ekibinin bulunmadığı YYBÜ'lerinde yatakbaşı PDA ligasyonu, medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavide gecikmeyi engelleyerek PDA'ya bağlı morbiditenin ve mortalite azalmasını sağlayan alternatif güvenli bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Premature; PDA; yatakbaşı cerrahi ligasyon.

Patent duktus arteriosus (PDA), yenidoğanlarda, özellikle prematür bebeklerde (gestasyon yaşı <26 hafta) en sık görülen doğuştan kalp hastalığıdır.^[1,2] Doğum ağırlığı <1.000 g yenidoğanların %55'inde tedavi gerektiren semptomatik bir PDA'nın olduğu bildirilmiştir.^[3] HAPDA'lı bebeklerde soldan sağa doğru şant artmış pulmoner kan akışına ve sistemik dolaşımın çalınmasına bağlı artmış morbidite ve mortalite ile sonuçlanır.^[4,5] Prematüre bebeklerde PDA'nın gecikmeli olarak kapanması, pulmoner vasküler aşırı yüklenme, konjestif kalp yetmezliği, uzun süreli ventilatör bağımlılığı, bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın PDA'nın erken kapanmasının, uzun süreli izlemede kardiyorespiratuar durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir.^[6] Ancak Prematüre bebeklerin cerrahi PDA ligasyonunun güvenliği ve etkinliğinin tartışmalı olması nedeni ile uzak durulmaktadır.^[6,7] Cerrahi PDA ligasyonundan uzak durulmasının nedeni olası komplikasyonlardan endişe edilmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, cerrahi PDA ligasyonunun etkinliğini inceleyen randomize çalışmaların olmayışı, cerrahi tedavinin faydası üzerine klinik tartışmaların sınırlı olmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada prematüre bebeklerde yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde Nisan 2018–Mart 2019 tarihleri arasında yatan HAPDA nedeni ile medikal tedavi alan ve medikal tedaviye yanıt alınamaması nedeni ile cerrahi ligasyon uygulanan 84 premature bebek dâhil edildi. Çalışma öncesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (IRB No: 60/2019). Hastaların demografik ve klinik bilgileri (doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, intraventriküler kanama (İVK), BPD, invaziv ve/veya non-invaziv mekanik ventilasyon, oksijen destek süresi, inotrop destek ihtiyacı, yatış süresi, ve mortalite) dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) yatarak izlenen, yatışın 3. gününde ekokardiyografisi yapılan ve HAPDA tespit edilen (aort/ sol atrium oranı >1.4, sol kalp genişlemesi ve PDA

biyopsi gerektiren ligasyonları) hastalara medikal kapatma tedavisi olarak standart dozda ibuprofen kürü (10 mg/kg/gün tek dozda ilk gün, ardından 5 mg/ kg/gün tek dozda iki gün, toplam üç gün, Pedifen 100 mg 100 ml, Atabay, İstanbul, Türkiye) ya da parasetamol (15 mg/kg/doz*4–5 gün, Calpol: 120 mg 150 ml, Glaxo Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.) uygulandı. Kranial kanaması (grade 2 ve üzeri), trombositopeni, beslenme intoleransı ya da böbrek yetmezliği olan bebeklerde parasetamol o ilk tercih olarak kullanıldı. Aksi takdirde ilk tercih olarak ibuprofen kullanıldı.^[9] Sonrasında ekokardiyografik (EKO) (GE Vingmed Ultrasound AS Strandpromenaden 45, N-3191 Horten, Norway) incelemeleri yapılan ve HAPDA'ları devam eden hastalara kontrendikasyon yok ise medikal tedavi tekrarlandı. Medikal tedavi Pediyatrik Kardiyoloji uzmanının önerisi ile maksimum 4 kez tekrarlandı.

Discussion and Conclusion: The prolonged patency of the ductus arteriosus in preterm infants is related to an increased morbidity. Bedside PDA ligation in NICUs where there is no pediatric cardiovascular surgery team should be kept in mind as an alternative safe method to reduce PDA-related morbidity and mortality by preventing delay in treatment in patients who do not respond to medical treatment.

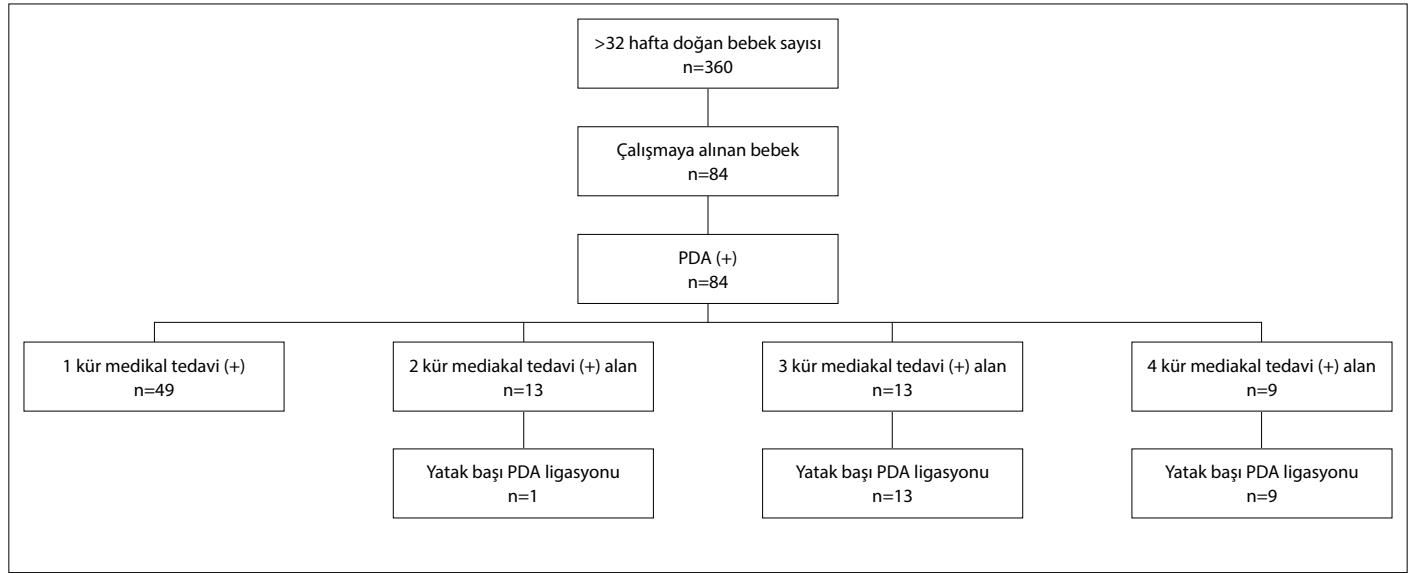
Keywords: Premature; PDA; bedside surgical ligation.

çapı >1.4 mm/kg).^[8] Hastalara medikal kapatma tedavisi olarak standart dozda ibuprofen kürü (10 mg/kg/gün tek dozda ilk gün, ardından 5 mg/ kg/gün tek dozda iki gün, toplam üç gün, Pedifen 100 mg 100 ml, Atabay, İstanbul, Türkiye) ya da parasetamol (15 mg/kg/doz*4–5 gün, Calpol: 120 mg 150 ml, Glaxo Smith Kline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.) uygulandı. Kranial kanaması (grade 2 ve üzeri), trombositopeni, beslenme intoleransı ya da böbrek yetmezliği olan bebeklerde parasetamol o ilk tercih olarak kullanıldı. Aksi takdirde ilk tercih olarak ibuprofen kullanıldı.^[9] Sonrasında ekokardiyografik (EKO) (GE Vingmed Ultrasound AS Strandpromenaden 45, N-3191 Horten, Norway) incelemeleri yapılan ve HAPDA'ları devam eden hastalara kontrendikasyon yok ise medikal tedavi tekrarlandı. Medikal tedavi Pediyatrik Kardiyoloji uzmanının önerisi ile maksimum 4 kez tekrarlandı.

Medikal tedaviye yanıt alınamayan bebekler Çocuk Kardiyoloji-Pediyatrik Kalp Damar Cerrahisi (PKDC) ve Yenidoğan Uzmanları tarafından konseyde değerlendirildi. Uygun olan bebeklere yatakbaşı cerrahi ligasyon kararı verildi. Cerrahi ligasyon kısa süreli genel anestezi altında (Ketamin: IV 0,5 mg/kg, Ketalar: Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York, NY 10017 U.S.A), Rokuronyum: IV 0,5/mg/kg, Esmeron: Merck Sharp & Dohme Corp, Kenilworth, New Jersey, U.S.A.) sol lateral torakotomi ile yatakbaşı serviste yapıldı. Prematüre bebeğin ameliyat öncesi premedikasyonu ve ameliyat süresince vital bulgularının takibi yenidoğan uzmanınca yapıldı. Ligasyon sonrası sol plevral kaviteye interkostal drenaj tüpü yerleştirildi. Hastanın akciğer ekspansiyonu sağlanınca ve pulmoner hava kaçağı olmadığı görülünce drenaj tüpü çekildi. Ameliyat sonrası hasta taburcu edilinceye kadar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Verilerin Analizi

SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik değerlendirmeler yapıldı. Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekansları yüzde olarak ifade edildi. Sayısal verilerden normal dağılıma sahip olmayan bağımsız grupların karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli bir lineer regresyon analizi kullanılarak farklı prediktörlerin PDA kapanması üzerine bağımsız etkileri incelendi.



Şekil 1. Hastaların dağılımını özetleyen diyagram.

Tablo 1. Medikal PDA tedavisi alan ve Yatak başı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Medikal kapatma (n=61)	Cerrahi ligasyon (n=23)	p
Gestasyon haftası (hafta)	27.6 (27.0–28.6)	26.6(26.0–28.3)	0.15
Doğum ağırlığı (g)	1040 (835–1185)	920 (870–1100)	0.34
Cinsiyet (Erkek-%)	27 (44.3)	13 (59.1)	
Operasyon ağırlığı (g)		1150 (970–1415)	–
APGAR	7 (6–8)	7 (7–7)	
CRIB skor	4 (2–6)	5 (4–7)	0.19

Median (IQR): Interquartile range; VA: Vücut ağırlığı; CRIB: Clinical Risk Index For Babies.

Tablo 2. Medikal PDA tedavisi alan ve Yatak başı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin klinik sonuçlarının karşılaştırılması

	Medikal kapatma (n=61)	Cerrahi ligasyon (n=23)	p
LA/Ao rate	1.50 (1.41–1.60)	1.71 (1.65–1.78)	0.35
Medikal tedavi sayısı	1 (1–1)	3 (2–3)	<0.001
Operasyon günü (gün)		35(25–46)	–
Kafein tedavi süresi	50 (39–63)	86 (71–95)	<0.001
Tam enteral beslenme günü	17 (14–20)	31 (21–47)	<0.001
28. gün FiO ₂ (%)	28 (25–35)	48 (48–57)	
36. hafta FiO ₂ (%)	26 (25–28)	38 (28–51)	
Oksijen alma süresi (gün)	12 (2–24)	94 (75–105)	<0.001
MV süresi (gün)	3 (0–7)	67 (47–85)	<0.001
Taburculukta postnatal yaş (gün)	67 (52–81)	101 (90–132)	<0.001

Median (IQR): Interquartile range; LA/AO: Left ventrikül/ aorta oranı; MV: Mekanik ventilasyon; FiO₂: fraksiyone oksijen.

Bulgular

Çalışmaya toplam 84 prematüre bebek dâhil edildi (Şekil 1). Çalışmaya alına bebekler; Medical PDA tedavisi alan 61 (%72,6) yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan 23 (%27,4) bebek olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bebeklerin demografik verileri Tablo 1’de özetlendi.

Her iki grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Buna karşın BPD, beslenme intoleransı, solunum destek süresi ve yoğun bakımda kalış süreleri cerrahi PDA ligasyonu yapılan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2).

Yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan 18 bebeğin entübe, 5

Tablo 3. Yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerin cerrahi öncesi ve sonrası inotrop ve solunum destek sonuçları

	Ameliyat öncesi Median (IQR)	Ameliyat sonrası Median (IQR)
Solunum destek süresi (gün)	67 (47–85)	4 (3–7)
İnotrop destek süresi (gün)	15 (9–12)	4 (3–7)
Dopamine destek süresi (gün)	13	3
Median (IQR): Interquartile range.		

bebeğin ise nazal SIMV'de olmak üzere hepsinin cerrahi öncesi solunum destek ihtiyacı vardı. Postoperatif 3–7 gün sonra hastaların %95.7'si solunum destek ihtiyacı kalmadı. %4.3'ünün ise 30 günde solunum destek ihtiyacı vardı (Tablo 3).

Ameliyat öncesi HAPDA'sı olan 20 bebek kalp yetmezliği nedeni ile inotropik destek (capril-lasix) kullanılmaktaydı. Ameliyat sonrası median 4. (IQR: 3–7) günler arası inotropik ihtiyaç kalmadı. Ameliyat öncesi dopamin destek ihtiyacı olan 3 hastanın, ameliyattan 3–4 gün sonra dopamin ihtiyacı kalmadı (Tablo 3).

İşlem sırasında anestezi ile ilişkili komplikasyon izlenmedi. Ameliyata bağlı ölüm ve pnömotoraks, şilotoraks, rekürren laringeal sinir hasarı veya aortun iatrojenik ligasyonu gibi operatif komplikasyonlar izlenmedi. PDA ligasyonu sonrası 23 hastanın 1'i (%4,3) postoperatif 60 gün sonra sepsis nedeni ile ex oldu.

Tartışma

Prematüre düşük doğum ağırlığı olan HAPDA'lı bebeklerde medikal tedavi başarısızlığı durumunda yatakbaşı cerrahi ligasyon güvenli ve etkili bir yöntemdir. Bu çalışma, yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonunun morbidite ve mortalitesinin düşük olduğunu ve cerrahi sonrası bebeklerin inotrop, solunum ve oksijen destek ihtiyaçlarının kalmadığını gösterdi.

Prematüre bebeklerde PDA'nın erken kapanması, kardiyorespiratuar durumunu iyileştirir ve PDA'ya bağlı zararlı etkileri en aza indirir. Bu nedenle izlemi sırasında HAPDA tespit edilen prematüre bebeler klasik yaklaşım COX inhibitörleri ile birlikte sıvı kısıtlamasını içeren medikal tedavidir. Yanıt alınamayan ya da medikal tedavinin kontroendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyonun tedavisi düşünülmektedir.^[4,10] Prematüre bebeklerin uzun süre PDA etkisi altında kalması başta solunum destek süresinin uzaması olmak üzere morbiditelerin artacağı bildirilmekte. Bu nedenle 2 kür medikal tedaviye rağmen HAPDA'nın devam eden prematüre bebeklerde cerrahi PDA ligasyonu önerilmektedir.^[11] Buna karşın konservatif tedavi taraftarı olan uzmanlar cerrahi özellikle yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonunun olası komplikasyonlarının faydalarından fazla olduğunu öne sürerek cerrahi ligasyonu tercih etmemektedirler.

Bizim ünitemiz gibi pediatrik kalp damar cerrahi (PKDC) ekibin bulunmadığı merkezlerde medikal tedaviye yanıtız HAPDA'lı

olgularda tekrarlayan medikal PDA kapatma tedavileri 3–4 kür kadar tekrarlanabilmektedir.^[12] Medikal tedavi süresinin uzaması konjestif kalp yetersizliği (KKY) neden olmaktadır. Böyle olgularda kalp yetmezliğine yönelik ek tedavi başlanmaktadır. Bu sürecin uzaması PDA'nın cerrahi ligasyon zamanının geciktireceğinden PDA ilişkili morbiditelerin artmasına neden olacaktır.^[10] Bizim olgularımızın da cerrahi tedavi öncesi 3–4 kür medikal PDA tedavisi aldığını tespit ettik. Aynı zamanda olguların hepsinin de kalp yetmezliğine bağlı anti-konjestif tedavi almaktaydı.

Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin takibin yapıldığı buna karşın PKDC ekibi olmayan merkezlerde cerrahi ligasyon hastaneler arası transport ile çözülmektedir. Bununla birlikte premature bebeklerin hastaneler arası transport edilmesi transport ile ilişkili morbiditelerin (hipotermi, İVK, pnömotoraks ve hemodinamik düzensizlikler gibi) artışına neden olabilir.^[13,14] Bu transport ilişkili morbiditelerin azaltılabilmesi için yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu gündeme gelmiştir. Önceki çalışmalarda yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonunun transport ve transport sırasında uygun olmayan solunum desteğine bağlı komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir.^[15,16]

Ünitemizde yaklaşık 1 yılda 23 prematüre bebeğe yatak başı cerrahi PDA ligasyonu uygulandı. Operasyon süresince ve sonrasında hemodinamik düzensizlik izlenmedi. Bunun nedeni ameliyat süresinin kısa olması (ortalama 30 dakikada) ve düşük doz anestezi kullanılması olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca operasyon süresince düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin ventilasyonunun yenidoğan uzmanının tarafından yenidoğan uyumlu ventilatörler ile sağlanması olası komplikasyonların önüne geçtiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle tüm olguların ameliyat sonrası sol pleural kaviteye yerleştirilen interkostal drenaj tüpü 24 saat sonra çekilebildi. Ayrıca bir bebek dışında tüm bebekler operasyondan 3–7 gün sonra ekstübe edilebildi.

Yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapılan bebeklerde en büyük korku ameliyatın servis içinde yapılması nedeni ile bebeğin kaybedilmesidir. Ancak bizim serimizde hiçbir olguda anestezi ve cerrahiye bağlı komplikasyonlar (pnömotoraks, şilotoraks, rekürren laringeal sinir hasarı veya aortun iatrojenik ligasyonu gibi) izlenmedi. Sadece bir bebek operasyondan 60 gün sonra sepsis nedeni ile kaybedildi.

Sonuç

Çalışmamız YYBÜ'de yatakbaşı cerrahi PDA ligasyonu yapmanın güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. HAPDA olgularında cerrahi ligasyon sonrası bebeklerin solunum destek ve inotrop ihtiyacının kalmaması medikal tedaviye dirençli olgularda yatakbaşı cerrahi ligasyon PDA morbiditelerinin azalmasına neden olacak güvenli bir yöntemdir. Ancak, PDA ligasyonunun etkilerini tam olarak aydınlatmak için ligasyon öncesi zamana bağlı değişkenlerin ayarlayan gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(1):10-18.
2. Oncel MY, Erdevi O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World J Clin Pediatr.* Feb 8 2016;5(1):75-81.
3. Stoller JZ, Demauro SB, Dagle JM, Reese J. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. *J Clin Exp Cardiol.* 2012;8(1):S8-001.
4. 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(23):1511-1516.
5. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr.* 1978;93(4):647-651.
6. Hagadorn JI, Bennett MV, Brownell EA, Payton KSE, Benitz WE, Lee HC. Covariation of Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Management and In-Neonatal Intensive Care Unit Outcomes Following Preterm Birth. *J Pediatr.* 2018;203:225-233 e221.
7. Lehenbauer DG, Fraser CD, 3rd, Crawford TC, et al. Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates Weighing Less Than 1,000 grams: Contemporary Outcomes. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2018;9(4):419-423.
8. Mitra S, Ronnestad A, Holmstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? *Congenit Heart Dis.* 2013;8(6):500-512.
9. Dani C. New therapeutic strategies for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 3:5-6.
10. Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg.* 2007;42(1):69-75
11. Tantraworasin A, Woragidpoonpol S, Chuaratanapong S, Sittiwangkul R, Chittawatanarat K. Timing of surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2012;20(1):12-18.
12. Vida VL, Lago P, Salvatori S, et al. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? *Ann Thorac Surg.* 2009;87(5):1509-1515
13. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(6):F403-407.
14. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28(2):104-110.
15. Ko YC, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Huang SC, Hsieh WS. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight premature infants in the neonatal intensive care unit. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(1):69-71.
16. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, et al. A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *Pediatrics.* Dec 2003;112(6 Pt 1):1298-1301.