



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



Др Сања Кнежевић

АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА
ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ СА ПРОЛАЗНИМ ДУКТУС
АРТЕРИОЗУСОМ

докторска дисертација

Крагујевац
2014.



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА
ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ СА ПРОЛАЗНИМ ДУКТУС
АРТЕРИОЗУСОМ

докторска дисертација

Ментор:

Проф Др Јован Кошутић

Редовни професор Медицинског факултета

Универзитета у Београду за ужу научну област
Педијатриска кардиологија

Кандидат:

Др Сања Кнежевић

специјализант педијатрије

КАРАГУЈЕВАЦ, 2014.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се свима у Институту за неонатологију, који су на било који начин учествовали у прикупљању потребних података за ову дисертацију и који су својим залагањем, несебичношћу, стручношћу, знањем и пожртвовањем у лечењу наших малих пацијената, допринели да она са оваквим резултатима лечења, угледа светлост дана.

Посебно се захваљујем проф. др Нивески Божиновић Прекајски на указаном поверењу и прилици да радим у одличном и стручном тиму Института за неонатологију. Такође велико хвала др Мирослави Костић Тодоровић и др Јасминки Перуничих на богатом материјалу за ову дисертацију, а посебно хвала што сте ме увели у свет неонатологије, коју сам захваљујући вама и заволела, хвала на неисцрпном знању и усвојеним вештинама и увек отвореним вратима за моја питања.

Срдечно се захваљујем члановима комисије на коректном и професионалном односу пуном разумевања.

Хвала проф. др Слободану Јанковићу на сарадњи, сутручној помоћи, саветима и конструктивним сугестијама при формулисању ове тезе.

Хвала ментору проф. др Јовану Кошутићу, чија су стручност, знање, брзи и садржајни коментари и велика подршка, у многоме допринели квалитету ове тезе.

Захваљујем се и др Сергеју Пријићу на посвећеном времену, изузетном стрпљењу и великој помоћи у тумачењу одређених резултата.

Посебну захвалност, поносно, желим да изразим својим најбољим и највећим узорима, мојим родитељима, на неизрецивој љубави, сталној подршци и мотивацији, разумевању и одрицању, на снази, истрајности, одлучности и правим вредностима, које сте уткали у мене и брата да би данас били људи и да би били овде где јесмо. Вама у част, је од срца посвећена ова дисертација. Хвала обома и за висока очекивања, стално подизање лествице, усмеравање и невероватну подршку да се ухватим у коштац са проблемима и животом.

Хвала мом малом брату са бескрајним шармом и истанчаним осећајем за свет око себе, хвала за моралну подршку, хвала што си увек био ту кад паднем, за сву љубав и стрпљење које си морао имати да би живео (и преживео) са мном.

Дејане, хвала за богате и узбудљиве године и посебно на храбрости и упорности да један сан постане Алексеј.

Хвала мом сину Алексеју за један нови предивни свет који ми је открио, хвала за нови живот и снагу, за то што си ме учинио потпуном и испунио овим чаробним, успокојавајућим осећајем бескрајне љубави.

Велико хвала

8.6 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>	
Име и презиме:	Сања Кнежевић
Датум и место рођења:	27.04.1980. Вршац, Република Србија
Садашње запослење:	специјализант педијатрије Институт за неонатологију, Београд
<i>II. Докторска дисертација</i>	
Наслов:	Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом
Број страница:	100
Број слика:	4/38
Број библиографских података:	341
Установа и место где је рад израђен:	Институт за неонатологију, Београд
Научна област (УДК):	Педијатријска кардиологија
Ментор:	Проф. др Јован Кошутић
<i>III. Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме:	11.07.2012.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:	589/13 17.10.2013.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none">1. Проф. др Слободан Јанковић, председник2. Проф. др Јован Кошутић, члан3. Проф. др Биљана Вулетић, члан	
Комисија за оцену докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Проф др Владимир Милорадовић, председник,2. Проф др Слободан Јанковић, члан3. Проф др Драгана Вујић, члан	
Комисија за одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none">1. Проф др Владимир Милорадовић, председник,2. Проф др Слободан Јанковић, члан3. Проф др Драгана Вујић, члан	
Датум одбране дисертације:	

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Пролазни ductus arteriosus код деце рођене пре термина и „Ductus arteriosus persistens“ код терминске деце.....	1
1.2. Историјат пролазног ductus arteriosus.....	1
1.3. Анатомија ductus arteriosus.....	2
1.4. Улога дуктуса у феталној циркулацији.....	2
1.5. Постнатално затварање ductus arteriosus	2
1.6. Механизми који леже у основи пролазног ductus arteriosus.....	4
1.7. Патофизиологија лево-десног шанта кроз пролазни ductus arteriosus	6
1.8. Клиничке манифестације и дијагностика пролазног ductus arteriosus.....	8
1.8.1. Пролазни ductus arteriosus код деце без или са благим болестима плућа.....	8
1.8.2. Пролазни ductus arteriosus у опоравку од болести плућа.....	9
1.8.3. Пролазни ductus arteriosus удружен са болестима плућа.....	11
1.9. Утицај пролазног дуктуса на системску перфузију.....	12
1.10. Утицај пролазног дуктуса на плућни проток.....	12
1.11. Третман пролазног ductus arteriosus	13
1.11.1. Да ли пролазни ductus arteriosus треба затварати или не?.....	13
1.11.2. Када треба затварати пролазни ductus arteriosus	15
1.11.3. Профилактичка терапија.....	15
1.11.4. Пресимптоматска терапија.....	16
1.11.5. Симптоматска терапија.....	16
1.11.6. Како треба затварати пролазни ductus arteriosus?.....	17
1.11.7. Конзервативни третман.....	17
1.11.8. Фармаколошки третман.....	17
1.11.9. Хируршки третман.....	20
2. ЦИЉ РАДА.....	22
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	23
4. РЕЗУЛТАТИ.....	26
4.1. Карактеристике испитиваних група.....	26
4.1.1. Демографске карактеристике пацијената током студије.....	26
4.1.2. Пренаталне карактеристике испитиване деце.....	27
4.1.3. Неонаталне карактеристике испитиване деце.....	28
4.1.4. Постнаталне карактеристике испитиване деце.....	29
4.1.5. Карактеристике примењених терапијских мера испитиване деце.....	30
4.2. Утицај пренаталних, неонаталних и постнаталних фактора и терапијских мера на појаву хемодинамски значајног ductus arteriosus.....	31
4.2.1. Утицај пренаталних фактора на појаву хемодинамски значајног ductus arteriosus.....	31

4.2.2.	Утицај неонаталних фактора на појаву хемодинамски значајног ductus arteriosus.....	31
4.2.3.	Утицај постнаталних фактора на појаву хемодинамски значајног ductus arteriosus.....	31
4.2.4.	Утицај примењених терапијских мера на појаву хемодинамски значајног ductus arteriosus.....	32
4.3.	Утицај пролазног ductus arteriosus на развој компликација.....	34
4.4.	Утицај фактора ризика на развој бронхопулмоналне дисплазије.....	35
4.4.1.	Демографске карактеристике деце са бонхопулмоналном дисплазијом.....	35
4.4.2.	Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву бронхопулмоналне дисплазије.....	35
4.4.3.	Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву бронхопулмоналне дисплазије.....	36
4.4.4.	Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву бронхопулмоналне дисплазије.....	37
4.4.5.	Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву бронхопулмоналне дисплазије.....	38
4.4.6.	Утицај варијабли пролазног ductus arteriosus као фактора ризика на појаву бронхопулмоналне дисплазије.....	38
4.5.	Утицај фактора ризика на развој интравентрикуларне хеморагије.....	39
4.5.1.	Демографске карактеристике деце са интравентрикуларном хеморагијом.....	39
4.5.2.	Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву интравентрикуларне хеморагије.....	40
4.5.3.	Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву интравентрикуларне хеморагије.....	40
4.5.4.	Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву интравентрикуларне хеморагије.....	41
4.5.5.	Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву интравентрикуларне хеморагије.....	42
4.5.6.	Утицај варијабли пролазног ductus arteriosus као фактора ризика на појаву интравентрикуларне хеморагије.....	42
4.6.	Утицај фактора ризика на развој некротичног ентероколитиса.....	43
4.6.1.	Демографске карактеристике деце са некротичним ентероколитисом.....	43

4.6.2.	Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву некротичног ентероколитиса.....	44
4.6.3.	Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву некротичног ентероколитиса.....	44
4.6.4.	Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву некротичног ентероколитиса.....	44
4.6.5.	Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву некротичног ентероколитиса.....	45
4.6.6.	Утицај варијабли пролазног ductus arteriosus као фактора ризика на појаву некротичног ентероколитиса.....	46
4.7.	Утицај фактора ризика на развој ретинопатије прематуритета.....	47
4.7.1.	Демографске карактеристике деце са ретинопатијом прематуритета.....	47
4.7.2.	Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву ретинопатије прематуритета.....	47
4.7.3.	Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву ретинопатије прематуритета.....	47
4.7.4.	Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву ретинопатије прематуритета.....	48
4.7.5.	Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву ретинопатије прематуритета.....	48
4.7.6.	Утицај варијабли пролазног ductus arteriosus као фактора ризика на појаву ретинопатије прематуритета.....	49
4.8.	Утицај фактора ризика на појаву смртни исход код деце.....	50
4.8.1.	Демографске карактеристике деце са смртним исходом.....	50
4.8.2.	Пренаталне карактеристике деце са смртним исходом.....	51
4.8.3.	Неонаталне карактеристике деце са смртним исходом.....	51
4.8.4.	Постнаталне карактеристике деце са смртним исходом.....	52
4.8.5.	Карактеристике примењених терапијских мера код деце са смртним исходом.....	53
4.8.6.	Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву смртног исхода.....	53
4.8.7.	Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву смртног исхода.....	53
4.8.8.	Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву смртног исхода.....	54

4.8.9. Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus, на појаву смртог исхода код деце.....	55
4.8.10. Утицај варијабли пролазног ductus arteriosus, као фактора ризика, за појаву смртог исхода код деце.....	55
4.8.11. Анализа удруженог утицаја најзначајнијих фактора ризика који су утицали на смртни исход у првих четрнаест дана живота.....	57
4.8.12. Утицај хемодинамски значајног пролазног ductus arteriosus и осталих компликација лечења на појаву смртог исхода код деце.....	59
5. ДИСКУСИЈА.....	62
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	78
7. ЛИТЕРАТУРА.....	79

1. УВОД

1.1. Пролазни *ductus arteriosus* код деце рођене пре термина и „*Ductus arteriosus persistens*“ код терминске деце

Ductus arteriosus је крвни суд који спаја аорту и плућну артерију и има значајну улогу у феталној циркулацији. После рођења долази до његовог затварања. Ако се не затвори, код деце рођене у термину, ради се о урођеној срчаној мани са лево-десним шантом познатој као „*Ductus arteriosus persistens*“. Ова мана је генетски условљена и јавља се код 57 на 100 000 живорођене терминске деце (1).

Превремено рођена деца, због незрелости других органа па и дуктуса, показују одложено затварање дуктуса и ова појава је означена као отворени артеријски канал или пролазни *ductus arteriosus* (ПДА).

Пролазни *ductus arteriosus* је најчешћа аномалија срца код превремено рођене деце. Инциденција је обрнуто пропорционална гестационој старости и налази се код око 60% деце гестационе старости мање од 28 гестационих недеља (2). Истраживања из 1990. године показала су да се код сваког трећег детета рођеног пре термина, са порођајном телесном масом (ПТМ) од 501 gr до 1500 gr, може очекивати да има ПДА (3). Каснија истраживања су показала да 55% деце са порођајном телесном масом мањом од 1000 gr (екстремно мала порођајна телесна маса) (ЕМПТМ) имају симптоматски ПДА и захтевају третман (4,5).

Познато је да дуктус може спонтано да се затвори код око 34% новорођене деце ЕМПТМ за 2-6 дана. Подаци из литературе указују да 60-70% претерминске деце, гестационе старости мање од 28 гестационих недеља, прима медикаментозну терапију или морају на лигатуру ПДА у настојању да се превенирају, респираторна декомпензација, срчана инсуфицијенција, интравентрикуларна хеморагија (ИВХ), хронична плућна болест (ХПБ), бронхопулмонална дисплазија (БПД), некротични ентероколитис (НЕК) и смртни исход (6,7).

1.2. Историјат пролазног *ductus arteriosus*

Burnard је још 1959. године описао удруженост ПДА и респираторног дистрес синдрома (РДС) код превремено рођене деце (8). Наредне две деценије хемодинамске и пулмоналне компликације одложеног затварања дуктуса пружиле су убедљив и рационални доказ да дуктус треба затварати. У том периоду печат у даљој анализи ове деце дали су радови Northway и сарадника о повезаности РДС и БПД (9), пролонгиране вентилације и ПДА (10), повећаног морталитета деце са ПДА (11) и погоршања плућне болести код превремено рођене деце са ПДА (12). Студије које су следиле само су потврдиле удруженост ПДА са плућном хеморагијом (13,14), тешким обликом РДС (15,16), БПД (17,18,19), НЕК (20,21), поремећајем бубрежне функције (олигурија и ренална инсуфицијенција) (22), ИВХ (23,24), перивентрикуларном леукомалацијом (ПВЛ) (25), церебралном парализом (26) и чешћим леталним исходом (27,28). Радови из 2005. и 2009. године потврђују да ПДА повећава ризик за смртни исход 4-8 пута (29,30)

код деце ЕМПТМ, код којих ПДА остаје отворен и поред покушаја да се медикаментозно затвори.

1.3. Анатомија *ductus arteriosus*

Ductus arteriosus (ДА) је крвни суд који се нормално налази код фетуса сисара. Развија се из дисталног дела левог шестог аортног лука и спаја трункус плућне артерије, ближе левој грани, са десцендентном аортом, 5 до 10 mm дистално од одвајања леве артерије субклавије. Код десног аортног лука, ДА може бити десно постављен. Ретко ДА може бити билатералан. Дужина ДА варира код терминског фетуса, а дијаметар је 10 mm, слично дијаметру десцендентне аорте (31).

Микроскопска структура ДА се разликује од структуре аорте и плућне артерије. Дебљине зидова ДА и суседних артерија је слична, али медија аорте и плућне артерије се састоји претежно од кружно постављених еластичних влакана, док се медија ДА састоји од глатких мишићних влакана која су лонгитудинално и спирално постављена, у правцу и супротно од правца кретања казальки на сату, унутар кружних слојева еластичног ткива (32). Интима ДА је дебља него околних артерија са неоинтималним јастучићима састављеним од глатке мускулатуре и ендотелијалних ћелија (33). Глатке мишићне ћелије су сензитивне на кисеоник, а ендотелне ћелије ослобађају вазоактивне субстанце и имају утицај на тонус дуктуса. У субендотелној регији дуктуса налазе се мали, танки крвни судови (33,34).

1.4. Улога дуктуса у феталној циркулацији

У шестој недељи гестације дуктус је довољно развијен да носи највећи део минутног волумена десног срца. Десна комора пумпа око две трећине укупног коморског минутног волумена, плућа примају само 6-8% волумена, па дуктус носи 55-60% комбинованог коморског волумена (36). Шант кроз ДА је десно леви, од високорезистентне плућне циркулације према десцендентној аорти у ниско резистентну плацентарну циркулацију.

Дуго се сматрало да је дуктус пасивна структура, али се данас поуздано зна да има активну физиолошку улогу у феталном животу (37,38,39,40,41).

1.5. Постнатално затварање *ductus arteriosus*

Постнатално затварање ДА се дешава у две фазе. Непосредно након рођења, констрикцијом глатких мишићних ћелија медије у зиду ДА долази до његовог скраћења и повећања дебљине зида, због протрузије интималних јастучића у лумен дуктуса. На овај начин долази до његовог функционалног затварања (35). Функционално затварање се дешава унутар 24 сата код 50% терминске деце, код 90% унутар 48 сати и у највећем проценту за 72 сата након рођења (42). Други стадијум анатомског затварања дешава се за 2-3 недеље и настаје „*ligamentum arteriosum*“ (34). Долази до фрагментације интима,

пролиферације, хеморагије и некрозе субинтималне регије, замене мишићних влакана фиброзним влакнима и перманентног затварања лумена.

Тачан механизам одговоран за почетак постнаталног затварања ДА није довољно познат. У феталном животу, парцијални притисак кисеоника (PO_2) у ДА је између 18-28 mmHg (36). Повећање PO_2 , које се дешава након рођења са првим удахом, доводи до констрикције дуктуса код зрелих фетуса у експериментима на животињама (36,37,39,40,43). Код фетуса мањих гестација, дуктус не показује констрикцију чак и код високих концентрација кисеоника. Са напредовањем гестационе старости фетуса, степен констрикције као одговор на повећање концентрације кисеоника је већи и ниво концентрације за започињање констрикције је нижи (41,43). Други фактори као што су ослобађање вазоактивних субстанци (ацетилхолин, брадикинин или ендогени катехоламини) могу допринети постнаталном затварању ДА (36,43).

Велики значај за ДА имају простагландини, продукти метаболизма арахидонске киселине у циклооксигеназном (COX) путу. Егзогени простагландин Е1 (ПГЕ1), простагландин Е2 (ПГЕ2) и простагландин И2 (ПГИ2) дилатирају изоловани ДА у експериментима (37,39,40). Инхибитори синтезе простагландина „in vitro“ и „in vivo“ дати трудним животињама близу термина доводе до констрикције ДА (37,38,40) и поновне дилатације након давања ПГЕ1 (38), што показује да простагландини имају значајну активну улогу у одржавању ДА дилатираним у нормалном феталном животу. Тачно место продукције простагландина није познато, али се сматра да је то плацента. ПГЕ2 и ПГИ2 настају и интрамурално у зиду ДА и делују локално на мишићне ћелије дуктуса (37,38,39), преко простагландинских рецептора.

Продукција ендогеног ПГИ2 је око десет пута већа од ПГЕ2. Међутим, ПГЕ2 је три пута потентнији од ПГИ2 у релаксацији дуктуса (37,39). Простагландини се постнатално налазе у веома малим концентрацијама у плазми и немају неку улогу због брзог катаболизма у плућима (39). Фетус има високе концентрације простагландина, посебно ПГЕ2, вероватно због малог протока крви кроз плућа фетуса па самим тим и њихове мале разградње у плућима, а са друге стране, плацента ствара простагландине и доприноси њиховој високој концентрацији у плазми (37,38,40).

На рођењу, плацента бива одстрањена, значајно се повећава проток крви кроз плућа, што омогућава смањење концентрације ПГЕ2, јер се брже разграђују, а мање стварају. Одржавање ДА отвореним или његово затварање је регулисано односом између констриктивног ефекта кисеоника и релаксантних ефеката које имају вазоактивне субстанце, посебно простагландини (39,40).

Ефекти простагландина као и ефекти инхибитора синтезе простагландина зависе од гестационе старости плода. Индометацин, као инхибитор синтезе простагландина, доводи до констрикције ДА код незрелог фетуса више него што то чини код зрелих фетуса у експериментима. Оба простагландина (ПГЕ2 и ПГИ2) релаксирају ДА више код незрелих него зрелих фетуса, што показује већу сензитивност на простагландине незрелог дуктуса. Ове промене у сензитивности условљене су повећањем ендогеног кортизола при крају трудноће.

Након рођења, долази до пораста парцијалног притиска кисеоника PaO_2 и смањења циркулишућих вазодилататора као што су ПГЕ2 и ПГИ2, па долази до

констрикције дуктуса и његовог функционалног затварања. Механизам којим кисеоник затвара дуктус је била тема бројних истраживања (44,45,46). Кисеоник доводи до деполаризације глатких мишићних ћелија дуктуса чиме је омогућен улазак калцијума у ћелије и њихова констрикција. Калијумски канали омогућавају волтажним калцијумским каналима да се отворе и омогуће улазак калцијума (47). Незрелост било калцијумских или калијумских канала доводи до изостанка констрикције на пораст парцијалног притиска кисеоника (47,48). Кисеоник такође индукује ослобађање потентног вазоконстриктора ендотелина 1 у дуктусу, а он повећава интрацелуларни калцијум Г протеин, који такође учествује у затварању дуктуса након рођења (49).

Успешна констрикција дуктуса доводи до хипоксичних зона, пропадања ћелија и ослобађање хипоксијом индукованог фактора раста као што је „transforming growth factor beta“ и васкуларни ендотелијални фактор раста (ВЕГФ), који доводе до васкуларног ремоделовања и анатомског затварања ДА (33). Ако не дође до стварања хипоксичних зона код претерминске деце, због неадекватне констрикције, нема ни анатомског затварања ДА, чиме се објашњава реотварање дуктуса након ехокардиографске потврде да је дошло до претходног затварања (50).

Доказано је да се тромбоцити постављају у лумен дуктуса одмах по рођењу (51). Ако се индукују поремећаји функције тромбоцита, у смислу атхезије или трансгенетских дефеката биогенезе тромбоцита, дуктус ће перзистирати. Интересантна је чињеница да нестероидни антиинфламаторни лекови, као што су индометацин или ибупрофен, повећавају, а не смањују тромбозу (52,53,54), а индометацин подстиче акумулацију тромбоцита након оштећења ендотел (51). Када је број тромбоцита низак не долази до затварања дуктуса код давања индометацина новорођеној деци (55). Ретроспективна мултиваријантна анализа 123 неонатуса рођених између 24-30 недеље гестације показала је да је тромбоцитопенија независни предиктор ПДА (51). Тромбоцити су од пресудног значаја за затварање ДА и његово ремоделовање. Слично делује и инфекција када долази до појаве инфламаторних медијатора, као што су тумор некрозис фактор (ТНФ)-алфа, који је удружен са појавом реотварања дуктуса. ТНФ алфа може да индукује простагландине и реактивне кисеоничне медијаторе (56). Могуће је да и други проинфламаторни цитокини утичу на функцију тромбоцита и инхибирају активност тромбоцита у затварању ДА (51). Разумевање механизма функционалног затварања ДА је веома значајно не само за медикаментозно затварање дуктуса код деце рођене у термину, него и за могућност одржавања дуктуса отвореним код новорођене деце са такозваним дуктус зависним манама.

1.6. Механизми који леже у основи пролазног *ductus arteriosus*

Код деце рођене пре термина сензитивност дуктуса на кисеоник је смањена, али је сензитивност на ПГЕ2, азот оксид (NO), ендотелин 1 повећана (57). Механизми који леже у основи функционалног затварања дуктуса су зависни од гестационе старости. Код терминске деце долази до пада концентрације циркулишућих вазодилататора, а зрео дуктус реагује на пораст парцијалног притиска кисеоника, вазоконстрикцијом, што доводи до његовог функционалног затварања, убрзо по рођењу. Овај механизам је

неразвијен код претерминске деце, па се анатомско затварање не догађа. Сензитивност глатке мускулатуре ДА на ПГЕ2 је висока код незрелих фетуса. Метаболизам простагландина у плућима је значајано смањен због незрелих плућа превремено рођене деце, што доводи до повећања концентрације циркулишућих ПГЕ2. Повећана концентрација простагландина као и повећана сензитивност су значајни за одржавање дуктуса отвореним код деце рођене пре термина.

На одложено затварање дуктуса утичу и други фактори, а не само прематуритет.

Прематуритет је свакако најзначајни фактор за перзистентни дуктус, али и бројни кофактори такође имају утицај на перзистирање дуктуса.

Постојање тешког облика респираторног дистрес синдрома (РДС) одлаже затварање дуктуса јер су деца у хипоксији, а и разградња простагландина је смањена због самог РДС. Са друге стране због давања сурфактанта деци са РДС долази до наглог пада плућне васкуларне резистенције која доприноси развоју значајног лево-десног шанта кроз ПДА (58).

Код деце са сепсом долази до реотварања дуктуса због деловања фактора инфламације (ТНФ) (59).

Интраутерини застој раста такође утиче на понашање дуктуса (60). Rakza са сарадницима је показао да хипотрофична новорођена деца имају значајнији лево-десни шант кроз ПДА, раније се јавља и захтева ранији третман него код еутрофичне новорођене деце (61). Објашњење је да хронична интраутерина хипоксија, код деце са интраутериним застојем раста, условљава бржи пад плућне васкуларне резистенције због појачане продукције норадреналина. Такође су код ове деце описане бројне аномалије у интими и медији дуктуса (62).

Уобичајено је веровање да прекомерни унос течности у првим данима постнаталног живота доприноси појави ПДА. Нажалост нема баш евидентних доказа о овој појави. Четири од пет студија објављених пре давања антенаталних кортикостероида и пре ере сурфактанта, као и један рад из 1999. нису потврдили наведену тврдњу, али сви закључују да унос течности у физиолошким границама може да смањи ризик за ПДА (63).

Добро је осветљена улога кортизола и ПДА у студији Watterberger-а и показано је да постоји инверзан однос између нивоа кортизола и ПДА (64). Познато је да и пренатално (65,66) и постнатално давање стероида умањује ризик за ПДА (67,68).

Пренатално давање нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) утиче на постнаталну реактивност дуктуса. Индометацин и ибупрофен пенетрирају у плаценту (69,70). У трудноћи НСАИЛ имају вазоконстрикторни ефекат на ПДА и феталну плућну циркулацију и овај ефекат се повећава са порастом гестационе старости. Антенатално индуковане промене у зиду феталног дуктуса неонатуса давањем НСАИЛ доводи до појаве инсуфицијенције третмана НСАИЛ (71,72).

Узимање магнезијум сулфата у трудноћи удружено је са повећаним ризиком за развој ПДА код деце екстремно мале порођајне тежине (73) и код ове деце је смањен одговор на профилактичко давање индометацина (74). Друге студије нису доказале ове налазе (75).

Многи лекови који се користе у раном неонаталном периоду могу утицати на дуктус. Кофеин нема директан утицај на контрактилност дуктуса у експериментима на овцама (76), али у великој мултицентричној студији на 2006 деце доказано је да су деца која су примала кофеин у мањем проценту захтевала терапију за затварање ПДА (77).

Све је мање потврда да фототерапија може да утиче на ПДА и да треба штитити грудни кош детета у току фототерапије (78).

Давање фуросемида повећава ниво циркулишућих простагландина E2 и доводи до повећања инциденције ПДА на узорку од 66 деце са РДС (79). Шест од седам студија које су истраживале утицај фуросемида на ПДА код прематуруса са РДС, који је дат до петог дана постнатално, рађене су пре давања стероида, егзогеног сурфактанта и нису поштовале рестрикцију уноса течности. Неки радови указују на повећани ризик за ПДА код хиповолемије (80). Новији подаци о употреби фуросемида у току давања НСАИЛ за затварање ПДА, нису потврдили ефект фуросемида на одложено затварање дуктуса (82,83), али су показали смањен ризик од транзиторне реналне инсуфицијенције у току давања НСАИЛ (81).

Бројни други често коришћени лекови у неонаталним интензивним негама, могу имати вазодилататорни ефекат на дуктус. До данас није описан клинички значајан ефекат азот оксида на дуктус (NO) (84,85,86). Аминогликозиди, циметидин, ранитидин и хепарин можда имају утицај на дуктус и свакако захтевају будућа истраживања (87).

1.7. Патофизиологија лево-десног шанта кроз пролазни *ductus arteriosus*

Величину лево-десног шанта кроз ПДА као и код свих лево–десних шантова, одређују три међусобно повезана фактора: дијаметар и дужина дуктуса (одређују отпор протоку крви), разлика у притисцима између аорте и плућне артерије и однос системске и плућне васкуларне резистенције (88).

Нормално након рођења, системска васкуларна резистенција (afterload) расте, а плућна резистенција пада, па притисак у аоти постаје већи него притисак у плућној артерији. Код малог дуктуса постоји висок отпор протоку крви, па је лево-десни шант мали упркос великим разликама у притисцима. Када је комуникација широка притисци имају тенденцију да се изједначе и величину шанта одређује однос системске и плућне васкуларне резистенције. Из наведених разлога лево-десни шант кроз ПДА је дефинисан као завистан шант (89). Системска васкуларна резистенција се не мења значајно након рођења па су промене у плућној васкуларној резистенцији најзначајније у регулацији лево-десног шанта кроз ПДА. Ово је значајно у прва два месеца након рођења када плућна васкуларна резистенција нормално пада.

Патофизиолошке појаве удружене са лево-десним шантом кроз ПДА зависе од величине лево-десног шанта и могућности срца детета да прихвати додатни волумен крви (90). Минутни волумен леве коморе, који је нормално висок у раном новорођеначком периоду (91), је додатно повећан због лево-десног шанта кроз ПДА (92). Повећан је плућни венски доток у леву преткомору и леву комору и повећан је дијастолни волумен „preload“ и ударни волумен (Frank Starling механизам) леве коморе. Дилатација леве коморе је резултат повећаног енд-дијастолног притиска са

секундарним повећањем притиска у левој преткомори. Све набројано доводи до појаве инсуфицијенције левог срца, са дилатацијом леве преткоморе и појавом едема плућа. Инсуфицијенција десног срца може да се јави ако је ПДА широк, удружен са плућном хипертензијом или плућним едемом и повећањем притиска у левој преткомори. У тим случајевима плућна васкуларна резистенција може бити повећана. Нето резултат је повећан притисак у десној комори. Веома је чест лево-десни шант кроз инкомпетентну валвулу форамена овале, секундарно због дилатације леве преткоморе (90).

Бројни компензаторни физиолошки механизми помажу да се одржи нормални системски проток. То су: Frank Straling механизам, стимулација симпатичког нервног система и развој миокардне хипертрофије. Повећана симпатичка стимулација води у директну стимулацију нервних влакана у миокарду уз локално ослобађање норепинефрина, као и повећање циркулишућих катехоламина од стране адреналних жлезда. Као резултат свега наведеног, долази до повећане контрактилности и срчане фреквенце. Ако повећани волумен перзистира, развија се хипертрофија коморског миокарда.

Компензаторни механизми су добро развијени код веће деце и одраслих, али не и код новорођене деце, поготову, код претерминске деце. Најзначајније је стање зрелости (гестациона старост) неонатуса са ПДА, као и матурација миокарда. Незрео миокард прематуруса слабије може да одговори на растезање јер ради на горњој граници Frank Starlingove кривуље. Са друге стране и симпатичка стимулација незрелог миокарда је некомплетна (91). Структура незрелог миокарда, код претерминске деце, се разликује од структуре код терминске деце због неразвијених контрактилних функција (92). Прематуруси имају нижу концентрацију серумског калцијума што такође утиче на контрактилност миокарда (93). Због свега изнетог, прематуруси, са лево-десним шантом кроз ПДА, развијају инсуфицијенцију левог срца раније него терминска деца и при мањем волуменом оптерећењу. Описана структура миокарда може бити разлог за лош одговор на давање дигиталиса, код деце рођене пре термина, са инсуфицијенцијом леве коморе.

Важна је и перфузија миокарда. Проток кроз коронарне артерије леве коморе дешава се у највећем степену у дијастоли и зависи од разлике између системског артеријског и интрамиокардног дијастолног притиска, као и од трајања дијастоле (94). Код широког ПДА са хемодинамски значајним шантом, долази до смањења аортног дијастолног притиска. Енд-дијастолни притисак леве коморе може бити повећан и условљава повећање субендокардијалног интрамиокардног притиска. Тахикардија смањује трајање дијастоле. Сва три фактора ремете адекватну миокардну перфузију (88).

Особађање кисеоника у миокарду зависи не само од коронарног протока, већ и од сатурације кисеоника у артеријској крви и могућности артеријске крви да ослободи кисеоник у ткива. Ниска концентрација хемоглобина због физиолошке анемије у новорођеначком периоду, посебно код превремено рођене деце, или због понављаних узимања узорака крви у интензивној нези, угрожава ослобађање кисеоника у миокард, као и у друге органе. Веома значајан фактор, посебно код прематуруса, је количина феталног хемоглобина. Фетални хемоглобин има нижи афинитет за органске фосфате,

па је ослобађање кисеоника у периферна ткива смањено. Ови ефекти су израженији код већег процента феталног хемоглобина (95).

1.8. Клиничке манифестације и дијагностика пролазног *ductus arteriosus*

Клиничке карактеристике ПДА зависе од величине лево-десног шанта и могућности детета да покрене компензаторне механизме и прихвати додатно волумно оптерећење. Многа деца рођена пре термина имају РДС. Степен развоја ове болести и употреба сурфактанта утицаће на плућну васкуларну резистенцију, а самим тим и на шант. Матурација детета и степен развоја миокарда одредиће могућност прихватања патолошког шанта. У односу на клиничку презентацију издвајају се три групе деце са ПДА: ПДА код превремено рођене деце без или са лакшим болестима плућа, деца у опоравку од болести плућа и деца са болестима плућа (88).

1.8.1. Пролазни ductus arteriosus код деце без или са благим болестима плућа

У групи превремено рођене деце која су без или са благим болестима плућа су деца која су рођена пре термина, али имају већу порођајну телесну масу (ПТМ) од 1500 gr. У овој групи могу да буду и деца мање ПТМ ако су њихове мајке примале стероиде пре порођаја, или су деца примала сурфактант превентивно и нису развила РДС. Систолни шум се код ове деце чује 24-48 сати након рођења и како се лево-десни шант повећава шум постаје јачи и дужи, па се чује до другог тона и после другог тона у раној дијастоли. Шум се најбоље чује дуж леве стерналне ивице у другом и трећем интеркосталном простору. Класични континуирани шум локомотиве описан код веће деце са ПДА није уобичајен код деце рођене пре термина. Пулмонална компонента другог тона може бити благо наглашена. Код старије деце ове групе чује се дијастолно добовање због повећаног дијастолног протока кроз митралну валвулу. Ако шант постане довољно велики чује се трећи срчани тон због брзог пуњења коморе у дијастоли и најбоље се чује на врху. Прекордијум постаје хиперактиван, пулсни притисци широки и периферни пулсеви израженији и скоковити како расте лево-десни шант. Ако је шант довољно велики доводи до инсуфицијенције левог срца. Јављају се тахикардија, тахипнеа, пукоти при аускултацији плућа. Ако се развије плућни едем долази до пада PO_2 . Како инсуфицијенција левог срца напредује јављају се епизоде апнеје, често удружене са израженом брадикардијом. Увећана јетра јавља се касније (88).

ЕКГ није користан у раном периоду, али код умерено великог шанта који перзистира неколико недеља, евидентне су хипертрофија леве преткоморе и леве коморе. Рендгенски снимак може показати проширење леве преткоморе и леве коморе ако је умерено велики шант, али величина срца је обично нормална. Плућна васкуларна шара је појачана. Дилатација асцендентне аорте обично се не види код прематурне деце, али се може јавити са напредовањем величине шанта.

Потребно је урадити комплетан ехокардиографски преглед са Dopplerom (96,97,98,99). Треба искључити урођене срчане мане са сличним клиничким налазом,

као и инсуфицијенцију леве коморе због поремећене функције миокарда. Дијаметар леве преткоморе варира у односу на величину детета, па се узима однос дијаметра леве преткоморе и аорте да би се одредило да ли је лева преткомора дилатирана. Нормалан однос LA/Ao је код одојчади између 0,8 и 1. Однос већи од 1,2 и више, сугерише дилатацију леве преткоморе, која у одсуству инсуфицијенције леве коморе због других разлога, најчешће указује на значајан лево-десни шант. Код прематуруса то је најчешће ПДА. Дводимензионална ехокардиографија се користи за процену димензија леве преткоморе и леве коморе. Директно приказивање ПДА је неопходно за постављање дијагнозе. Doppler технике (пулсни, континуални, колор) користи се за евалуацију протока (97). Може се детектовати проток од аорте у плућну артерију и профил брзине протока у главној плућној артерији, дуктусу и десцендентној аорти. Doppler (100), такође, омогућава приказивање протока у плућној артерији и правац шанта. Процена плућног артеријског притиска може се урадити ако се зна системски притисак (101).

Катетеризација срца није неопходна, јер се комплетне информације важне за дијагнозу добијају ултразвучном дијагностиком. Ако се уради може се евалуирати плућни артеријски притисак и величина шанта (102).

Употреба биомаркера је значајна у евалуацији ПДА. Још од 1987. године познато је да се ниво натриуретских пептида повећава код присутног ПДА (103). Касније је одређиван Б тип натриуретског пептида (БНП) код прематуруса са ПДА. Код одраслих БНП показује корелацију са волумним оптерећењем леве коморе и њеном инсуфицијенцијом. Бројне студије су показале повишен ниво БНП код великог дукталног шанта код прематуруса (104,105). Познато је да ниво БНП нагло пада по рођењу и код претерминске и терминске деце (106, 107). Код пацијената са сигнификантним дукталним шантом и повишеним БНП, затварање ПДА доводи до пада вредности БНП. (108,109). Овај маркер се може користити у скринингу и евалуацији превремено рођене деце са сумњом на ПДА, али његова улога код веће деце (преко 2 недеље) или код асимптоматских пацијената још треба да се истражује.

Многа деца у овој групи обично не развијају тешку инсуфицијенцију леве коморе па се може дати медикаментозна терапија за затварање ПДА или конвенционална терапија за благу срчану инсуфицијенцију, која подразумева: рестрикцију уноса течности, давање диуретика и одржавање хематокрита изнад 45% . Веома ретко је потребно хируршко затварање. Код ове групе деце ПДА се спонтано затвара најчешће унутар 2-3 месеца након рођења (88).

1.8.2. Пролазни ductus arteriosus у опоравку од болести плућа

Ово је друга и најчешћа група деце са ПДА, која развија лево-десни шант у периоду опоравка од тешког или средње тешког респираторног дистрес синдрома (РДС). Ова деца обично имају ПТМ од 1000 до 1500 gr. Респираторни дистрес синдром се обично евидентира унутар неколико сати након рођења и ако прати уобичајени ток, побољшање почиње након 3-4 дана. Са побољшањем стања РДС јављају се рани клинички знаци лево-десног шанта кроз ПДА. Важно је напоменути да се у том периоду генерално повећава количина течности која се даје деци да би се обезбедио

адекватан калоријски унос. Повећан унос течности повећава укупни волумен крви што утиче на величину лево-десног шанта и функцију леве коморе. Дуктус је вероватно пролазан од рођења, али болест плућа (недостатак сурфактанта) повећава плућну васкуларну резистенцију која превенира појаву лево-десног шанта. У опоравку од РДС, оксигенација расте што је стимулација за констрикцију дуктуса. Највећи број ове деце је крајње назрело, па не долази до констрикције дуктуса као одговор на пораст парцијалног притиска кисеоника. Многа од ове деце остају и даље на механичкој вентилацији или континуираном позитивном притиску (СРАР), па је потребно пажљиво клиничко праћење да би се открило присуство шанта кроз ПДА. У многим случајевима шум се не чује док се деца кратко не одвоје од респиратора или СРАР-а. Опоравак од РДС најчешће нема очекивани ток у смислу прогресивног побољшања, него се јављају и периоди погоршања плућне функције, па се лево-десни шант и шум могу повремено јављати и нестајати у периоду од неколико дана. Шум се не чује и поново се појављује више пута у кратком периоду. Иницијално се чује само систолни шум, међутим, како се шант појачава, шум прелази у дијастолу. Шум је сличан по квалитету и пропагацији као у првој групи прематуруса са ПДА. Како су деца у другој групи више незрела него у првој, инсуфицијенција леве коморе може да се јави и када је шант кроз дуктус мањи. Трећи срчани тон се обично чује, а дијастолно добовање се ретко региструје. Плућна компонента другог тона је увек наглашена због болести плућа, али може постати гласнија како се шант повећава. Хиперактиван прекордијум је добар клинички показатељ величине шанта код ове деце, а повећање срчане фреквенце, повећање пулног притиска, скоковити пулсеви се такође рано откривају. Већина ове деце има умбиликални артеријски катетер па је могућ пажљиви мониторинг умбиликалног артеријског притиска који обично показује широке пулсне притиске и пад дијастолног притиска, када се развије значајан лево-десни шант.

Пукоти на плућима су непоздани за дијагнозу едема плућа и инсуфицијенције левог срца, јер су потиснути вентилацијом и позитивним притиском. Код оне деце која се опораве од РДС и могу да се екстубирају пукоти могу да се чују. Епизоде апнеје су такође честе у овој групи деце и могу бити удружене са кратким периодима брадикардије (88).

Погоршања вентилаторног статуса код превремено рођене деце која се опорављају од РДС је добар показатељ да је дошло до развоја значајног шанта кроз ПДА. Морају се свакако диференцијално дијагностички искључити и друге компликације, као што су пнеумоторакс и сепса. Погоршање вентилаторног статуса манифестује се потребом за повећањем концентрације удахнутог кисеоника, променама у броју респирација или промени притиска, као и потребом за СРАР-ом или асистираним вентилацијом код деце која су скинута са вентилације. ЕКГ обично показује оптерећење десне коморе због основне болести плућа, али је генерално од мале користи. Рендген показује паренхимске промене код РДС, а појачану плућну васкулатуру је екстремно тешко проценити. Кардиомегалија је варијабилна, посебно ако је дете на механичкој вентилацији, међутим, повећање срчане сенке указује на повећање шанта.

Како су многе промене које су описане, резултат основног обољења плућа, важно је проценити допринос клиничкој слици од стране самог ПДА. Ехокардиографија је за ту сврху веома корисна дијагностичка метода. Повећан однос „LA:Ao“ указује на значајан лево-десни шант, а ако је однос нормалан указује на вансрчане узроке погоршања. Величина леве коморе, преткоморе и дуктуса одређује значајност шанта. Треба истаћи да је ехокардиографска дијагностика могућа веома рано, јефтина је и при томе неинвазивна метода (88).

1.8.3. Пролазни ductus arteriosus удружен са болестима плућа

Трећу групу чине деца са тешким обликом респираторног дистрес синдрома од рођења. Како већина ове деце има веома малу ПТМ, испод 1000 gr, ПДА је присутан веома често са инциденцијом већом од 80%. У највећем проценту ова деца показују клиничке знаке лево-десног шанта кроз ПДА, или изостаје побољшање респираторног статуса у времену када би требало да се опораве од примарне плућне болести (47). Ова деца су екстремно осетљива на мало повећање уноса натријума и течности. Сва деца ове групе захтевају асистирану механичку вентилацију или СРАР. Погоршање се често манифестује потребом за повећањем вентилаторног притиска, бројем задатих респирација или повећањем концентрације кисеоника, или поновном потребом за СРАР-ом. Изостанак побољшања се манифестује и немогућношћу да се дете одвоји од респиратора. Пораст парцијалног притиска угљен диоксида у артеријској крви је чест. Шумове је тешко чути, а код неке деце је ПДА широко отворен па се шум и не чује „silent ductus“ (48). Промене вентилаторног статуса могу бити и последица прогресије примарне болести плућа и често је много тешко раздвојити инсуфицијенцију леве коморе од погоршања плућне функције, него у претходној групи. Појачана прекордијална активност, скоковити пулсеви и широки артеријски пулсни притисци сугеришу на развој лево-десног шанта. Када је присутан, шум је обично само систолни, плућна компонента другог тона је наглашена и обично се чује галопни ритам. ЕКГ и рендген нису од користи, али 2Д Doppler ехокардиографија показује значајан ПДА и пре појаве клиничких знакова.

Превремено рођена деца ПТМ мање од 1500 gr са клиничком сликом за хемодинамски значајан шант најчешће имају ПДА. Код ове деце се морају узети у обзир и искључити и друге урођене срчане мане са лево-десним шантом. Клиничка слика, ЕКГ и рендген најчешће не могу диференцирати ПДА од мана као што су трункус артериозус или аортопулмонални прозор. Дводимензионална ехокардиографија и Doppler ехокардиографија су методе избора у дијагнози урођених срчаних мана.

Повремено је потребно урадити ангиографију у случају када се сумња на коарктацију аорте удружену са ПДА. Већина деце сумњиве на ПДА имају умбиликални артеријски катетер и једноставном процедуром може се заменити са ангиографским катетером и пласирати у торакалну аорту. Ангиографија даје јасну слику величине ПДА, али само грубу процену величине шанта. Пракса је да се дијагноза ПДА поставља клинички и ехокардиографски, а да се ангиографија не ради за потврду дијагнозе ПДА.

БНП може да буде од користи као скрининг и да смањи број ехокардиографских прегледа.

1.9. Утицај пролазног дуктуса на системску перфузију

Код хемодинамски значајног шанта кроз ПДА долази због отицања крви из аорте у дуктус. Ова појава је означена као „дуктална крађа“ („steal syndrome“), јер од целокупне количине крви која одлази у аорту изван проценат шантира кроз дуктус у плућну артерију и у плућа. Редистрибуција системског протока се јавља и код средње израженог шанта (49). Ретроградни аортни проток смањује системски проток и веома је честа хипотензија код превремено рођене деце са ПДА. Као последица шанта кроз ПДА долази до смањеног дијастолног протока витално важних органа и ткивне исхемије.

Смањен церебрални проток или промене у брзини церебралног протока имају значај за појаву интравентрикуларне хеморагије (ИВХ) (50-113). Ренална функција такође може бити компромитована (51-114). Миокардна перфузија, посебно, субендокардна перфузија, такође су редуковане код хемодинамски значајног шанта кроз ПДА (94).

Најзначајни фактор за развој некротичног ентероколитиса (НЕК) је исхемија црева. ПДА са значајним лево-десним шантом може бити један од доприносиоца стања у настанку исхемије црева и развоју некротичног ентероколитиса. Ехокардиографске студије су показале смањен спланхнички и ренални проток код деце са значајним шантом кроз ПДА (115). Након затварања ПДА вредности достижу ниво који имају деца без ПДА. Код деце са ПДА је потребно пажљиво пратити абдомен, резидуални волумен гасова пре храњења и столицу и гастрични аспират на окултно крварење. Такође, је показано да је рано хируршко затварање ПДА код деце са НЕК значајно смањило смртност. Препорука неких аутора је да се код присутне абдоминалне дистензије, појаве крви у столицу и желудачном аспирату, смањено чујном претакању црева код деце са значајним шантом кроз ПДА, одмах уради лигатура дуктуса (88).

Постојање ПДА и његово перзистирање удружено је са појавом других неонаталних обољења. У овом тренутку није јасна удруженост неонаталних обољења и присуства ПДА, да ли су ова обољења последица лево-десног шанта кроз ПДА као таквог или последица терапије коју деца примају или је све последица незрелости.

1.10. Утицај пролазног дуктуса на плућни проток

Дуктални лево-десни шант доводи до повећаног протока крви кроз плућа. Присуство РДС-а, смањен плазма онкотски притисак и повећана капиларна пермеабилност уз постојање ПДА и лево-десног шанта доводи до интестиналног и алвеоларног плућног едема и смањења комплијансе плућа. Све набројано утиче на дуготрајну вентилаторну и кисеоничну потпору и појаву хроничне болести плућа (ХБП)/бронхопулмоналне дисплазије (БПД) (116). У експериментима на претерминским мајмунима, који су били изложени шанту кроз ПДА 14 дана, показали су застој у развоју алвеола плућа, што је означено као карактеристика новог облика

БПД („new BPD“) (117,118). Са друге стране профилактичка лигатура ПДА у првих 24 часа живота није смањила инциденцију БПД (119).

1.11. Третман пролазног *ductus arteriosus*

Третман ПДА код деце рођене пре термина је област која је изложена великим варијацијама већ више деценија. Узрок су широко прихваћен медикаментозни и хируршки облик затварања ПДА, али без провере ефикасности на ригорозним студијама. Разлике у приступу се крећу у распону од раног и агресивног затварања, до конзервативног приступа где се чека спонтано затварање.

Значајно у третману превремено рођене деце са ПДА је одржавање хемоглобина и хематокрита у физиолошким границама. Хематокрит треба одржавати у вредностима преко 45%. Добро је познато да је исхрањеност срца и других органа (мозга, црева, бубрега) компромитована код превремено рођене деце са ПДА. Низак хемоглобин додатно доводи до исхемије ткива и повећања минутног волумена срца, а самим тим и додатног оптерећења срца.

Периферна ткивна оксигенација код новорођене деце је смањена због повећане концентрације феталног хемоглобина. Трансфузијом адултне крви, која се често даје код деце рођене пре термина, замењује се фетални хемоглобин адултним што помаже у периферној оксигенацију ткива (120). Како већина прематуруса захтева давање трансфузија крви, то је и оствариво. Електролити, глукоза и калоријски унос морају се пажљиво повећавати. Калоријски унос је велики проблем и потребна је интравенска хипералиментација. Волумно оптерећење може довести до инсуфицијенције леве коморе, тако да унос натријума и воде треба смањити. Раније се срчана инсуфицијенција лечила дигиталисом, и диуретицима (фуросемидом). Сада се сматра да је дигиталис неефикасан и токсичан, па се ретко користи. Оптимално, третман треба усмерити на уклањању шанта и затварању дуктуса (88).

Још увек постоје бројне дилеме око тога да ли ПДА треба затварати или не, када га затварати и како.

1.11.1. Да ли пролазни *ductus arteriosus* треба затварати или не?

Удруженост ПДА и неонаталног морбидитета и морталитета је главни разлог због чега неонатолози, већ деценијама, настоје да затворе ПДА (121). Дуктални леводесни шант повећава плућни проток, захтева интензивнију и дужу респираторну потпору што је потенцијани ризик за БПД. Такође, је доказано да је ПДА удружен и са плућном хеморагијом (122). Показано је у многим радовима да је ПДА независни фактор ризика за развој НЕК (123). Дисфункција миокарда као последица волумног оптерећења левог срца заједно са феноменом дукталне крађе погоршава системску перфузију и доводи до хипотензије што захтева давање инотропних лекова (124). Хипотензија оштећује реналну функцију (125), доводи до ИВХ (126) и перивентрикуларне леукомалације (ПВЛ) (127). ПДА такође, 4-5 пута повећава морталитет код деце рођене пре термина (128). Није познато да ли су коморбидитети

результат лево-деног шанта, третмана ПДА или последица саме незрелости деце (129). Да ли су коморбидитети уствари компликације ПДА. Doppler ехосонографске студије су показале оштећење церебралног протока и његову улогу у патогенези ИВХ (126). Доказан је и редукован проток кроз абдоминалну аорту и горњу мезентеричну артерију у склопу дукталне крађе код ПДА и развоја НЕК (130,131,132).

Одложено фармаколошко затварање ПДА смањује успешност затварања СОХ инхибиторима и повећава индикације за хируршко затварање ПДА. Са сазревањем детета ткиво дуктуса бива мање осетљиво на инхибиторе синтезе простагландина (133,134).

Сва наведена истраживања говоре у прилог затварања ПДА. Висок степен спонтаног затварања ПДА иде у прилог против његовог третмана. Функционално затварање дуктуса се дешава у првих 24 сата код 50% деце рођене у термину, код 90% у току 48 сати и код свих за 72 сата након рођења. Код здраве претерминске деце гестације преко 30 гестационих недеља, дуктус се затвара у четвртом дану након рођења, док претерминска деца испод 30 гестационих недеља са тешким РДС имају инциденцију ПДА од 65% после четвртог дана живота (135). За сада није доказано да рано затварање ПДА смањује ризик за неонатални морбидитет и морталитет. Познато је да профилактички дат индометацин смањује ризик од ИВХ, али није показао боље резултате у неуролошком развоју деце у дужем праћењу (141,142,143).

У прилог против затварања ПДА иду и штетни ефекти инхибитора синтезе простагландина, јер они не доводе само до констрикције ПДА већ и других артерија, срца, мозга, бубрега и црева. Индометацин значајно смањује ренални, мезентерични, коронарни и церебрални проток и смањује церебралну оксигенацију(144,145,146,147).

Лигатура ПДА, такође даје ране компликације, али и удаљене. Рана лигатура дуктуса је независни фактор ризика за развој БПД и омета развој плућа што је показано у новијим истраживањима (148,149).

У склопу одлуке да ли ПДА треба затварати је питање хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* (хз ПДА). Ехокардиографија се широко користи за дефинисање хз ПДА који захтева третман и за искључивање дуктус зависних урођених срчаних мана, али до данас не постоји строг клинички или сонографски критеријум као индикација за неодложно затварање ПДА. Ехокардиографски критеријуми су: однос димензија леве преткоморе и аорте, ЛА/Ао ≥ 1.4 у парастерналној дугој осовини срца, дијаметар ПДА ≥ 1.4 mm/kg ТТ, увећана лева комора и холодијастолни реверзни проток у десцедентној аорти (150). Пулсним Dopplerом код хз ПДА у главној плућној артерији се добија турбулентни систолни и дијастолни проток и абнормалано висок антероградни дијастолни проток (≥ 0.5 m/sec) (151). Додатни ехокардиографски маркери који показују да се ради о хз ПДА су: индекс резистенције ≥ 0.9 у току церебралног Doppler прегледа у предњој церебралној артерији, што указује на значајан дуктални шант и штетне ефекте на мозак. Ако је дијаметар дуктуса близу дијаметра главне плућне артерије у другом дану живота, тада је апсолутно индикуван рани третман било хируршки, било фармаколошки. Међутим, само ехокардиографија у првих 48 сати живота не може да одреди децу са хз ПДА која ће развити тешку ИВХ или ће умрети, већ захтева и друге клиничке и биохемијске критеријуме (152).

Од биохемијских параметара који се користе за процену хз ПДА треба поменути Б –тип натриуретски пептид (БНП), Н-терминални-про-БНП (НТ про БНП) и Тропонин Т (ТрТ). Повишени нивои БНП и НТ про БНП, биомаркера који се користе као маркери за срчану инсуфицијенцију и урођене срчане мане, могу да укажу на „симптоматски“ ПДА и да буду водич кроз третман (153,154,155,156,157). Код новорођене деце са мање од 28 гестационих недеља ниво БНП већи од 550 pg/ml у другом дану живота указује на то да ПДА треба затворити (158). Код деце гестационе старости између 25-34 гестационих недеља „cutoff“ вредност за БНП у трећем дану живота за дијагнозу симптоматског ПДА је 1110 pg/ml (сензитивност је била 100%, специфичност 95.3%) (156). Интересантно је нотирати да концентрација БНП пада не само са узрастом већ и у току давања инхибитора синтезе простагландина, па његово одређивање може да смањи број доза индометацина или ибупрофена (157). Такође, интересантно је нотирати да плазмин НТ про БНП и срчани тропонин Т показују веће нивое код превремено рођене деце ВМПТМ или гестације мање од 32 гестационе недеље са ПДА, који имају и ИВХ трећег и четвртог степена или који су умрли у односу на оне са ПДА, али без компликација (159). Уринарни НТ про БНП се може лако и неинвазивно мерити. Однос уринарног НТ про БНП и креатинина у 14 дану живота је био већи код 14 деце која нису одговорила на фармаколошки третман и захтевала су лигатуру у односу на децу са успешно фармаколошки затвореним ПДА (160).

1.11.2. Када треба затварати пролазни ductus arteriosus?

Време када треба затварати ПДА још увек није тачно дефинисано и предмет је интересовања бројних истраживача.

Рано затварање асимптоматских ПДА носи корист од високе успешности у терапији инхибиторима циклооксигеназног (СОХ) пута, али и ризик од штетних ефеката терапије. Касно медикаментозно затварање носи ризик неуспеха фармаколошког лечења и чешћу лигатуру. Постоје три различите стратегије у односу на то када треба третирати ПДА: профилактички третман одмах по рођењу без података о стању ПДА, пресимптоматски третман где се ехокардиографски селекују деца за третман у различитом постнаталном периоду, пре него ПДА постаје клинички значајан и симптоматски третман када ПДА постане клинички значајан.

1.11.3 Профилактичка терапија

Код деце пре термине долази раније до пада плућне васкуларне резистенције и плућног артеријског притиска него код терминске деце, обично након првих 24 часа живота (161). Највећи број ове деце развије клиничке знаке ПДА унутар прва 2-3 дана (162). Време за профилактички третман је првих неколико дана, практично првих 24 часа живота. Код профилаксе треба свести на најмању меру непотрено излагање терапији. Почетне студије које су истраживале ефекте профилактичког давања индометацина закључиле су да је ова терапија корисна за децу ЕМПТМ испод 1000 gr, јер деца преко 1000 gr имају шансе да спонтано затворе ПДА (163). Широко прихваћен

је био профилактички курс са давањем малих доза индометацина (0.1 mg/kg/дан) у трајању од 3-6 дана у односу на давање већих доза у краћем времену, јер није било разлике у успешности терапије, али су веће дозе чешће доводиле до појаве РОП-а и поремећаја бубрежне функције (164). Раније студије су показале да профилактички дат индометацин смањује инциденцију симптоматског ПДА и ИВХ (165,163,166). Касније студије нису показале корист од профилактички датог индометацина на преживљавање и инвалидитет (167,168). Мета анализа 19 трајала о профилактичком давању индометацина нашла је да ова терапија смањује број симптоматских ПДА, потребу за лигатуром и тешке облике ИВХ, али није доказано да има утицаја на неуролошки развој деце (169).

Профилактичка терапија ибупрофеном у дози од 10 mg/kg у првих 24 часа живота, а затим по 5 mg/kg након 24 и након 48 сати није показала супериорност у односу на профилактички третман индометацином. Мета анализа седам студија које су компарирале профилактички ибупрофен и плацебо, ибупрофен је смањио инциденцију ПДА у трећем дану живота и смањио потребу за лигатуром (170). Профилактичка употреба ибупрофена показала је негативне ефекте на реналну функцију, али без утицаја на морталитет, ИВХ или БПД (170).

На основу изложених студија није показана корист од профилактичког давања индометацина или ибупрофена и овај третман је напуштен од већине неонатолога.

1.11.4. Пресимптоматска терапија

Пресимптоматска терапија подразумева терапију код деце са асимптоматским ПДА, али се не ради о профилактичком давању. У мета анализи три студије са индометацином показано је да овај третман смањује инциденцију симптоматског дуктуса и трајање кисеоничне терапије, али нема ефекта на морталитет, БПД, ИВХ, РОП и дужину вентилације (171). Показано је да ранији третман индометацином показује више штетних ефеката на бубрег (172). Пресимптоматски третман унутар 72 сата живота интравенским ибупрофеном је ефикасан за рано затварање ПДА са трендом смањења ПВЛ. Остале компликације као што су летални исход, ИВХ, НЕК БПД и РОП нису смањене (173).

На основу наведених истраживања пресимптоматска терапија индометацином или ибупрофеном се не препоручује (2013).

1.11.5. Симптоматска терапија

Касније затварање ПДА, само када су присутни знаци за хз ПДА дозвољава могућност спонтаног затварања. Овај начин терапије смањује ризик за испољавање нежељених ефеката лекова, али овакав облик третмана има недостатке у смислу смањене успешности и дуже изложености деце штетном лево-десном шанту. Једна промена у овом приступу је јасно дефинисање хз ПДА. Gersony са сарадницима је 421 дете са хз ПДА поделио према третману у три групе. Једну групу је третирао конзервативно, другу конзервативно па индометацин и трећу конзервативно па касније

хирушки. Закључио је да је давање индометацина само када је конзервативни третман инсуфицијентан, добар приступ третману симптоматског ПДА (174).

Само једна студија је компарирала касну терапију индометацином са континуираним медицинским третманом без индометацина и нашла сигнификантно смањење трајања механичке вентилације, смањење НЕК и РОП код групе која је добијала индометацин. Број испитаника у овој студији је био мали (162).

1.11.6. Како треба затварати пролазни ductus arteriosus?

1.11.7. Конзервативни третман

Рестрикција уноса течности може да смањи циркулаторни волумен крви и плућну циркулацију и може да побољша респираторну функцију (175). Код деце ВМПТ ретроспективна студија је показала удруженост између повећаног уноса течности у току прве недеље живота, са изостанком физиолошког губитка у телесној тежини, и повећане инциденције БПД-а. Иако је рестрикција уноса течности у првим данима живота удружена са смањеном инциденцијом ПДА и БПД, мета анализа је показала да рестрикција течности може да смањи минутни волумен левог срца, прелоуд леве коморе и може бити узрок смањења системског протока (176). Новија проспективна студија на 18-оро деце ВМПТ са хз ПДА и рестрикцијом уноса течности од 100-120 ml/kg/дневно показала је да рестрикција уноса течности не мења вредности гасова у крви, кисеоничну потпору, дијаметар ПДА, системски крвни притисак, брзину протока кроз ПДА, леву плућну артерију или леву преткомору. Нашли су смањен проток крви у горњој шупљој вени и горњој мезентеричној артерији (175).

Нема довољно података да подрже рутинску употребу диуретика за превенцију или третман конгестивне срчане инсуфицијенције код хз ПДА. Такође, нема података који би подржали да фуросемид у третману индометацином показују смањено затварање ПДА, јер повећава продукцију простагландина и смањује дуктални одговор на индометацин (177, 178).

1.11.8. Фармаколошки третман

Индометацин је најшире коришћени неселективни СОХ инхибитор за затварање ПДА. У великој националној колаборативној студији која је обухватала 421 претерминско дете, телесне масе мање од 1750 gr са хз ПДА, успешност затварање индометацином је била 79% у односу на 35% затворених спонтано (плацебо) (174). Van Overmeire и Chemtob (179) су добили да је успешност затварања била 70-90% са индометацином, међутим, 13-53% случајева је имало релапс (реотварање) или је ПДА остао отворен. Успешност затварања индометацином зависи од ПТМ превремено рођене деце. Gersoni (174) је објавио пост индометацинско затварање од 80-86%, код деце ПТМ од 1000-1750 gr и 54% код деце ПТМ нађе од 1000 gr.

У профилактичком затварању индометацином коришћено је више различитих протокола у дозирању (180). Најчешће је у профилакси коришћено 3-6 интравенских

(и/в) доза од 0.1 mg/kg свака 24 часа, или иницијална доза од 0.2 mg/kg у првој дози, па друге две дозе по 0.1-0.2 mg/kg на 12 сати (163,181,182). У случајевима када је изостало затварање или је дошло до поновног реотварања у другом циклусу давања, успешност затварања је била до 44% (183). Мада су клиничари користили више од једног циклуса пре лигатуре, међутим, такве студије нису објављене (180).

У мета анализи је укључено пет студија које се упоређивале пролонгирано (више од 4 дозе) и краће давање индометацина (мање од 4 доза) и нису нашли сигнификантне разлике између затварања ПДА, потребе за лигатуром, реотварања или ретретмана, морталитета, БПД или ИВХ. Била је повећана инциденција НЕК и оштећења бубрежне функције у пролонгираном третману индометацином (184). Sperandio (185) са сарадницима је објавио да високе дозе индометацина до 1 mg/kg доводе до затварања у чак 98.5%. Није било разлике у инциденцији реналних или електролитних поремећаја, гастроинтестиналних крвављења, ИВХ, и ПВЛ. Jegatheesan (186) је нашао да се код већих доза, које се дају након изостанка затварања конвенционалном дозом, добија мали ефекат у затварању, али је било много више штетних ефеката лека.

Штетни ефекти у давању индометацина су хипонатремија, олигурија, активно крвављење, поремећај реналне функције (који је пролазан и изгледа да нема удаљене секвеле), НЕК (стадијум 2 и 3), ИВХ, а фокална гастроинтестинална перфорација се ретко јавља у току третмана. Ови нежељени ефекти индометацина су последица неселективног вазоконстрикторног ефекта у бројним органима (187, 188).

Индометацин је контраиндикуван код: претерминске деце са доказаном или сумњивом животно угрожавајућом инфекцијом која није третирана, активног крвављења, посебно гастроинтестиналног или интракранијалног, код поремећаја коагулације или тромбоцитопеније, значајног поремећаја реналне функције, сумњивог и постојећег НЕК и дуктус зависних урођених срчаних мана (189).

Ибупрофен је други COX инхибитор ефикасан у затварању ПДА без смањења церебралног, интестиналног и реналног протока (144,190,191). Нађено је да ибупрофен повећава ауторегулацију цереброспиналне течности и има неуропротективни ефекат код оксидативног стреса у експериментима на животињама (192,193). Степен затварања је између 45-92% након првог циклуса, 40-54% након другог и 19-66% након трећег циклуса терапије (194, 195, 196). Овако различити проценти су вероватно последица различите методологије и дизајна студија.

Иницијална доза Ибупрофена је 10 mg/kg, друга и трећа доза су по 5 mg/kg у 24 часовним интервалима, три дозе у три дана (197, 198).

Орални ибупрофен је такође алтернативни лек за затварање ПДА. Овај облик лека је ефикаснији од и/в датог (84.6% на према 62%) за затварање ПДА код деце ВМПТ. Орални ибупрофен, повећава ниво cystatina-C, маркера оштећења реналне функције код прематуруса, што је веома важно нарочито код деце са граничном реналном функцијом, која морају да буду пажљиво праћена, ако се даје овај облик лека. (199). Erdeve (200) је компарирао орални и и/в ибупрофен дат код 80-оро деце и нашао веће иницијално затварање и смањену инциденцију БПД код орално датог лека, али је било и процентуално већег реотварања ПДА. Мета анализа која је укључила две студије са 166 деце, такође, је поредила орални и и/в облик лека и показала већи

процент затварања код оралног давања и није показала сигнификантно значајне разлике у штетним ефектима оба облика лека (201).

Терапија ибупрофеном, посебно орални облик, је удружена са штетним ефектима посебно на гастроинтестиналном тракту (202). Описана је спонтана интестинална перфорација код орално датог ибупрофена (203). Интравенски облик "ibuprofen lysin", је сигурнији од "ibuprofen-TNAM", јер је овај други повезан са већим процентом НЕК (204). Ибупрофен теоретски инхибира адхезију тромбоцита, али то није доказано у студијама (205). Ибупрофен се у 99% везује за протеине плазме па може да истисне билирубин (206). Ин витро, студијама је показано да ибупрофен помера билирубин везан за албумине и повећава ниво невезаног билирубина (207). Ин vivo, студијама нису нађени слични ефекти код претерминске деце којима су даване уобичајене дозе лека и ако је ниво укупног билирубина био испод 10 mg/dl пре третмана (208, 209). У једном колаборативном трајању троје деце је развило плућну хипертензију када су добила ибупрофен "ТНАМ" (204) и одреаговала су на инхалирани азот оксид, али ова компликација није нађена код давања и/в ибупрофен "lysine" (210).

Ибупрофен је контраиндикуван код реналне инсуфицијенције, хипербилирубинемije, гастроинтестиналне перфорације, изражене тромбоцитопеније (211), тешких инфекција, сумњивог НЕК, дуктус зависних мана и појачане сензитивности на ибупрофен (212).

Студије које су поредиле ибупрофен и индометацин показале су сличну ефикасност оба лека у затварању ПДА, мање нефротоксичних ефеката има ибупрофен, мање изазива периферну вазоконстрикцију, без разлике у морталитету, ИВХ и БПД (213). Нема података о утицају ибупрофена на неуролошки развој деце у дужем праћењу.

За парацетамол је показано да може бити алтернатива у третману затварања ПДА, јер је сигуран и јефтин. Ефекти парацетамола у инхибицији синтезе простагландина су у сегменту ензима пероксидазе. Пероксидаза се активира при десет пута мањој пероксид концентрацији него СОХ. Парацетамол посредује у инхибицији, јер олакшава смањење концентрације пероксида. Инхибиција пероксидазе је оптимално ефикасна у стањима у којима су СОХ инхибирори мање активни (214, 215).

Hammerman са сарадницима (216) је објавио да је орални парацетамол (у дози од 15 mg/kg про доза/6 сати 3 дана) ефикасан у затварању хз ПДА код 5 деце ВМПТМ (2 деце није одговорило на ибупрофен и 3 су имали контраиндикације за ибупрофен). Друга студија са сличном дозом оралног парацетамола показала је ефикасно затварање ПДА код 5 од седморо деце (71.4%), код којих ибупрофеном није затворен дуктус (217-163). Yurttutan са сарадницима (218) је показао успешно затварање ПДА код 5 (83.3%) од 6 претерминске деце оралним парацетамолом као првим леком у затварању ПДА. Интравенски парацетамол је такође алтернатива у стањима када је перорални унос контраиндикуван или постоји интолеранција. Успешност затварања је била 83.3% и 100% код деце ВМПТМ и гестације од 24-32 недеље (219, 220). Објављено је да и/в дат парацетамол може да повећа трансаминазе, а да и мање дозе могу бити ефикасне у затварању ПДА (221).

1.11.9. Хируршки третман

Прва лигатура ПДА код деце рођене пре термина је урађена 1963. године (222). После тог периода бројни аутори су показали да је лигатура сигуран и ефикасан начин затварања ПДА (187, 223,224,225). Хируршко затварање подразумева сутуру или постављање васкуларног клипа (226). Видеоасистирана торакоскопска лигатура показала се као мање инвазивна алтернатива уобичајеном хируршком приступу (227).

Лигатура је индикована када је третман инхибиторима СОХ пута контраиндикован или инсуфицијентан. После четврте недеље живота успешност фармаколошког третмана рапидно опада, како сазрева ткиво дуктуса и постаје мање осетљиво на простагландине.

Иако се хируршко затварање дуктуса код претерминске деце сматра процедуром која се добро толерише, описују се ране компликације које укључују: унилатералну парализу гласних жица (67% деце са телесном масом мањом од 1000 gr) (228,229,230,231), парезу дијафрагме (232), интраоперативно крвављење, хилоторакс (231,226, 233), пнеумоторакс (234), кардиопулмоналну декомпензацију у раном постоперативном периоду (235, 236), релативну адреналну инсуфицијенцију (236) и сколиозу (237). Постоје контроверзе које се односе на удруженост НЕК и лигатуре дуктуса (237, 234, 238).

Више ретроспективних студија је показало повећани ризик за БПД код лигатуре (233, 239, 240, 241). Проспективне студије су показале сличне компликације: смртни исход, БПД, РОП и ИВХ код профилактошког затварања дуктуса у првим данима живота у односу на медикаментозни третман (238). Поновна анализа ових података је показала да је инциденција БПД код профилактошке лигатуре већа (148). Неке студије су показале већу учесталост РОП код лигатуре дуктуса у односу на децу третирану индометацином (174).

Више ретроспективних студија је анализирано неуролошки развој код прематуруса са лигираним дуктусом и оних који нису хируршки третиран. Поновна анализа ТИРП студије (239) је показала већи ризик за неуролошки развој деце која су имала лигатуру ПДА у 18 месечном праћењу. Друге студије нису показале да је лигатура предиктор лошег неуролошког исхода (233, 240, 242) деце са ПДА. Wickremasinghe (242) је нашао повећану инциденцију абнормалног неуролошког развоја код деце код којих је лигатура рађена пре 10 дана живота.

Ретроспективна студија на 446 прематуруса открила је да је хируршка лигатура удружена са БПД, а не и са поремећајем у неуролошком развоју (243).

Радови који се односе на профилактошку лигатуру у прва 24 часа живота показали су смањење инциденције некротичног ентероколитиса (НЕК) (244).

Рано лигирање дуктуса се показало као независни фактор ризика за развој БПД (245, 246). Рано хируршко затварање повећава експресију гена за инфламацију плућа и смањује експресију плућних епителних натријумских канала значајних за клиренс алвеоларне течности (247).

Постоје два клиничка приступа лигатури ПДА, рана лигатура, што је пре могуће за све ПДА који се не затворе након давања индометацина или лигатура само код

кардиопулмонално компромитоване деце (165, 237). Анализа деце која су рано и касно лигирана у ретроспективним студијама у два различита периода је показала да је инциденција БПД, РОП, сепсе и неуролошких секвела слична у обе групе. У истој анализи НЕК је био сигнификантно ређи код касније лигатуре (237). Неуролошко праћење 224 деце у периоду од 18-36 месеци је показало да је неуролошки исход сигнификантно лошији код деце којима је лигатура рађена раније.

Третман ПДА представља већ више деценија предмет истраживања неонатолога.

У пракси постоје велике варијације у третману из разлога што су широко прихваћене могућности медикаментозног и хируршког затварања, али без строго контролисаних рандомизираних студија. Разлике у приступу третману ПДА крећу се у распону од раног агресивног затварања, до крајње конзервативног приступа где треба чекати спонтано затварање.

2. ЦИЉ РАДА

Основни циљ истраживања је да се утврди утицај дукталних и екстрадукталних варијабли на исходе лечења превремено рођене деце са отвореним *ductus arteriosus*.

Посебни циљеви се односе на утицај перзистирања дукталног шанта на најчешћа придружена обољења: интравентрикуларну хеморагију, ретинопатију прематуритета, некротични ентероколитис, бронхопулмоналну дисплазију и летални исход.

У складу са основним циљем постављени су следећи конкретни задаци:

1. Анализа карактеристика испитиване деце са хз ПДА и контролне групе
2. Испитивање утицаја пренаталних фактора ризика за развој хз ПДА
3. Испитивање утицаја неонаталних фактора ризика за развој хз ПДА
4. Испитивање утицаја постнаталних фактора на развој хз ПДА
5. Испитивање утицаја примењених терапијских мера на развој хз ПДА
6. Анализа утицаја свих наведених фактора на појаву појединачних компликација, збирних компликација и смртог исхода код деце са хз ПДА и у контролној групи

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање представља клиничку, опсервациону, неинтервентну, аналитичку, ретроспективну, кохортну студију са могућношћу „усађене студије случај-контрола у кохортну студију“. Истраживање је спроведено у Институту за неонатологију у Београду и одобрено је од стране Етичког одбора Института за неонатологију Београд, који у свом раду подржава правила Добре клиничке праксе (Good Clinical Practise, GCP).

Анализом су обухваћена преверемено рођена деца лечена у Јединици интензивне неге Института за неонатологију у Београду.

Институт за Неонатологију у Београду је међурегионални центар који прима високо ризичну новорођену децу из свих породилица на територији Србије. Центар има терцијарни ниво неонаталне интензивне неге. Након пријема деце у Институт за неонатологију, на одељење интензивне неге, урађене су уобичајене дијагностичке и терапијске процедуре. Родитељи деце при пријему дају сагласност за дијагностичке и терапијске процедуре након опсежног објашњења од стране лечећег лекара.

Основни критеријум за укључивање у студију су превремено рођена деца која су захтевала механичку вентилацију или друге видове вентилаторне потпоре и оксигенотерапију, а код којих је ехокардиографски дијагностикован хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus* (ПДА). Деца која нису имала хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus* чинила су контролну групу.

Критеријуми за искључивање из студије били су деца умрла у првих 72 сата и деца са придруженим урођеним срчаним манама и хромозомским аберацијама.

Без обзира на клиничке знаке хемодинамски значајног ПДА ехокардиографски прегледи срца рађени су код све деце у трећем дану живота, сем у случајевима симптоматског дуктуса па су прегледи рађени раније. Ниједна од дијагностичких метода као ни спроведена терапија нису биле примењене због саме студије, већ су спроведене у оквиру поступака рутинске клиничке праксе и по протоколима Института за неонатологију у Београду.

Ехокардиографски критеријуми за хемодинамски значајан шант кроз ПДА су били: дијаметар леве преткоморе/дијаметар аорте ≥ 1.4 у парастерналној дугој оси срца, дијаметар ПДА ≥ 1.4 mm/kg телесне тежине, повећан дијаметар леве коморе, реверзни холодијастолни проток у десцедентној аорти, турбулентни систолни и дијастолни проток у плућној артерији.

После првог ехокардиографског прегледа искључена су деца без хемодинамски значајног ПДА, али су и даље клинички праћена и ако ни у даљем праћењу нису развила хз ПДА чинила су контролну групу.

Конзервативни третман за хз ПДА је обухватао: умерену рестрикцију течности (за први дан 70-80 ml/kg, сваки следећи дан унос се повећава за 10 ml/kg, али у петом дану никада не прелази 130 ml/kg), адекватну оксигенацију уз одговарајућу вентилаторну потпору, одржавање нивоа хемоглобина у физиолошким границама и опрезну употреба диуретика и кортикостероида, уз пажљиву ентралну исхрану најчешће мајчиним млеком.

Код деце код којих је дијагностикован хз ПДА у зависности од њиховог клиничког стања индикувано је медикаментозно затварање хз ПДА.

Протокол за медикаментозно затварање је подразумевао примену три дозе ибупрофена (Pedea®) (5 mg/ml солуције за интравенско давање). Прва доза је била 10 mg/kg, а друга и трећа доза по 5 mg/kg у 24 часовним временским интервалима у интравенској инфузији у трајању од 15 минута без разблаживања. Пре прве и након сваке дозе лека рађене су лабораторијске анализе: број тромбоцита, уреа, креатинин и мерена је диуреза. Након треће дозе понављан је ултразвук срца ради провере успешности терапије. Ултразвук мозга је увек рађен пре прве дозе и редовно контрлисан до краја хоспитализације.

Код деце код које није дошло до затварања дуктуса или је дошло после првог циклуса ибупрофена, понављани су циклуси. Највише је давано три циклуса са истим дозама ибупрофена. Ако се дуктус није затворио ибупрофеном или су постојале контраиндикација за давање ибупрофена, таква превремено рођена деца су упућивана на хируршку лигатуру.

Анализирали смо у обе групе пренаталне, неонаталне, постнаталне факторе ризика и примењене терапијске мере.

Анализирани пренатални фактори су: (1) IVF- деца рођена из вантелесног зачећа, (2) број плодова (једноплодна, вишеплодна - близаначка или тригеминална трудноћа), (3) интраутерина ретардација раста (ИУРР), (4) начин порођаја (царски рез, вагинални), (5) абрупција плаценте, (6) ЕПХ гестоза, (7) хориоамнионитис, (8) прееклампсија, (9) плацента превија, (10) превремена руптура плодоваих овојака (ПРПО), (11) гестациони дијабетес мајке, (12) антенатално дат дексаметазон мајци (АНК).

Анализирани неонатални фактори су : (1) пол, (2) порођајна телесна маса (ПТМ), (3) Апгар скор у првој минути, (4) гестациона старост у недељама, (5) реанимација на рођењу.

Анализирана постнатална стања су: (1) респираторни дистрес синдром (РДС), (2) пнеумоторакс, (3) плућна хеморагија (4) сепса.

Од примењених терапијских мера анализирали смо: (1) број доза сурфактанта (куросурф) (2) трајање механичке вентилације у данима, (3) трајање оксигено терапије у данима, (4) да ли је дете добијало азот оксид (NO), (5) допамин, (6) ласикс, (7) фото терапија, (8) прекомерни унос течности у тренутку постављања дијагнозе, (9) број трансфузија концентрованих еритроцита (ТС).

Од компликација смо анализирали: (1) интравентрикуларну хеморагију (ИВХ), (2) некротични ентероколитис (НЕК), (3) ретинопатију прематуритета (РОП), (4) бронхопулмоналну дисплазију (БПД), (5) летални исход, (7) постојање само једне или више компликација.

На крају смо анализирали варијабле ПДА и њихов утицај на компликације. Од варијабли ПДА анализирали смо: (1) начин затварања (успешно затворен ПДА после првог и други циклуса ибупрофена или лигатуром), (2) трајање шанта у данима.

Гестациона старост је одређивана на основу датума последње менструације и прегледа неонатолога. ИВХ је дијагностикована серијом ултразвучних прегледа

централног нервног система (ЦНС). БПД је дефинисана као додатна потреба за кисеоничном потпором у 36 постконцепцијских недеља да би се одржала концентрација кисеоником преко 90%. РОП је дефинисан као стадијум 2 (with plus disease), или већи или једнак стадијуму 3. Тешка форма РОП-а је подразумевала третман ласером бар на једном оку.

Сва деца су праћена серијом ехосонографских прегледа мозга у првој недељи живота.

Сви наведени дијагностички и терапијски третмани су опште прихваћени и налазе се у званичним протоколима.

Еклампсија мајке је дефинисана као присуство хипертензије и протеинурије. Дијагноза абрупције плаценте је постављана од стране гинеколога или код патолошке инсерције. АНК значи да је мајка примала бетаметазон више од 24 часа пре порођаја. Нозокомијална инфекција је дефинисана као клиничко погоршање које се може приписати инфекцији која се јавила после 7 дана живота и третирана је више од 5 дана антибиотцима и има позитивна хемокултура или има промена на рендгену. Унос течности подразумева све колоидне и кристалоидне растворе које су деца добијала укључујући лекове и ентерални унос.

НЕК је дефинисан по Вел-овој класификација као II степен или више (што укључује НЕК третиран медикаментозно или хируршки или такозвана „спонтана перфорација“).

Критеријуми за укључивање:

1. Превремено рођена деца која су захтевала механичку вентилацију
2. Превремено рођена деца која су захтевала друге видове вентилаторне потпоре
3. Сва деца код којих је дијагностикован ПДА
5. Деца код којих није дијагностикован ПДА чинила су контролну групу

Критеријуми за искључивање:

1. Деца умрла у првих 72 сата живота
2. Деца са придруженим хромозомским аберацијама
3. Деца са придруженим урођеним срчаним манама

Статистичка обрада података

У овој докторској дисертацији најпре се користила дескриптивна статистика за перинаталне и неонаталне факторе ризика. За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користио се Ман-Витнијев тест или t тест за независне узорке. За поређење средњих вредности променљиве више популација користио се Краскал-Волисов тест или анализа варијанси. Испитивање зависности две описне променљиве реализовано је помоћу Хи-квадрат теста и Фишеровог теста. Веза између нумеричких променљивих утврђивана је помоћу линеарне и Спирманове корелације. Испитивање утицаја више променљивих на бинарну променљиву урађено је помоћу мултиваријантне бинарне логистичке регресије.

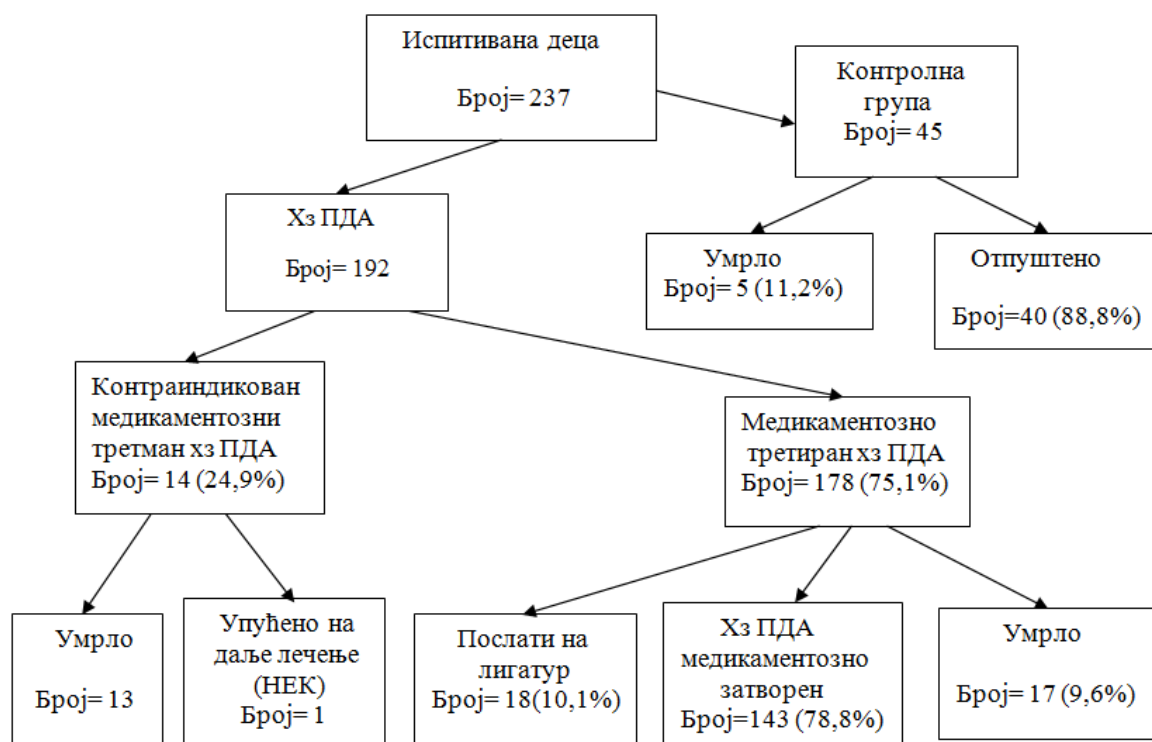
4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Карактеристике испитиваних група

4.1.1. Демографске карактеристике пацијената током студије

Истраживањем је обухваћено 237 превремено рођене деце која су захтевала механичку вентилацију или друге видове вентилаторне потпоре. Сва деца су била хоспитализована у Јединици интензивне неге Института за Неонатологију у временском периоду од 01.03.2010. до 31.12.2011. године. Од 237 испитиване деце хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus* (хз ПДА) је дијагностикован код 192 деце, а 45 деце није развило хз ПДА и они су чинили контролну групу. Из студије су искључена сва деца умрла у првих 72 сата живота, деца са придруженим хромозомским аберацијама или придруженим урођеним срчаним манама.

Од 192 деце са хз ПДА, 178 (75,1%) је примило ибупрофен (Педеа) у настојењу да се хз ПДА медикаментозно затвори. Од 178 деце, која су примила ибупрофен ПДА је затворен после првог циклуса код 114 (64,4%) деце, после другог циклуса код 29 (16,4%) деце. Код 18 (10,1%) медикаментозни третман није довео до затварања хз ПДА па су послати на лигатуру дуктуса. Преосталих 17 (9,6%) је умрло, и за њих нема података да ли се ПДА у међувремену затворио или не. Од преосталих 14 (24,9%) деце са хз ПДА, код којих су постојале контраиндикације за давање ибупрофена, 13 је умрло, а једно је развило некротични ентероколит (НЕК) у 40. дану живота и упућено на хирургију. Контролну групу без хз ПДА чинило је 45 деце. У овој групи 5 (11,2%) деце је умрло, а остали су преживели и отпуштени су из института (Слика 1).



Слика 1. Испитивана популација деце

4.1.2. Пренаталне карактеристике испитиване деце

Пренаталне карактеристике деце са и без хз ПДА дате су у Табели 1.

Табела 1. Пренаталне карактеристике деце у испитиваним групама

Пренатални фактори	хз ПДА (бр=192)	контрола (бр=45)	р
ИВФ	38 (19,8%)	5 (11,1%)	0,184
Вишеплодна трудноћа	63(32,8%)	13 (28,8%)	0,596
ИУРР	42 (21,9%)	8 (17,8%)	0,513
ЦР	87 (45,3%)	17 (37,8%)	0,417
Абрупција плаценте	23 (12%)	5 (11,1%)	0,920
ЕПХ гестоза	29 (15,1%)	4 (8,9%)	0,534
Хориоамнионитис	74 (38,5%)	20 (44,4%)	0,473
Прееклампсија	10 (5,2%)	3 (6,7%)	0,717
Плацента превија	6 (3,1%)	2 (4,4%)	0,674
ПРПО	44 (22,9%)	13 (28,9)	0,431
Гестациони дијабетес	5 (2,6%)	0	0,270
АНК	52 (27,1%)	12 (26,7%)	0,909

ИВФ ин витро фертилизација, ИУРР интраутерина ретардација раста, ЦР царски рез, ПРПО превремена руптура плодних овојака, АНК антенатална примена дексаметазона, хз ПДА хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*, р статистичка значајност.

Од пренаталних карактеристика анализирали смо следеће варијабле: деца рођена из вештачке оплодње (ИВФ), вишеплодна трудноћа (близанацка и тригеминална), интраутерина ретардација раста (ИУРР), царски рез (ЦР), абрупција плаценте, ЕПХ гестоза, хориоамнионитис, прееклампсија, плацента превија, превремена руптура плодних овојака (ПРПО), гестациони дијабетес, антенатална примена дексаметазона (АНК).

У групи деце са хз ПДА из ИВФ било је 38 (19,8%) деце, док је из близанацке трудноће било 48 (25,0%), а из тригеминалне 15 (7,8%) деце. Са интраутериним застојем у расту било је 42 (21,9%) деце. Вагиналним порођајем дошло је на свет 105 (54,7%) деце, а ЦР је урађен у 87 (45,3%) случајева. Абрупција плаценте, као разлог за превремени порођај била је код 23 (12%) мајки, хориоамнионитис је постојао код 74 (38,5%) случајева, а прееклампсија код 10 (5,2%), плацента превија код 6 (3,1%), ПРПО код 44 (22,9%) пацијената. Током трудноће ЕПХ гестозу је имало 29 (15,1%) мајки, а дијабетес је имало њих 5 (2,6%). Пренатално дексаметазон је примило 52 (27,1%) мајки.

У контролној групи из ИВФ било је 5 (11,1%) деце, из близанацке трудноће 11 (24,4%), из тригеминалне трудноће 2 (4,4%) деце. Са ИУРР било је 8 (17,8%) деце. Код 28 (62,2%) порођај је завршен вагиналним путем, док код њих 17 (37,8%) порођај је био завршен ЦР. Абрупцију плаценте имало је 5 (11,1%) мајки. Хориоамнионитис се развио код 20 (44,4%) мајки, прееклампсија код 3 (6,7%), а плацента превија је била код 2 (4,4%), ПРПО код 13 (28,9%) мајки. Дијабетес није имала ни једна мајка. Дексаметазон пренатално је добило 12 (26,7%) мајки.

Анализом пренаталних карактеристика испитиваних група нису нађене статистички значајне разлике.

4.1.3. Неонаталне карактеристике испитиване деце

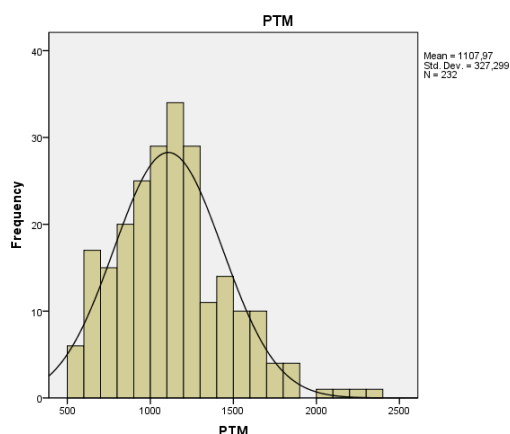
У Табели 2. Приказане су неонаталне карактеристике обе групе.

Табела 2. Неонаталне карактеристике деце у испитиваним групама.

Неонатални фактори	хз ПДА (бр=192)	контрола (бр=45)	р
Мушки пол	81 (42,2%)	25 (55,6%)	0,071
ПТМ (gr)	1106,52± 351,28	1114,18 ± 196,96	0,811
АС1	4,26±2,05	4,2±2,04	0,769
ГС (недеље)	28,04 ±2,57	27,85±1,05	0,607
Реанимација	116 (60,4%)	25 (55,5%)	0,541

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1. минути, ГС гестациона старост, хз ПДА хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*, р статистичка значајност.

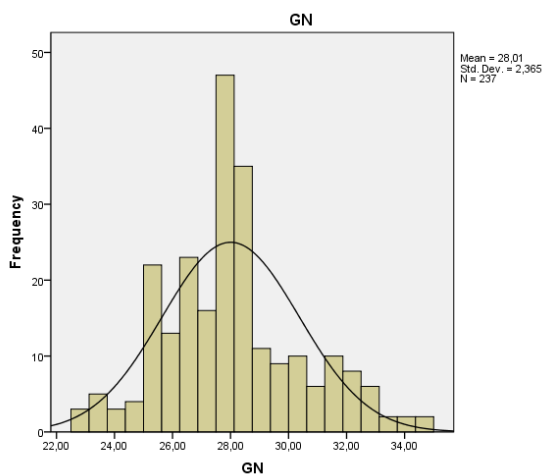
Укупно са хемодинамски значајним ПДА било је 192 деце, просечне ПТМ 1106,52±351,28 (мин. 500 gr, а макс. 2300 gr), док је просечна ГС у овој групи била 28,04±2,57 недеља (макс. 34,5, а мин. 22,5). Просечан АС1 је био 4,26±2,05. Деце мушког пола било је 81 (42,2%), а женског 110 (57,3%). Након рођења 47 (24,5%) деце није захтевало никакаву реанимацију, док је 29 (15,1%) деце вентилирано реанимационим балоном, 101 (52,6%) деце је након вентилације балоном интубирано, а њих 15 (7,8%) је уз интубацију и вентилацију примило адреналин.



Слика 2. Дистрибуција порођајне телесне масе испиване деце

У контролној групи од укупно 45 пацијената, мушког пола је било 25 (55,6%), а женског 20 (44,4%). Просечна ПТМ је била 1114,18 ± 196,96 gr, минимална телесна маса је била 570 gr, а максимална 1450 gr. Обе групе испитиване деце имале су сличне ПТМ (Слика 2). Просечан АС1 је износио 4,2±2,04. Просечна старост у гестационим недељама је била 27,85±1,05 недеља (мин. 25, а макс. 31). Обе групе испитиване деце имале су сличну ГС (Слика 3). По рођењу 14 (31,1%) деце је прошло без реанимације,

њих 6 (13,3%) је реанимирано реанимационим балоном, 19 (42,2%) деце је након реанимације балоном интубирано, а 6 (13,3%) је уз интубацију примило адреналин.



Слика 3. Дистрибуција гестационе старости испитиване деце

Анализом неонаталних карактеристика испитиваних група нису нађене статистички значајне разлике.

4.1.4. Постнаталне карактеристике испитиване деце

У Табели 3. приказани су постнатални фактори у групи деце са и без без ПДА.

Табела 3. Постнатални фактори у испитиваним групама.

Постнатални фактори	хз ПДА (бр=192)	контрола (бр=45)	р
РДС (III,IV,V)	138 (71,8%)	25 (55,6%)	0,007
Пнеумоторакс	9 (4,7%)	2 (4,4%)	0,944
Плућна хеморагија	38 (19,8%)	3 (6,7%)	0,036
Сепса	99 (51,6%)	16 (35,6%)	0,053

РДС респираторни дистрес синдром, хз ПДА хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*, р статистичка значајност.

У групи деце са хз ПДА, РДС II степена имало је 54 (28,1%) деце, РДС III степена 92 (47,9%) деце, РДС IV степена развило је њих 39 (20,3%), док је најтежи облик РДС V степена имало 7 (3,6%) деце. Пнеумоторакс као компликацију имало је њих 9 (4,7%), плућну хеморагију 38 (19,8%), док је сепса доказана код 99 (51,6%) деце.

У групи пацијената без хз ПДА, РДС II степена имало је њих 20 (44,4%), РДС III степена 21 (46,7%), а њих 4 (8,9%), РДС IV степена. Пнеумоторакс као компликацију је развило њих 2 (4,4%), плућну хеморагију 3 (6,7%), а сепсу 16 (35,6%) деце.

Од постнаталних фактора постојала је статистички значајна разлика у инциденцији и тежини РДС, инциденцији плућне хеморагије и сепсе у две анализиране групе, са чешћом појавом у групи деце са хз ПДА.

4.1.5. Карактеристике примењених терапијских мера испитиване деце

У Табели 4. приказане су терапијске мере у групи деце са и без хз ПДА.

Табели 4. Терапијске мера у испитиваним групама

Терапијске мере	хз ПДА (бр=192)	контрола (бр=45)	р
Сурфактант	1,10±0,756	0,89±0,647	0,083
О2 (бр. дана)	46,88±35,7	52,47±66,74	0,439
МВ (бр. дана)	18,94±17,99	11,98±10,97	0,014
NO2	6 (3,1%)	1 (2,2%)	0,736
Допамин	122 (63,5%)	13 (28,9%)	0,000
Фуросемид	91 (47,4%)	6 (13,3%)	0,000
Фото терапија	176 (91,7%)	39 (86,7%)	0,315
Прекомерни ИВ унос	42 (21,9%)	0	0,000
ТС (бр. доза)	2,99±2,95	2,8±2,5	0,667

Сурфактант (средња вредност броја доза), О2 оксигенотерапије, МВ механичка вентилација, NO2 азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, хз ПДА хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*, р статистичка значајност.

У групи деце са хз ПДА сурфактант је примило 155 (80,7%) деце (просечно су примили 1,10±0,756 дозу). Једну дозу добило је 107 (55,7%), две дозе 41 (21,4%), три дозе 6 (3,1%), док је 1 (0,5%) пацијенат примио и четврту дозу сурфактанта. Сва анализирана деца су била на оксигенотерапији са просечним бројем дана од 46,88±35,7. На механичкој вентилацији било је 184 (95,8%) деце са просечним бројем дана 18,94±17,99. Азот оксид (NO₂) је примило 6 (3,1%) деце. Допамин у перфузионој дози примало је њих 29 (15,1%), а у инотропној дози примало је 122 (63,5%) деце. Фуросемид је добијало 91 (47,4%) дете. На фото терапији је било 176 (91,7%) деце. Већи интравенски унос имало је 42 (21,9%) пацијената. Трансфузију концентрованих еритроцита примило је 174 (90,6%) деце, а просечан број трансфузија у овој групи био је 2,99±2,95.

У групи без хз ПДА сурфактант је примило 33 (73,3%) деце (просечно су примили 0,89±0,647 доза). Једну дозу је примило 26 (57,8%), а 7 (15,6%) деце примило је и другу дозу сурфактанта. Сва деца из ове групе су била на механичкој вентилацији просечно 11,98±10,97 дана, а на оксигено терапији 52,47±66,74. Само један пацијент (2,2%) је примио азот оксид (NO₂). Фуросемид је примило 6 (13,3%) деце, док је допамин у перфузионој дози примило 5 (11,1%), а у инотропној дози њих 13 (28,9%). На фототерапији је било 39 (86,7%) деце. Сви су имали одговарајући интравенски унос.

Трансфузију концентрованих еритроцита примило је 39 (86,7%) деце са просечним бројем трансфузија од $2,8 \pm 2,5$.

Од примењених терапијских мера значајне разлике у испитиваним групама биле су у односу на трајање механичке вентилације, значајне хипотензије и примене допамина, примени фуросемида и прекомерном интравенском уносу течности. Све примењене терапијске мере у већем степену су биле заступљене код деце са хз ПДА.

4.2. Утицај пренаталних, неонаталних, постнаталних фактора и терапијских мера на појаву хемодинамски значајног пролазног *dustus arteriosus*

4.2.1. Утицај пренаталних фактора на појаву хемодинамски значајног пролазног *dustus arteriosus*

Анализирани су следеће потенцијални пренатални фактори ризика за појаву хз ПДА: деца рођена из вештачке оплодње (ИВФ), вишеплодна трудноћа (близаначка и тригеминална), интраутерина ретардација раста (ИУРР), царски рез (ЦР), абрупција плаценте, ЕПХ гестоза, хориоамнионитис, прееклампсија, плацента превија, превремена руптура плодових овојака (ПРПО), гестациони дијабетес и антенатална примена дексазона (АНК).

Ниједан од анализираних пренаталних фактора ризика нису показали појединачну значајност и нису имали утицаја на појаву хз ПДА (Табела 1).

4.2.2. Утицај неонаталних фактора на појаву хемодинамски значајног пролазног *dustus arteriosus*

Од неонаталних фактора ризика за појаву хз ПДА анализирани су: пол, ПТМ, АС1, ГС и начин реанимације.

Ниједан од анализираних потенцијалних неонаталних фактора ризика за појаву хз ПДА нису показали појединачну значајност и нису имали утицаја на појаву хз ПДА (Табела 2).

4.2.3. Утицај постнаталних фактора на појаву хемодинамски значајног пролазног *dustus arteriosus*

Анализирани су следећи постнатални фактори ризика за појаву хз ПДА: РДС, пнеумоторакс, плућна хеморагија и сепса.

Појединачном анализом утицаја ових фактора на појаву хз ПДА, РДС је показао високу значајаност ($p = 0,007$), као и плућна хеморагија ($p = 0,036$) и сепса ($p = 0,053$) (Табела 3). Регресионом анализом удружених утицаја постнаталних фактора, РДС се издвојио као најзначајнији фактор ризика за појаву хз ПДА ($p = 0,012$), тако да је са сваким степеном тежине РДС, 1,8 пута већа шанса да дете има хз ПДА (OR 1,87 са 95% интервалом поверења од 1,145 до 3,059) (Табела 5).

Табела 5. Регресиона анализа удружених утицаја постнаталних фактора ризика за појаву хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*

Постнатални фактори	P	OR	95% C.I
РДС	,012	1,872	1,145 - 3,059
Пнеумоторакс	,747	1,319	,244 - 7,127
Плућна хеморагија	,175	2,398	,677 - 8,490
Сепса	,085	1,857	,918 - 3,756

РДС респираторни дистрес синдром, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења

Ако се постнаталним факторима ризика за хз ПДА дода ГС као показатељ незрелости, добијамо да је независан фактор ризика поред РДС и сепса ($p=0,037$). OR за сепсу је 2,2 са 95% интервалом поверења од 1,047 до 4,599, што значи да се ризик за појаву хз ПДА повећава 2,2 пута са појавом сепсе (Табела 6).

Табела 6. Регресиона анализа удружених утицаја постнаталних фактора ризика и гестационе старости за појаву хемодинамски значајног *ductus arteriosus*.

Постнатални фактори и ГС	P	OR	95% C.I.
РДС	,007	2,000	1,211 - 3,304
Плућна хеморагија	,142	2,582	,727 - 9,173
Сепса	,037	2,195	1,047 - 4,599
ГС (недеље)	,111	1,131	,972 - 1,316

РДС респираторни дистрес синдром, ГС гестациона старост, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења

4.2.4. Утицај примењених терапијских мера на појаву хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*

Анализом појединачног утицаја примењених терапијских мера на појаву хз ПДА нашли смо да је високо статистички значајна дужина примена механичке вентилације ($p=0,014$), примена допамина, фурсемида и прекомерни интравенски унос течности ($p=0,000$) (Табела 4).

Табела 7. Регресиона анализа удруженог утицаја примењених терапијских мера на развој хемодимнамски значајног пролазног *ductus arteriosus*.

Терапијске мере	р	OR	95% C.I.
Сурфактант (бр.доза)	,272	1,358	,787 - 2,341
О2. (бр. дана)	,233	,993	,981 - 1,005
МВ (бр. дана)	,042	1,041	1,001 - 1,081
NO2	,350	,299	,024 - 3,749
Допамин	,004	1,941	1,242 - 3,034
Фуросемид	,025	3,264	1,163 - 9,162
Фото терапија	,346	1,753	,545 - 5,635
И/В унос	,997	НС	
ТС (бр.доза)	,379	,933	,800 - 1,089

О2 оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO2 азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења, НС није сигнификантно.

Регресионом анализом удружених утицаја као најзначајнији фактори ризика издвојили су се: дужина МВ ($p=0,042$), примена допамина ($p=0,004$) и ласикса ($p=0,025$). Примена ласикса 3,2 пута повећава шансу за развој хз ПДА (OR 3,3 са 95% интервалом поверења од 1,163 до 9,161) (Табела 7).

Анализом свих статистички значајних појединачних фактора ризика за развој хз ПДА, бинарном логистичком регресијом добили смо да су независни фактори ризика за хз ПДА: РДС, примена допамина и ласикса (Табела 8).

Табела 8. Анализа удружених утицаја свих појединачних статистички значајних фактора ризика за развој хемодимнамски значајног пролазног *ductus arteriosus*

Фактори ризика	Р	OR	95% C.I.	
РДС	,043	1,789	1,020	3,138
Плућна хеморагија	,788	1,214	,296	4,978
Сепса	,145	1,798	,816	3,960
МВ (бр. дана)	,257	1,019	,987	1,052
Допамин	,011	1,788	1,141	2,802
Фуросемид	,035	2,995	1,081	8,296
И/В унос	,997	НС		

РДС респираторни дистрес синдром, МВ механичка вентилација, ИВ интравенски унос, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења, НС није сигнификантно.

Када се свим испитиваним појединачним факторима ризика, који су показали статистичку значајност за развој хз ПДА, дода ГС као показатељ незрелости, бинарном

логистичком регресијом добили смо да су независни фактори ризика уз РДС, примену допамина и ласикса још и ГС и сепса (Табела 9).

Табела 9. Бинарна логистичка регресија утицаја свих испитиваних статистички значајних фактора ризика и гестацијске старости за развој хемодинамски значајног дуктус артериозуса

	P	OR	95% интервал поверења	
РДС	,030	1,913	1,064	3,439
Плућна хеморагија	,697	1,331	,316	5,609
Сепса	,046	2,396	1,015	5,657
МВ (бр. дана)	,126	1,026	,993	1,060
Допамин	,006	1,922	1,210	3,052
Фуросемид	,036	3,001	1,075	8,379
И/В унос	,997	НС		
ГС (недеље)	,044	1,232	1,005	1,509

РДС респираторни дистрес синдром, МВ механичка вентилација, ИВ интравенски унос, ГС гестациона старост, р статистичка значајност, OR однос ризика, С.І. интервал поверења, НС није сигнификантно.

4.3. Утицај пролазног дуктус артериозуса на развој компликација

Анализом су обухваћене следеће компликације ИВХ, НЕК, РОП, БПД и смртни исход. У односу на укупан број компликација није постојала статистички значајна разлика у групи деце са хз ПДА и без хз ПДА ($p=0,152$). Од статистички значаних компликација у групи деце са хз ПДА издвојила се ИВХ ($p=0,013$), а блиско статистичкој значајности био је НЕК ($p=0,078$). Смртни исход је био близу статистичке значајности у групи деци са и без хз ПДА ($p=0,059$) (Табела 10).

Табела 10. Утицај пролазног дуктус артериозуса на развој компликација

Компликације	ПДА (бр.=192)	Контрола (бр.=45)	p
ИВХ	61 (31,8%)	6 (13,3%)	0,013
НЕК	14 (7,3%)	0	0,078
РОП	35 (18,2%)	14 (31,1%)	0,233
БПД	34 (24,5%)	6 (14,6%)	0,184
Више компликација	120 (65,2%)	23 (53,5%)	0,152
Смртни исход	46 (24%)	5 (11,1%)	0,059
Просечна старост умрлих (бр. дана)	18,39 ±18,96	24±20,96	0,537
Хоспитализација (бр. дана)	74,40±47,36	85,45±32,5	0,143

ИВХ интравентрикуларна хеморагија, НЕК некротични ентероклитис, РОП ретинопатија прематуритета, БПД бронхопулмонална дисплазија, ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност.

4.4. Утицај фактора ризика на развој бронхопулмоналне дисплазије

4.4.1. Демографске карактеристике деце са бронхопулмоналном дисплазијом

Од 273 деце укључене у студију, за 180 имамо података о томе да ли је или није развило БПД. За 57 деце нема података да ли је или није развило БПД, јер је 51 умрло, а 6 деце је отишло на хируршку интервенцију (лигирање ПДА или решавање компликација). Од 180 деце, 40 (22,2%) је развило БПД, а 140 (77,8%) није имало БПД. У групи деце која нису развила БПД (140 деце) хз ПДА имало је 105 (75%) деце. Од тога 96 (68,6%) деце је медикаментозним третманом затворило ПДА, а 9 (6,4%) је послато на лигатуру. ПДА није имало 35 (25%) деце. Сва деца из ове групе (без БПД) су отпуштена кући.

У групи деце која су имала БПД (40 деце), 34 (85%) је имало хз ПДА. Од тога 29 (74,4%) је затворило ПДА после медикаментозног третмана, 4 (10,3%) је послато на лигатуру, а за једног пацијента немамо податак о затварању ПДА. Хз ПДА није имало 6 (15,4%) деце. Деца из ове групе (са БПД) су у највећем проценту отпуштена кући 37 (92,5%), док је само 3 (7,5%) умрло. Ови демографски подаци дају одговор зашто у нашем материјалу појава хз ПДА није била статистички значајна као фактор ризика за развој БПД, даље појашњење око утицаја хз ПДА на развој БПД, биће приказано у поглављу о анализи утицаја варијабли хз ПДА на развој БПД.

4.4.2. Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arterisus*, на појаву бронхопулмоналне дисплазије

Појединачном анализом пренаталних фактора ризика нашли смо да је за настанак БПД статистички значајан број плодова ($p=0,048$), хориоамнионитис ($p=0,015$). Анализом удруженог утицаја пренаталних фактора ризика, као независни фактор ризика издвојили су се број плодова (вишеплодне трудноће) ($p=0,050$), прееклампсија ($p=0,031$) и блиско значајности је био хориоамнионитис ($p=0,076$) (Табеле 11). Појава хориоамнионитиса код мајки, 2,2 пута повећава шансу за развој БПД код деце (OR 2,21 са 95% интервалом поверења 0,921 до 5, 330). Прееклампсија 6,2 пута повећава ризик за развој БПД код деце (OR 6,29 са 95% интервалом поверења 1,185 до 33,468).

Табела 11. Анализа појединачног и удруженог утицаја пренаталних фактора ризика за развој бронхопулмоналне дисплазије.

Пренатални фактори	појединачно	р	OR	95% C.I.
	р			
ИВФ	,679	,286	2,273	,503 - 10,283
Вишеплодна трудноћа	,048	,050	,321	,103 - ,999
ИУРР	,662	,622	,795	,318 - 1,983
Начин порођаја	,520	,511	,726	,279 - 1,885
Абрупција плаценте	,963	,721	1,265	,348 - 4,595
ЕПХ гестоза	,647	,381	,798	,482 - 1,321
Хориоамнионитис	,015	,076	2,215	,921 - 5,330
Прееклампсиа	,078	,031	6,298	1,185 - 33,468
Плацента превија	,471	,245	3,141	,457 - 21,596
ПРПО	,815	,484	,709	,270 - 1,860
Гестациони дијабетес	,236	,999	,000	,000 -
АНК	,700	,891	1,064	,440 - 2,572

ИВФ ин витро фертилизација, ИУРР интраутерина ретардација раста, ПРПО превремена руптура плодових овојака, АНК антенатална примена дексаметазона, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.4.3. Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву бронхопулмоналне дисплазије

Анализом утицаја неонаталних фактора, као појединачни фактори ризика за развој БПД били су статистички значајни сви анализирани неонатални фактори (сем пола): ПТМ ($p=0,000$), АС1 ($p=0,002$), ГС ($p=0,000$), реанимација ($p=0,015$) (Табела 12). Даљом анализом њиховог удруженог утицаја као независни фактор ризика издвојила се ПТМ ($p=0,003$), што значи да са порастом ПТМ, 1,1 пут се смањује ризик за настанак БПД (OR 0,99 са 95% интервалом поверења од 0,994 до 0,999) (Табела 12).

Табела 12. Анализа појединачног и удруженог утицаја неонаталних фактора ризика за развој бронхопулмоналне дисплазије

Неонатални фактори	појединачно	р	OR	95% C.I.
	р			
Пол	,889	,311	,637	,266 - 1,525
ПТМ (гр)	,000	,003	,996	,994 - ,999
АС1	,002	,832	,972	,748 - 1,264
ГС (недеље)	,000	,973	,995	,750 - 1,321
Реанимација	,015	,506	1,190	,712 - 1,989

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1.минути, ГС гестациона старост, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења

4.4.4. Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву бронхопулмоналне дисплазије

Од анализираних постнаталних фактора ризика за развој БПД, појединачно су статистички били значајни РДС ($p=0,012$) и плућна хеморагија ($p=0,048$). Анализом њиховог удруженог утицаја као независан фактор ризика издвојио се РДС ($p=0,013$), што значи да са сваким степеном РДС, 1,8 пута расте ризик за појаву БПД (OR 1,84 са 95% интервалом поверења од 1,137 до 3,003) (Табела 13).

Табела 13. Анализа појединачног и удруженог утицаја постнаталних фактора ризика за развој бронхопулмоналне дисплазије.

Постнатални фактори	појединачно	р	OR	95% C.I.
	р			
РДС	,012	,013	1,848	1,137 - 3,003
Пнеумоторакс	1,000	,923	1,086	,201 - 5,861
Плућна хеморагија	,048	,196	2,075	,686 - 6,273
Сепса	,136	,142	1,748	,829 - 3,685

РДС респираторни дистрес синдром, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења

4.4.5 Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву бронхопулмоналне дисплазије

Анализом појединачних фактора ризика, високу статистичку значајност показала је примена сурфактанта ($p=0,006$), што се може објаснити тиме да су деца са тежим степеном РДС примила више доза сурфактанта. Од осталих појединачних фактора ризика статистички значајни су били број дана на О₂ терапији ($p=0,000$), број дана МВ ($p=0,000$), примена NO₂ ($p=0,002$), фото терапија ($p=0,053$) и број трансфузија концентрованих еритроцита ($p=0,011$). Испитивањем удруженог утицаја ових фактора, као независни фактор ризика издвојила се дужина кисеоничне терапије ($p=0,064$) и дужина МВ ($p=0,000$), што значи да је сваким даном МВ и О₂ терапије 1,0 пута расте шанса за развој БПД (OR за О₂ терапију 1,019 са 95% интервалом поверења 0,999 до 1,039; OR за примену МВ 1,077 са 95% интервалом поверења од 1,034 до 1,121) (Табела 14).

Табела 14. Анализа појединачног и удруженог утицаја примењених терапијских мера за развој бронхопулмоналне дисплазије.

Терапијске мере	појединачно		OR	95% C.I.	
	p	p			
Сурфактант(бр.доза)	,006	,851	1,067	,542	2,098
О ₂ (бр. дана)	,000	,064	1,019	,999	1,039
МВ (бр. дана)	,000	,000	1,077	1,034	1,121
NO ₂	,002	,133	10,277	,491	215,124
Допамин	,257	,181	,654	,351	1,218
Фуросемид	,182	,834	,885	,282	2,779
ИВ унос	,081	,164	,357	,084	1,520
Фото терапија	,053	,999	НС		
ТС (бр.доза)	,011	,668	1,034	,889	1,202

О₂ оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO₂ азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења, НС није сигнификантно.

4.4.6. Утицај варијабли пролазног *ductus arteriosus* као фактора ризика на појаву бронхопулмоналне дисплазије

Појединачном анализом све варијабле ПДА су показале високу статистичку значајност за појаву БПД (модел 1). Прва варијабла се односила на трајање шанта у данима. Друга варијабла је категорисана од тога да ПДА није затваран (у контролној групи и у групи деце код којих је постојала контраиндикација за давање ибупрофена), преко затварања после првог циклуса, после другог циклуса ибупрофена, до лигатуре ПДА. Логистичком регресионом анализом као независан фактор ризика издваја се

дужина трајања шанта ($p=0,001$), што значи да је са сваким даном трајања шанта 1,2 пута већа шанса за развој БПД (Табела 15).

Табела 15. Анализа појединачног и удруженог утицаја варијабли пролазног *ductus arteriosus* на развој бронхопулмоналне дисплазије.

Варијабле ПДА	појединачно	p	OR	95% C.I.
	p			
Трајање шанта ПДА (дани)	,000	,001	1,168	1,065 - 1,282
Начин затварања ПДА	,003	,871	1,049	,589 - 1,869

ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

Када смо свакој појединачној варијабли хз ПДА додали ГС као показатеља незрелости деце (модел 2), као независан фактор ризика остале су обе испитиване варијабле ПДА (варијабла дужина трајања шанта ($p=0,000$), OR 1,15 са 95% интервалом поверења од 1,071 до 1,242 и начин затварања ($p=0,008$), OR 1,82 са 95% интервалом поверења од 1,165 до 2,846).

У трећем моделу анализирали смо удружени утицај сваке појединачне варијабле ПДА са сетом неонаталних, постнаталних варијабли и примењених терапијских мера, и добили да ниједна варијабла ПДА није статистички значајна за појаву БПД.

У четвртном моделу анализирали смо удружени утицај варијабли ПДА са ГС, где је као независни фактор остала дужина трајања шанта ($p=0,003$), OR 1,14 са 95% интервалом поверења од 1,047 до 1,256.

Од свих испитиваних фактора ризика који су се издвојили као појединачно статистички значајни, као независни фактор ризика издвојила се само дужина примене МВ ($p=0,033$, OR 1,047 са 95% интервалом поверења од 1,004 до 1,092), када смо испитали удружени утицај међу њима.

Можемо да закључимо да већа ГС, краћа примена МВ и краћа изложеност шанту делује протективно на појаву БПД. ПДА са својим варијаблама, као ни ГС, није значајна као независни фактор ризика за појаву БПД, већ је независни фактор ризика била дужина МВ. Значи, најзначајнији за развој БПД су дужина примене МВ, а потом незрелост и дужина трајања шанта, који додатно доприносе појави БПД.

4.5. Утицај фактора ризика на развој интравентрикуларне хеморагије

4.5.1. Демографске карактеристике деце са интравентрикуларном хеморагијом

Од 273 испитиване деце 67 (23,3%) је развило ИВХ, а 170 (71,7%) није имало ИВХ. У групи деце која нису развила ИВХ, хз ПДА имало је 131 (77,1%) деце. Од тога 106 (65,4%) деце је медикаментозним третманом затворило ПДА, 13 (8%) је послато на

лигатуру, код 4 деце је било контраиндикација за медикаментозни третман, а за 8 деце немамо податак о затварању ПДА. ПДА није имало 39 (22,9%) деце. Деца из ове групе (без ИВХ) у великом проценту су отпуштена кући 150 (88,2%), а 20 (11,8%) деце је умрло.

У групи деце која су имала ИВХ, 61 (91%) је имало хз ПДА. Од тога 37 (63,7%) је затворило ПДА после медикаментозног третмана, 5 (8,6%) је послато на лигатуру, код 10 деце био је контраиндиковано медикаментозно затварање, а за 9 деце немамо податак о затварању ПДА. ПДА није имало 6 (13,3%) деце. Деце из ове групе (са ИВХ), која су отпуштена кући, било је 36 (53,7%), док је 31 (46,3%) деце умрло. Ови демографски подаци показују да је појава хз ПДА била статистички значајна као фактор ризика за развој ИВХ ($p=0,013$) и да је појава ИВХ била значајна за смртни исход ($p=0,000$). У наставку текста биће испитани утицаји осталих анализираних фактора ризика.

4.5.2. Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву интравентрикуларне хеморагије

Испитивани пренатални фактори ризика (деца рођена из вештачке оплодње (ИВФ), вишешлодна трудноћа (близаначка и тригеминална), интраутерина ретардација раста (ИУРР), царски рез (ЦР), абрупција плаценте, ЕПХ гестоза, хориоамнионитис, прееклампсија, плацента превија, превремена руптура плодових овојака (ПРПО), гестациони дијабетес, антенатална примена дексазона, нису били статистички значајни за развој ИВХ.

4.5.3. Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву интравентрикуларне хеморагије

Анализирајући појединачан утицај неонаталних фактора ризика за настанак ИВХ добили смо да су високо статистички значајни ПТМ ($p=0,000$) и ГС ($p=0,000$), док је блиско значајности био АС1 ($p=0,066$). Испитивали смо и удружени утицај ових фактора на развој ИВХ, где смо као најзначајнији фактор ризика добили ГС ($p=0,036$), што значи да што су деца веће ГС, са сваком недељом више, 1,3 пута су у мањем ризику да развију ИВХ (Табела 16).

Табела 16. Анализа појединачног и удруженог утицаја неонаталних фактора ризика на појаву интравентрикуларне хеморагије

Неонатални фактори	Појединачно		OR	95% C.I.
	р	P		
Пол	,974	,678	,869	,447 - 1,687
ПТМ (гр)	,000	,243	,999	,997 - 1,001
АС1	,066	,589	1,057	,865 - 1,290
ГС (недеље)	,000	,036	,787	,629 - ,984
Реанимација	,236	,983	1,004	,680 - 1,483

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1. минути, ГС гестациона старост, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.5.4. Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву интравентрикуларне хеморагије

Утицај постнаталних фактора ризика био је високо статистички значајан у случају РДС ($p=0,001$) и плућне хеморагије ($p=0,005$). РДС и плућна хеморагија су остали најзначајнији фактор ризика за развој ИВХ и када смо испитали удружени утицај свих испитиваних постнаталних фактора. Деца са тежим степеном РДС су у већем ризику за развоја ИВХ (1,8 пута се повећава ризик са сваким степеном тежине РДС) (Табела 17).

Табела 17. Анализа појединачног и удруженог утицаја постнаталних фактора ризика на појаву интравентрикуларне хеморагије

Постнатални фактори	Појединачно		OR	95% C.I.
	P	р		
РДС	,001	,004	1,764	1,204 - 2,584
Пнеумоторакс	,940	,972	,975	,233 - 4,082
Плућна хеморагија	,005	,050	2,111	1,000 - 4,458
Сепса	,314	,539	1,212	,656 - 2,241

РДС респираторни дистрес синдром, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.5.5. Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву интравентрикуларне хеморагије

Статистички значајне примењене терапијске мере, као фактор ризика за развој ИВХ биле су број примљених доза сурфактанта ($p=0,001$), примена допамина ($p=0,000$) и фуросемида ($p=0,013$), као и прекомерни интравенски унос течности ($p=0,031$). Анализом удруженог утицаја свих примењених терапијских мера, које смо испитивали, као најзначајнији фактори ризика за развој ИВХ издвојили су се примена сурфактанта ($p=0,038$), примена допамина ($p=0,000$) и нешто већи интравенски унос течности ($p=0,039$) (Табела 18).

Табела 18. Анализа појединачног и удруженог утицаја примењених терапијских мера на појаву интравентрикуларне хеморагије

Терапијске мере	појединачно	p	OR	95% C.I.
	P			
Сурфактант(бр.доза)	,001	,038	1,629	1,027 - 2,583
O ₂ (бр.дана)	,348	,204	,992	,979 - 1,005
МВ(бр.дана)	,096	,202	1,017	,991 - 1,044
NO ₂	,962	,132	,235	,036 - 1,545
Допамин	,000	,000	2,781	1,697 - 4,558
Фуросемид	,013	,806	1,088	,554 - 2,139
Фото терапија	,956	,787	1,166	,384 - 3,539
ИВ унос	,031	,039	,355	,132 - ,950
ТС (бр.доза)	,928	,420	,953	,849 - 1,071

O₂ оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO₂ азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.5.6. Утицај варијабли пролазног *ductus arteriosus* као фактора ризика на појаву интравентрикуларне хеморагије

Модел 1. Појединачном анализом варијабли ПДА, оне нису показале статистичку значајност за развој ИВХ, ни дужина трајања шанга, ни начин затварања хз ПДА (Табела 19).

Табела 19. Анализа појединачног утицаја варијабли хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* на појаву интравентрикуларне хеморагије

Варијабле ПДА	p
Трајање шанга ПДА (дани)	,164
Начин затварања ПДА	,776

ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност.

Модел 2. Анализом удруженог утицаја сваке појединачне варијабле ПДА (дужина трајања шанта и начин затварања хз ПДА) са ГС, као одликом незрелости, ни једна од варијабли ПДА није била статистички значајна за развој ИВХ.

У 3. моделу, где смо анализирали удружени утицај сваке варијабла ПДА појединачно са сетом неонаталних, постнаталних фактора ризика и терапијских мера, такође, нисмо добили статистичку значајност за варијабле ПДА на развој ИВХ (значајнија је била ПТМ и примена допамин од дужина трајања шанта, док је примена сурфактанта и допамина значајнија од начина затварања ПДА). Дакле дужина трајања шанта није значајна, као ни начин затварања ПДА, већ незрелост детета, примена сурфактанта и допамина. Можемо да закључимо да већа ГС, већа ПТМ, зрелија плућа (блажи степен РДС, па самим тим и мања потреба за сурфактантом), одсуство хз ПДА (нема симптоматског хз ПДА, па нема ни хипотензије, нити примене допамина) делују протективно на развој ИВХ.

Модел 4. Испитивањем удруженог утицаја обе варијабле ПДА са ГС, ни једна од варијабли ПДА није показала статистичку значајност у овом моделу. Што значи да је ГС тј. незрелост значајнији фактор ризика за развој ИВХ од варијабли ПДА.

Анализом удруженог утицаја свих фактора ризика који су били статистички значајни као појединачни фактори ризика за настанак ИВХ, добили смо да је најзначајнији ГС ($p=0,030$) и примена допамина ($p=0,001$).

Да закључимо: незрелост и примена допамина, због хипотензије као раног показатеља присуства симптоматског ПДА, дакле сама појава ПДА, уз незрелост, је најзначајнији фактор ризика за развоја ИВХ. Док варијабле ПДА (дужина трајања шанта и начин затварања ПДА), касније немају утицаја на развоја ИВХ.

4.6. Утицај фактора ризика на развој некротичног ентероколитиса

4.6.1. Демографске карактеристике деце са некротичним ентероколитисом

Од 273 испитиване деце 14 (5,9%) је развило НЕК, а 223 (94,1%) није имало НЕК. У групи деце која нису развила НЕК, хз ПДА имало је 178 (79,8%) деце. Од тога 135 (64,6%) деце је медикаментозним третманом затворило ПДА, 17 (8,1%) је послато на лигатуру, код 12 деце је било контраиндикација за медикаментозни третман, а за 14 деце немамо податак о затварању ПДА. ПДА није имало 45 (20,2%) деце. Деца из ове групе (без НЕК) у великом проценту су отпуштена кући 178 (79,8%), а 45 (20,2%) деце је умрло.

У групи деце која су имала НЕК, сва деца (14 или 100%) су имала хз ПДА. Од тога 8 (72,7%) је затворило ПДА после медикаментозног третмана, 1 (9,1%) је послато на лигатуру, код 2 деце био је контраиндиковано медикаментозно затварање, а за 3 деце немамо податак о затварању ПДА. Деца из ове групе (са НЕК), која су отпуштена кући,

било је 8 (57,1%), док је 6 (42,9%) деце умрло. Ови демографски подаци показују да је појава хз ПДА није била статистички значајна као фактор ризика за развој НЕК ($p=0,078$) и да је појава НЕК била значајна за смртни исход ($p=0,045$). У наставку текста биће испитани утицаји осталих анализираних фактора ризика за развој НЕК.

4.6.2. Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву некротичног ентероколитиса

Пренатални фактори ризика за појаву НЕК, које смо анализирали у нашем материјалу нису показали статистичку значајност.

4.6.3. Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву некротичног ентероколитиса

Анализом неонаталних фактора добили смо да је појединачни утицај ГС ($p=0,004$) био високо статистички значајан, док је ПТМ блиско значајности ($p=0,064$) утицала на појаву НЕК. Када смо испитали удружени утицај ових варијабли добили смо да је ГС независан фактор ризика за појаву НЕК, што значи да са сваком недељом више ГС, ризик за настанак НЕК је 1,6 мањи (Табела 20).

Табела 20. Анализа појединачног и удруженог утицаја неонаталних фактора на појаву некротичног ентероколитиса

Неонатални фактори	Појединачно	P	OR	95% C.I.
	P			
Пол	,492	,544	,683	,199 - 2,341
ПТМ (гр)	,064	,607	1,001	,997 - 1,005
АС1	,075	,590	,903	,623 - 1,308
ГС(недеље)	,004	,045	,622	,391 - ,990
Реанимација	,327	,973	1,012	,492 - 2,085

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1.минути, ГС гестациона старост, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења

4.6.4. Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву некротичног ентероколитиса

Испитивањем појединачног утицаја фактора ризика из ове групе добили смо статистичку значајност за плућну хеморагију као фактор ризика за настанак НЕК ($p=0,001$), а сепса је била блиска значајности ($p=0,077$). Плућна хеморагија се издвојила

као независни фактор ризика за појаву НЕК, када смо испитали удружени утицај фактора из ове групе (Табела 21).

Табела 21. Анализа појединачног и удруженог утицаја постнаталних фактора на појаву некротичног ентероколитиса

Постнатални фактори	појединачно	p	OR	95% C.I.
	P			
РДС	,722	,994	,997	,470 - 2,116
Пнеумоторакс	,646	,709	1,545	,157 - 15,205
Плућна хеморагија	,001	,018	4,396	1,292 - 14,954
Сепса	,077	,275	2,049	,565 - 7,438

РДС респираторни дистрес синдром, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења

4.6.5. Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву некротичног ентероколитиса

Примењене терапијске мере, које смо испитивали, а које су биле статистички значајне, као фактори ризика за појаву НЕК биле су дужина МВ (p=0,004) и примена NO₂ (p=0,011). Ипак даљим испитивањем ових фактора добили смо да је независни и најзначајнији фактор ризика за појаву НЕК дужина МВ и то тако да са сваким даном трајања МВ 1,1 пут расте ризик да дете развије НЕК (Табела 22).

Табела 22. Анализа појединачног и удруженог утицаја примењених терапијских мера на појаву некротичног ентероколитиса

Терапијске мере	појединачно	P	OR	95% C.I.
	P			
Сурфактант(бр.доза)	,237	,839	1,084	,498 - 2,360
O ₂ (бр.дана)	,952	,058	,972	,943 - 1,001
МВ (бр.дана)	,004	,013	1,063	1,013 - 1,116
NO ₂	,011	,345	3,207	,286 - 35,985
Допамин	,200	,945	,970	,409 - 2,299
Фуросемид	,206	,837	1,146	,312 - 4,208
Фото терапија	,765	,693	1,555	,173 - 13,966
ИВ унос	,713	,937	,937	,186 - 4,720
ТС (бр.доза)	,739	,875	1,016	,831 - 1,243

O₂ оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO₂ азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.6.6. Утицај варијабли пролазног *ductus arteriosus* као фактора ризика на појаву некротичног ентероколитиса

Анализу утицаја варијабли ПДА (дужина трајања шанта и начин затварања ПДА) радили смо кроз четири модела:

Модел 1. Појединачни утицај варијабли ПДА на појаву НЕК, показао је да је дужина трајања шанта статистички значајна ($p=0,013$), док начин затварања ПДА није статистички значајан за развој НЕК (Табела 23).

Табела 23. Анализа појединачног утицаја варијабли хемодинамски значајног *ductus arteriosus* на појаву некротичног ентероколитиса

Варијабле ПДА	p
Начин затварања ПДА	,903
Начин затварања ПДА (1)	,507
Начин затварања ПДА (2)	,853
Начин затварања ПДА (3)	,615
Трајање шанта ПДА (дани)	,013

ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност.

Модел 2. Анализирали смо удружен утицај ГС, као показатеља незрелости, и сваке појединачне варијабле ПДА и добили да је незрелост у ствари значајнији фактор ризика за развој НЕК од варијабли ПДА и самог ПДА, јер варијабле ПДА у овом моделу нису биле статистички значајне.

Модел 3. Када смо свакој варијабли ПДА у овој анализи додали сет неонаталних, постнаталних фактора и примењених терапијских мера, да би испитали њихов удружени утицај на појаву НЕК, добили смо да трајање шанта остаје статистички значајан фактор ризика ($p=0,047$, OR 1,11 са 95% интервалом поверења 1,001 до 1,294), док начин затварања ПДА није био значајан.

Модел 4. Удружени утицај обе варијабле ПДА са ГС, показао је да је незрелост најзначајнији фактор ризика за развој НЕК (Табела 24).

Табела 24. Анализа удруженог утицаја гестацијске старости и варијабли хемодинамски значајног *ductus arteriosus* на појаву некротичног ентероколитиса

Варијабле ПДА и ГС	P	OR	95% C.I.
ГС (недеље)	,004	,603	,429 - ,847
Начин затварања ПДА	,805	1,094	,539 - 2,220
Трајање шанта ПДА (дани)	,060	1,086	,996 - 1,185

xПДА пролазни *ductus arteriosus*, ГС гестациона старост, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

На крају смо од свих, испитиваних фактора ризика, који су били статистички значајни у претходним анализама, хтели да видимо који је независни фактор ризика и добили да су то ГС ($p=0,014$, OR 0,49 са 95 % интервалом поверења од 0,285 до 0,869) и плућна хеморагија ($p=0,034$, OR 4,77 са 95% интервалом поверења од 1,127 до 20,237).

Можемо да закључимо да већа ГС и краћа изложеност шанту делује протективно на развој НЕК, али да је независни фактор ризика сама незрелост, а да је дужина изложености шанту само доприносиће фактор уз незрелост за развој НЕК.

4.7. Утицај фактора ризика на развој ретинопатије прематуритета

4.7.1. Демографске карактеристике деце са ретинопатијом прематуритета

Од 273 деце укључене у студију, за 187 имамо података о томе да ли је или није развило РОП. За 50 деце нема података да ли је или није развило РОП, јер су умрла.

Од 187 деце, 49 (26,2%) је развило РОП, а 138 (73,8%) није имало РОП.

У групи деце која нису развила РОП (138 деце), хз ПДА имало је 110 (79,7%) деце. Од тога 98 (71,5%) деце је медикаментозним третманом затворило ПДА, 10 (7,3%) је послато на лигатуру, код једног детета је медикаментозно затварање било контраиндиковано, а за једно дете немамо податак о затварању. ПДА није имало 28 (20,3%) деце. Већина деце из ове групе (без РОП) су отпуштена кући 132 (95,7%), док је 6 (4,3%) умрло.

У групи деце која су имала РОП (49 деце), 35 (71,4%) је имало хз ПДА. Од тога 30 (61,2%) је затворило ПДА после медикаментозног третмана, а 5 (10,2%) је послато на лигатуру. ПДА није имало 14 (28,6%) деце. Деца из ове групе (са РОП) су у највећем проценту отпуштена кући 48 (98%), док је само 1 (2%) дете умрло. Ови демографски подаци дају одговор зашто у нашем материјалу појава хз ПДА није била статистички значајна као фактор ризика за развој РОП ($p=0,233$), даље појашњење око утицаја хз ПДА на развој РОП биће приказано у поглављу о анализи утицаја варијабли хз ПДА на развој РОП.

4.7.2. Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву ретинопатије прематуритета

Анализом пренаталних фактора ризика за појаву РОП, ни један од испитиваних фактора из ове групе није био статистички значајан.

4.7.3. Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву ретинопатије прематуритета

Анализом појединачног утицаја неонаталних фактора, добили смо да је ПТМ високо статистички значајна ($p=0,000$), а ГС статистички значајна ($p=0,014$) за појаву РОП. Ипак као најзначајнији фактор ризика за развој РОП из ове групе издвојила се

ПТМ, што значи да се са порастом телесне масе смањује ризик за развој РОП (Табела 25).

Табела 25. Анализа појединачног и удруженог утицаја неонаталних фактора ризика на појаву ретинопатије прематуритета

Неонатални фактори	појединачно	P	OR	95% C.I.
	P			
Пол	,070	,331	1,448	,687 - 3,053
ПТМ (гр)	,000	,010	,997	,995 - ,999
АС1	,078	,866	1,020	,808 - 1,287
ГС (недеље)	,014	,613	1,067	,829 - 1,374
Реанимација	,460	,669	,909	,588 - 1,407

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1. минути, ГС гестациона старост, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.7.4. Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву ретинопатије прематуритета

Утицај постнаталних фактора ризика (РДС, пнеумоторакс, плућна хеморагија и сепса) није био статистички значајан за појаву РОП.

4.7.5. Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву ретинопатије прематуритета

Анализирајући примењене терапијске мере, добили смо да су дужина кисеоничне терапија ($p=0,005$), фото терапија ($p=0,032$) и број примљених трансфузија концентрованих еритроцита ($p=0,000$), којима су третирани наши пацијенти, били статистички значајни, а дужина МВ ($p=0,059$) била је блиско значајности за развој РОП. Када смо даљим испитивањем удруженог утицаја ових терапијских мера хтели да видимо, која је значајнија од осталих за развој РОП, издвојио се број примљених трансфузија концентрованих еритроцита ($p=0,005$).

Деца која су примала већи број трансфузија концентрованих еритроцита, била су у већем ризику за развој РОП, и то са сваком трансфузијом 1,1 пут су шансе биле веће за развој РОП (Табела 26).

Табела 26. Анализа појединачног и удруженог утицаја примењених терапијских мера на појаву ретинопатије прематуритета

Терапијске мере	Појединачно	p	OR	95% C.I.
	p			
Сурфактант (бр.доза)	,169	,312	1,309	,777 - 2,206
O2 (дани)	,005	,187	1,007	,997 - 1,018
МВ (дани)	,059	,846	,998	,973 - 1,023
NO2	,739	,570	,491	,042 - 5,712
Допамин	,301	,977	1,006	,645 - 1,570
Фуросемид	,534	,720	1,161	,513 - 2,630
Фото терапија	,032	,999	НС	
ИВ унос	,226	,145	1,873	,805 - 4,360
ТС (бр.доза)	,000	,005	1,181	1,052 - 1,327

O2 оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO2 азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења, НС није сигнификантно.

4.7.6. Утицај варијабли пролазног *ductus arterisus* као фактора ризика на појаву ретинопатије прематуритета

Утицај варијабли ПДА анализирали смо кроз четири модела:

У моделу 1 анализирали смо појединачно утицај варијабли ПДА, и добили да ни дужина трајања шанга, ни начин затварања ПДА није био статистички значајан за развој РОП (Табела 27).

Табела 27. Анализа појединачног утицаја варијабли пролазног *ductus arteriosus* на појаву ретинопатије прематуритета

Варијабле ПДА	p
Трајање шанга ПДА (дани)	,186
Начин затварања ПДА	,891

ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност.

Моделом 2, у коме смо испитивали утицај варијабли ПДА уз ГС, као показатеља незрелости, показали смо да варијабле ПДА нису биле статистички значајне за развој РОП, већ је значајнији фактор ризика била сама незрелост деце.

У моделу 3 испитивали смо удружени утицај сваке појединачне варијабле ПДА са сетом неонаталних, постнаталних фактора ризика и примењених терапијских мера. Резултат овог испитивања је показао да су најзначајнији фактор ризика за развој РОП, ПТМ и број трансфузија концентрованих еритроцита, а не варијабле ПДА.

Моделом 4 испитивали смо удружени утицај обе варијабле ПДА са ГС, где смо као резултат опет добили да је незрелост та, која је независни фактор ризика за развој РОП, а не варијабле ПДА.

Анализом удруженог утицаја свих фактора који су показали статистичку значајност за појаву РОП из претходних анализа и модела, могли смо да закључимо да су најзначајнији фактори ризика ПТМ ($p=0,011$, OR 0,997 од 0,005 до 0,999) и број примљених трансфузија концентрованих еритроцита ($p=0,012$, OR 1,16 од 1,035 до 1,313). Дакле већа ПТМ и ГС, и мањи број трансфузија концентрованих еритроцита делују протективно на развој РОП.

Варијабле ПДА нису значајне за развој РОП.

4.8. Утицај фактора ризика на појаву смртног исход код деце

4.8.1. Демографске карактеристике деце са смртним исходом

Од 273 испитиване деце 51 (21,5%) је умрло, а 186 (78,5%) је отпуштено из наше установе на кућну негу или у друге установе на даље хируршко лечење. У групи деце која су отпуштена из наше установе, хз ПДА имало је 146 (78,5%) деце. Од тога 127(68,3%) деце је медикаментозним третманом затворило ПДА, 18 (9,7%) је послато на лигатуру, а код једног детета је било контраиндикација за медикаментозни третман. ПДА није имало 40 (21,5%) деце.

У групи деце која су умрла, 46 (90,2%) је имало хз ПДА. Од тога 16 (47,1%) је затворило ПДА после медикаментозног третмана, ни једно дете није послато на лигатуру, код 13 деце био је контраиндиковано медикаментозно затварање, а за 17 деце немамо податак о затварању ПДА. ПДА није имало 5(9,8%) деце. Ови демографски подаци показују да је појава хз ПДА била статистички значајна као фактор ризика за смртни исход ($p=0,059$). У наставку текста биће испитани утицаји осталих анализираних фактора ризика.

4.8.2. Пренаталне карактеристике деце са смртним исходом

Табела 28. Пренатални фактори у групи умрле и преживеле деце

Пренатални фактори	Смртни исход (бр=51)	Преживели (бр=186)	р
ИВФ	9 (17,6%)	34 (18,3%)	0,949
Вишеплодна трудноћа	15(29,4%)	61 (32,8%)	0,757
ИУРР	9 (17,6%)	41 (22,0%)	0,464
ЦР	24 (47,1%)	80 (43,0%)	0,525
Абрупција плаценте	7 (13,7%)	21 (11,3%)	0,580
ЕПХ гестоза	7 (13,7%)	26 (14,0%)	0,932
Хориоамнионитис	21 (41,2%)	73 (39,2%)	0,813
Пееклампсија	2 (3,9%)	11 (5,9%)	0,565
Плацента превија	2 (3,9%)	6 (3,2%)	0,823
ПРПО	12 (23,5%)	45 (24,2%)	0,876
Гестациони дијабетес	0	5 (2,7%)	0,233
АНК	9 (17,6%)	55 (29,6%)	0,079

ИВФ ин витро фертилизација, ИУРР интраутерина ретардација раста, ЦР царски рез, ПРПО превремена руптура плодних овојака, АНК антенатална примена дексаметазона, р статистичка значајност.

У групи деце са смртним исходом из ИВФ било је 9 (17,6%) деце, док је из близаначке трудноће било 12 (23,5%), а из тригеминалне 3 (5,9%) деце. Са интраутерином ретардацијом раста било је 9 (17,6%) деце. Вагиналним порођајем дошло је на свет 27 (52,3%) деце, а ЦР је урађен у 24 (47,1%) случаја. Абрупција плаценте, као разлог за превремени порођај била је код 7 (13,7%) мајки, хориоамнионитис је постојао у 21 (41,2%) случају, а прееклампсија код 2 (3,9%), плацента превија код 2 (3,9%), ПРПО код 12 (23,5%) пацијената. Током трудноће ЕПХ гестозу је имало 7 (13,7%) мајки, гестациони дијабетес није имала ни једна мајка. Пренатално дексаметазон је примило 9 (17,6%) мајки. Између ових пренаталних фактора у групи умрле и у групи преживеле деце није било статистички значајне разлике (Табела 28).

4.8.3. Неонаталне карактеристике деце са смртним исходом

Табела 29. Неонатални фактори у групи умрле и преживеле деце

Неонатални фактори	Смртни исход (бр=51)	Преживели (бр=186)	р
Мушки пол	26 (51,0%)	80 (43,0%)	0,425
ПТМ (гр)	877,29± 243,23	1168,15±320,04	0,000
АС1	3,15±2,11	4,53±1,93	0,000
ГС (недеље)	26,47 ±1,89	28,42±2,31	0,000
Реанимација	37 (72,5%)	104 (56,0%)	0,026

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1. минуту, ГС гестациона старост, р статистичка значајност

Укупно са смртним исходом било је 51 деце, просечне ПТМ 877,29 ±243,23, док је просечна гестациона старост у овој групи била 26,47±1,8 недеља. Просечан АС1 је био 3,15±2,11. Деце мушког пола било је 26 (51%), а женског 25 (49%). Након рођења 6 (11,8%) деце је вентилирано реанимационим балоном, 28 (54,1%) деце је након вентилације балоном интубирано, а њих 9 (17,6%) је уз интубацију и вентилацију захтевало и примену адреналина. Постојала је статистички значајна разлика у просечној ПТМ, ГС и АС1 између две анализирание групе, са просечно већом ПТМ, ГС и АС1 у групи преживеле деце. Такође, постојала је и статистичка значајност у потреби за реанимацијом између група, са већим бројем примењених мера реанимације у групи умрле деце (Табела 29).

4.8.4. Постнаталне карактеристике деце са смртним исходом

Табела 30. Постнатални фактори у групи умрле и преживеле деце

Постнатални фактори	Смртни исход (бр=51)	Преживели (бр=186)	р
РДС (III,IV, V)	42 (82,4%)	121 (65,1%)	0,000
Пнеумоторакс	4 (7,8%)	7 (3,8%)	0,220
Плућна хеморагија	23 (45,1%)	18 (9,7%)	0,000
Сепса	35 (68,6%)	80 (43,0%)	0,001

РДС респираторни дистрес синдром, р статистичка значајност

У групи деце са смртним исходом, РДС II степена имало је 9 (17,6%) деце, РДС III степена 23 (45,1%) деце, РДС IV степена развило је њих 14 (27,5%), док је најтежи облик РДС V степена имало 5 (9,8%) деце. Пнеумоторакс као компликацију имало је њих 4 (7,8%), плућну хеморагију 23 (45,1%), док је сепса доказана код 35 (68,6%) деце.

Од постнаталних фактора постојала је статистички значајна разлика у инциденцији и тежини РДС, инциденцији плућне хеморагије и сепсе у две анализирание групе, са чешћом појавом у групи деце са смртним исходом (Табела 30).

4.8.5. Карактеристике примењених терапијских мера код деце са смртним исходом

Табела 31. Терапијске мере и групи умрле и преживеле деце

Терапијске мере	Смртни исход (б=51)	Преживели (б=186)	р
Сурфактант	1,27±0,87	1,00±0,69	0,019
O2 (бр. дана)	18,90±19,04	55,90±44,58	0,000
МВ (бр. дана)	16,29±17,33	17,98±17,04	0,538
NO2	4 (7,8%)	3 (1,6%)	0,021
Допамин	45 (88,2%)	90 (48,4%)	0,000
Фуросемид	34 (66,7%)	63 (33,9%)	0,000
Фото терапија	42 (82,4%)	173 (93,0%)	0,023
ИВ унос	5 (9,8%)	37 (19,9%)	0,087
ТС (бр. доза)	2,45±2,01	3,09±3,05	0,148

O2 оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO2 азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, р статистичка значајност.

У групи умрле деце сурфактант је примило 42 (82,4%) деце (просечно су примили 1,27±0,87 доза). Једну дозу добило је 23 (45,1%), две дозе 16 (31,4%), три дозе 2 (3,9%), док је 1 (2%) пацијенат примио и четврту дозу сурфактанта. Сва анализирана деца су била на оксигенотерапији са просечним бројем дана 18,9 ±19,04. На механичкој вентилацији била су сва деца са просечним бројем дана 16,29±17,33. Азот оксид (NO₂) је примило 4 (7,8%) деце. Допамин у перфузионој дози примало је њих 4 (7,8%), а допамин у инотропној дози примало је 45 (88,2%) деце. Фуросемид је добијало 34 (66,7%) деце. На фото терапији је било 42 (82,4%) деце. Већи интравенски унос имало је 5 (9,8%) пацијената. Трансфузију концентрованих еритроцита примило је 48 (94,1%), а просечан број трансфузија у овој групи био је 2,45 ±2,95.

Од примењених терапијских мера значајне разлике у испитиваним групама односиле су се на примену допамина, фуросемида, фото терапију, дужину кисеоничне терапије, примену NO₂ и број доза сурфактанта (Табела 31).

4.8.6. Утицај пренаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву смртног исхода

Анализирајући појединачан и удружени утицај пренаталних фактора ризика за појаву смртног исхода код деце, нисмо нашли статистичку значајност ни једног од испитиваних фактора из ове групе.

4.8.7. Утицај неонаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву смртног исхода

Појединачном анализом неонаталних фактора ризика за смртни исход деце, високо статистички значајни су били ПТМ, АС1 и ГС (р=0,000), а реанимација након

рођења је била статистички значајна ($p=0,026$). Анализирајући удружени утицај ових фактора ризика, као најзначајнији фактор издвојила се ПТМ ($p=0,002$) и пол ($p=0,044$) (Табела 32).

Табела 32. Анализа појединачног и удруженог утицаја неонаталних фактора ризика на исход лечења

Неонатални фактори	појединачно	p	OR	95% C.I.
	p			
Пол	,425	,044	2,308	1,024 - 5,204
ПТМ (гр)	,000	,002	1,004	1,001 - 1,006
АС1	,000	,471	1,088	,865 - 1,368
ГС (недеље)	,000	,162	1,188	,933 - 1,511
Реанимација	,026	,953	1,014	,633 - 1,626

ПТМ порођајна телесна маса, АС1 Апгар скор у 1. минуту, ГС гестациона старост, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.8.8. Утицај постнаталних фактора ризика, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву смртног исхода

Постнатални фактори, које смо испитивали, били су високо статистички значајни (РДС, плућна хеморагија и сепса), осим пнеумоторакса, који није показао статистичку значајност као појединачни фактори ризика за појаву смртног исхода код деце. Испитивајући њихов удружени утицај на појаву смртног исхода, добили смо поново високу статистичку значајност за РДС, плућну хеморагију и сепсу (Табела 33).

Табела 33. Анализа појединачног и удруженог утицаја постнаталних фактора на исход лечења

Постнатални фактори	појединачно	p	OR	95% C.I.
	p			
РДС	,000	,001	,474	,302 - ,743
Пнеумоторакс	,220	,132	,332	,079 - 1,394
Плућна хеморагија	,000	,000	,191	,086 - ,423
Сепса	,001	,016	,400	,189 - ,844

РДС респираторни дистрес синдром, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.8.9. Утицај примењених терапијских мера, код деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*, на појаву смртног исхода код деце

Примењене терапијске мере, које смо испитивали, и њихов појединачни утицај на смртни исход, биле су значајне све осим примене МВ, броја примљених трансфузија концентрованих еритроцита и нешто већег интравенског уноса. Примена сурфактанта ($p=0,019$), примена NO₂ ($p=0,021$) и фото терапија ($p=0,023$), примена допамина и фуросемида биле су високо статистички значајне за исход лечења ($p=0,000$). Анализом удруженог утицаја ових терапијских мера добили смо да деца, која су била дуже на МВ збор тежег степена РДС, ПДА и других компликација, имала су 1,2 пута мање шансе за отпуст из болнице, тј. 1,2 пута већи ризик за смртни исход (Табела 34).

Табела 34. Анализа појединачног и удруженог утицаја примењених терапијских мера на исход лечења

Терапијске мере	појединачно		OR	95% C.I.
	p	p		
Сурфактант(бр.доза)	,019	,549	,781	,348 - 1,754
O ₂ (бр.дана)	,000	,000	1,271	1,170 - 1,381
МВ (бр.дана)	,538	,000	,817	,750 - ,890
NO ₂	,021	,151	,029	,000 - 3,654
Допамин	,000	,189	,540	,216 - 1,352
Фуросемид	,000	,196	,445	,130 - 1,518
Фото терапија	,023	,717	1,486	,174 - 12,695
ИВ унос	,087	,235	2,594	,539 - 12,489
ТС (бр.доза)	,148	,068	,748	,547 - 1,022

O₂ оксигенотерапија, МВ механичка вентилација, NO₂ азот оксид, ИВ интравенски унос, ТС трансфузија концентрованих еритроцита, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

4.8.10. Утицај варијабли пролазног *ductus arteriosus*, као фактора ризика, за појаву смртног исхода код деце

Модел 1. Анализирајући варијабле ПДА на исход лечења деце добили смо да дужина трајања шанта није била статистички значајна, док је начин затварања ПДА био значајан, у смислу да су већу шансу за преживљавање имала деца која нису имала хз ПДА (код којих ПДА није затваран). Даљом анализом удруженог утицаја обе варијабле добили смо да је дужина трајања шанта значајнија од начина затварања ПДА, тако да са сваким даном трајања шанта 1,1 пута је била мања шанса за отпуст, тј. 1,1 пута већа шанса за смртни исход (Табела 35).

Табела 35. Анализа појединачног и удруженог утицаја варијабле пролазног *ductus arteriosus* на исход лечења

Варијабле ПДА	Појединачно	P	OR	95% C.I.
	p			
Начин затварања ПДА	,001	,003	НС	
Начин затварања ПДА (1)	,000	,998	НС	
Начин затварања ПДА (2)	,177	,998	НС	
Начин затварања ПДА (3)	,171	,998	НС	
Трајање шанта ПДА(дани)	,483	,018	,915	,850 - ,985

ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења, НС није сигнификантно.

Модел 2. Анализом утицаја сваке варијабле ПДА појединачно са ГС, добили смо да оне нису биле статистички значајне, већ је већа ГС била протективни фактор за позитиван исход лечења.

Модел 3. Испитивањем удруженог утицаја свеке варијабле ПДА са сетом неонаталних, постнаталних фактора ризика и примењеним терапијским мерама, добили смо да дужина трајања шанта није била значајна већ ПТМ, дужина кисеоничне терапије и МВ. Такође начин затварања није био значајан за исход лечења већ ПТМ, сепс и дужина кисеоничне терапије.

Модел 4. Утицај варијабле ПДА, удружен са ГС, није био значајан, јер је незрелост независни фактор ризика за смртни исход, а потом код оних који су развили хз ПДА, дужина трајања шанта је додатно доприносила исходу лечења.

Можемо да закључимо да је протективни фактор позитивног исхода лечења била већа ПТМ, већа ГС и краћи боравак на МВ (што искључује тежи степен РДС, постојање хз ПДА и друге компликации лечења због којих су деца била дуже на МВ), а они који су развили хз ПДА, краће трајања дукталног шанта.

Анализом удруженог утицаја, свих фактора ризика који су били статистички значајни у појединачној анализи, као независни фактор ризика издвојила се ПТМ (p=0,038, OR 1,019 са 95% интервалом поверења 1,001 до 1,037, што значи већа ПТМ, 1,01 пут већа шанса за преживљавање).

4.8.11. Анализа удруженог утицаја најзначајнијих фактора ризика који су утицали на смртни исход у првих четрнаест дана живота

Фактори које смо анализирали као потенцијално најзначајнији за смртни исход у првим данима живота су: ГС, антенатална примена дексаметазона, АС1, пол, реанимација након рођења, ИВХ (3 и 4 степена), НЕК, сепса, примена ибупрофена и сам хз ПДА.

Анализом појединачног утицаја, постојање хз ПДА у првих седам дана живота, било је статистички значајно ($p=0,024$) за исход лечења, док у другој недељи живота опада утицај хз ПДА на смртни исход ($p=0,232$).

Када смо испитивали удружени утицај свих поменутих анализираних фактора добили смо да су у првих седам дана живота најзначајнији фактори за смртни исход били су: хз ПДА, примена ибупрофена, ИВХ, сепса, пол, ГС. У узрасту од 7 до 14 дана живота најзначајнији за смртни исход су били: хз ПДА, примена ибупрофена, АС1, и пол (Табеле 36 и 37).

Табела 36. Појединачни и удружени утицај фактора ризика који су утицали на смртни исход у првих 7 дана живота у групи деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*

Фактори ризика	појединачно	р	OR	95% C.I.
	р			
ГС (недеље)	,000	,051	1,262	,999 - 1,594
АНК	,144	,857	,915	,349 - 2,400
АС1	,000	,111	1,238	,952 - 1,610
Пол	,328	,052	2,369	,994 - 5,646
Реанимација	,007	,335	,762	,439 - 1,323
ИВХ	,000	,001	,236	,102 - ,549
НЕК	,034	,697	,755	,184 - 3,096
Сепса	,001	,040	,397	,164 - ,959
Ибупрофен	,114	,001	43,950	4,549 - 424,654
Хз ПДА	,024	,001	,009	,001 - ,132

ГС гестациона старост, АНК антенатална примена дексаметазона, АС1 Апгар скор у 1. минути, ИВХ интавентрикуларна хеморагија, НЕК некротични ентероколитис, хз ПДА хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

Табела 37. Појединачни и удружени утицај фактора ризика који су утицали на смртни исход у првих 14 дана живота у групи деце са и без хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*

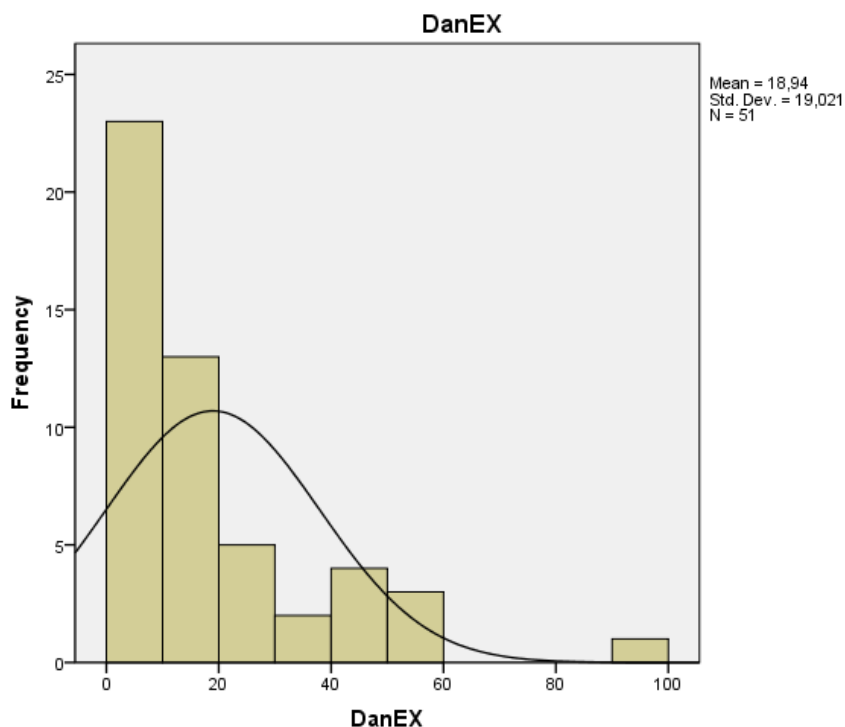
Фактори ризика	појединачно		OR	95% C.I.
	р	р		
ГС (недеље)	,011	,683	1,082	,740 - 1,582
АНК	,508	,940	,937	,173 - 5,074
АС1	,000	,038	1,730	1,030 - 2,907
Пол	,117	,041	4,995	1,070 - 23,313
Реанимација	,015	,706	,812	,276 - 2,393
ИВХ	,000	,070	,266	,064 - 1,113
НЕК	,000	,162	,250	,036 - 1,747
Сепса	,624	,561	1,549	,354 - 6,776
Ибупрофен	,955	,043	56,662	1,131 - 2839,324
Хз ПДА	,232	,033	,007	,000 - ,671

ГС гестациона старост, АНК антенатална примена дексаметазона, АС1 Апгар скор у 1. минути, ИВХ интавентрикуларна хеморагија, НЕК некротични ентероколитис, хз ПДА хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*, р статистичка значајност, OR однос ризика, C.I. интервал поверења.

Анализирајући смртни исход код деце у односу на узраст, добили смо да је највише деце умрло у прве две недеље живота 36 (70,6%) (Слика 4). Деца су била просечне ПТМ $880 \pm 267,96$ гр, а просечне ГС $26,26 \pm 2,00$ недеља, просечан АС1 $3,49 \pm 2,201$.

У првих 7 дана живота умрло је 17 деце, а неки од потенцијалних разлога за смртни исход су: 11 деце било је женског пола, 14 мајки није примило антенатално дексазон, РДС тежег степена имало 13 деце, плућну хеморагију имало је 10 деце, интубирано 9, адреналин у реанимацији добило 3 деце, сепсу је имало 13 деце, реналну инсуфицијенцију 5, допамин за хипотензију примило 16 деце, хз ПДА имало 15 деце, ИВХ тежег степена 10, НЕК 2, једну или више компликација имало је 13 деце, док 4 није развило компликације јер су умрли.

У другој недељи живота умрло 19 деце: антенатално дексаметазон није примило 16 мајки, женског пола је било 9 деце, РДС тежег степена имало 16 деце, интубирано 10, адреналин добило 3, плућну хеморагију имало 9, сепсу 15, реналну инсуфицијенцију 12, допамин за хипотензију примало 15, хз ПДА имало 19, ИВХ тежег степена имало 10, НЕК 2, једну или више компликације је развило 17, док је 6 умрло пре могућности постављања дијагнозе неке од компликација.



Слика 4. Дистрибуција узрастне доби леталног исхода у групи умрле деце

4.8.12. Утицај хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* и осталих компликација лечења на појаву смртног исхода код деце

Испитивањем појединачног утицаја, свих испитиваних компликација нашли смо да су поред хз ПДА на смртни исход утицали ИВХ, НЕК, БПД, ренална инсуфицијенција.

Дијагнозу ПВЛ у групи умрлих имало је само 13 деце, док је осталих 38 умрло пре него што је било могуће поставити дијагнозу ПВЛ. Од њих 13, 3 (23,1%) деце је имало ЦПВЛ, а 10 (76,9%) је имало ПВЛ 1 степена или уредан налаз. У групи деце са ЦПВЛ (3 деце), сва деца су имала ПДА. У групи преживеле деце, дијагноза је постављена код 146 деце, док за двоје деце немамо податак, јер су преведена у другу установу на даље лечење, пре него што је било могуће поставити дијагнозу. У овој групи само 18 (9,8%) деце од 186 је развило ЦПВЛ. На овом броју пацијената ЦПВЛ није имао утицаја на смртни исход.

ИВХ I и II степена у групи умрле деце имало је 20 (39,2%). ИВХ III и IV у групи умрле деце имало је 31 (60,8), од тога 30 деце је имало хз ПДА, а само једно дете није имало ПДА. У групи преживеле деце мањи број деце (36 или 19,4%), је имало ИВХ тежег степена III и IV, док су деца у овој групи у већем броју имала лакши облик ИВХ I и II, 150 (80,6%). На основу овога можемо да закључимо да је ИВХ тежег степена имала утицаја на смртни исход код деце.

НЕК је дијагностикован код 6 (11,8%) деце у групи умрле деце, док су осталих 45 имали тегобе у смислу лаког или израженог метеоризма, или су били без тегоба. Свих 6 деце са НЕК, која су умрла имала су и хз ПДА. У групи преживеле деце НЕК је имало 8 (4,3%), а ова разлика је била статистички значајна, тј. НЕК је имао утицаја на смртни исход.

РОП као дијагноза у групи умрле деце постављена је код 7 деце, а осталих 44 је умрло пре него што је било могуће поставити дијагнозу РОП. Од 7 деце из ове групе, код једног детета дијагностикован је РОП 3 степена, који је захтевао ласерску интервенцију, а код 6 деце РОП блажег степена. Пацијент са РОП тежег степена имао је и хз ПДА. У групи преживеле деце дијагноза РОП је постављена код 180, а код 6 деце није постављена дијагноза јер, су преведени у другу установу на даље лечење пре него што је било могуће поставити дијагнозу РОП. У овој групи 48 (26,7%) је имало тежи облик РОП и захтевало ласерску интервенцију или је имало АП РОП. Ова разлика у групама није била значајна за смртни исход.

Дијагноза БПД у групи умрле деце постављена је код 3 деце што је 100%, јер код 48 деце из ове групе није било могуће поставити дијагнозу јер су умрли. Од 3, који су имали БПД, двоје је имало хз ПДА, а једно дете није имало. У групи преживеле деце БПД је имало 37 (20,9%), док 140 није имало БПД, а код 9 није било могуће поставити дијагнозу, јер су послата у друге установе на даље лечење. На овом малом броју деце код којих је било могуће дијагностиковати БПД, он је био значајан за смртни исход.

Бубрежну инсуфицијенцију у групи умрле деце имало је 21 (41,2%), а 30 (58,8%) није имало. Од 21 деце која су имала бубрежну инсуфицијенцију, 18 је имало и хз ПДА. У групи преживеле деце, бубрежну инсуфицијенцију имало је само 4 (2,2%). Ова разлика била је статистички значајна за смртни исход.

У групи умрле деце неку или више компликација имало је 44 деце, што је 100%, јер за осталих 7 нема података да ли би развили неку од компликација да нису умрли. Од 44 деце која су умрла због неке или више компликација, 41 дете имало је и ПДА. У групи преживеле деце једну или више компликација имало је 99 (54,1%) деце, 84 (45,9%) није имало ни једну компликацију, а за 3 деце немамо податак да ли је развило неку компликацију касније, јер су преведени у другу установу на даље лечење (Табела 38).

Од 51 умрле деце, 7 деце није имало ни једну компликацију, а умрли су због екстремне незрелости и других компликација (плућна хеморагија, сепса, РДС тежег степена). Само двоје деце у групи умрле деце нису имали хз ПДА. Највећи број умрле деце (28 деце) је имало једну компликацију (најчешће ИВХ, бубрежну инсуфицијенцију, НЕК), 14 деце имало је две компликације, и 2 деце три компликације.

Табела 38. Утицај пролазног дуктус артериозуса и осталих компликација на исход лечења

Компликације	Смртни исход (бр=51)	Преживели (бр=186)	p
ЦПВЛ	3 (23,1%)	18(9,8%)	0,148
ИВХ	31(60,8%)	36(19,4%)	0,000
НЕК	6 (11,8%)	8 (4,3%)	0,045
РОП	1(14,3%)	48(26,7%)	0,678
БПД	3 (100%)	37(20,9%)	0,010
ПДА	46 (90,2%)	146 (78,5%)	0,059
Више компликације	44(100%)	99(54,1%)	0,000
Ренална инсуфицијенција	21 (41,2%)	4 (2,2%)	0,000
Просечна старост умрлих (бр. дана)	18,94 ±19,02		
Хоспитализација (дани)	18,90±19,04	92,32 ±36,46	0,334

ИВХ интравентрикуларна хеморагија, НЕК некротични ентероклитис, РОП ретинопатија прематуритета, БПД бронхопулмонална дисплазија, ПДА пролазни *ductus arteriosus*, p статистичка значајност.

5. ДИСКУСИЈА

Пролазни *ductus arteriosus* је најчешћа абнормалност срца превремено рођене деце са инциденцијом која је обрнуто пропорционална гестационој старости.

Код деце рођене у термину, када у првој недељи живота не дође до затварања дуктуса, ради се о урођеној срчаној мани која је генетски условљена и последица је дефекта у грађи зида дуктуса. Најчешће се говори о артериализованом дуктусу, јер такав дуктус има грађу зида сличну суседним артеријама и нема развијену глатку мускулатуру медије, која има значај за функционално затварање дуктуса после рођења, унутар 24-96 сати.

Код превремено рођене деце зид дуктуса има нормалну структуру, али је незрео и његово затварање је одложено. Одложено затварање дуктуса доводи до појаве значајног лево-десног шанта са падом плућне васкуларне резистенције. Због значајног лево-десног шанта јавља се хипоперфузија многих органа, а повећан проток крви кроз плућа. Доказано је да је пролазни *ductus arteriosus* код превремено рођене деце узрок бројних морбидитета и морталитета.

Код превремено рођене деце због такозване „дукталне крађе“, отицања крви у дуктус уместо у десцедентну аоту, долази до појаве хипоперфузије мозга, срца, црева, бубрега, а због лево-десног шанта повећан је проток крви кроз плућа. Плућа прематуруса су незрела и склона РДС због недостатка сурфактанта. Због слабије развијености глатке мускулатуре крвних судова плућа, након излечења од РДС, или након примене сурфактанта, долази до нагле вазодилатације и пада плућне васкуларне резистенције, што омогућава да шант кроз ПДА буде хемодинамски значајан.

Више деценија *ductus arteriosus* не престаје да заокупља пажњу неонатолога, педијатарских кардиолога, кардиохирурга и осталих истраживача. Интраутерино, *ductus arteriosus* је крвни суд који учествује у феталној циркулацији и носи велики део минутног волумена срца. Интраутерино затварање дуктуса би довело до смрти плода. Постнатално, ако остане отворен код терминске деце, представља урођену срчану ману са лево-десним шантом која може да доведе до срчане инсуфицијенције, али и ако не даје симптоме срчане инсуфицијенције, дуктус треба затворити хируршки или транскатетерски. Код претерминске деце он је значајан, јер учествује у перзистентној феталној циркулацији када је због повећаног притиска у плућима шант десно-леви и таква деца су цијанотична. Код тешких урођених срчаних мана, такозваних „дуктус зависних мана“, одржавање дуктуса отвореним, давањем простагландина, омогућава се преживљавање ове деце до палијативне корекције.

Највећа енигма око пролазног *ductus arteriosus* је одлука да ли га треба затварати, када и како. Већ деценијама се полемисе око ових тема. Ставови су дијаметрално различити од тога да ПДА не треба затварати, већ пацијенте конзервативно третирати, до крајње радикалног, примарног хируршког затварања. Пролазни *ductus arteriosus* постаје симптоматски већ у првим данима по рођењу, код деце рођене пре термина, па је била препорука да се код деце порођајне телесне масе

мање од 1000 гр профилатички затвара инхибиторима синтезе простагландина. Полако постаје прихватљиво од већине неонатолога и неонаталних кардиолога да прво треба дефинисати да ли је ПДА хемодинамски значајан или не и тада почети са медикаментозним третманом, а ако постоје контраиндикације или је третман неуспешан приступа се лигатури ПДА.

Разрешење ових дилема ће дати будуће проспективне, рандомизирание, контролисане студије, које ће одговорити на ова питања. За сада су овакве студије ретке, а разлог је сасвим оправдан, јер се ради о веома вулнерабилној групи деце.

Наша студија настоји да да свој допринос везано за откривање могућих фактора ризика за развој ПДА и утицаја ПДА на развој компликација у лечењу деце рођене пре термина.

Анализа исхода лечења деце рођене пре термина је веома актуелна тема. Развојем Јединица интензивне неге за новорођену децу и све већим преживљавањем деце мале гестације и ПТМ све је већи број деце са компликацијама, упркос развоју дијагностике и третмана.

Истраживањем је обухваћено 237 превремено рођене деце која су хоспитализована у Јединици интензивне неге Института за неонатологију, јер су захтевала механичку вентилацију или друге видове вентилаторне потпоре. У групи са хз ПДА било је 192 деце, а у контролној групи без хз ПДА 45 деце. Из студије су искључена сва деце умрла у првих 72 сата живота (нису стигла да развију хз ПДА), деца са придруженим хромозомским аберацијама или придруженим урођеним срчаним манама.

Испитиваној групи нису прикључена деца рођена пре термина која су хоспитализована у истом временском периоду и лечена ван интензивне неге, тако да не можемо да прикажемо стварну инциденцију хз ПДА, већ инциденцију хз ПДА код деце са неким обликом РДС. Инциденција ПДА код ове деце је и најчешћа.

У литератури се наводи да свако треће дете ПТМ између 501-1500 гр има хз ПДА, или да је инциденција 60% код деце гестационе старости мање од 28 гестационих недеља (2,3). Инциденције хз ПДА се разликују, од студије до студије, јер нису прецизирани критеријуми за хемодинамски значајан ПДА (хз ПДА).

Инциденција хз ПДА у нашем узорку је била 81,7%. Овако висок проценат се уклапа у податке из литературе, узимајући у обзир просечну ГС и ПТМ и једне и друге групе деце. Приказана инциденција хз ПДА је инциденција деце са РДС.

Просечне ПТМ се нису разликоване у групи деце са или без хз ПДА и износиле су $1106,52 \text{ gr} \pm 351,28 \text{ gr}$ за децу са хз ПДА и $1114,18 \text{ gr} \pm 196,96 \text{ gr}$ за контролну групу. Просечне гестационе старости се такође нису разликоване и износиле су $28,04 \pm 2,57$ гестационих недеља у групи са хз ПДА и $27,85 \pm 1,05$ у контролној групи. Када смо анализирали обе групе деце, 88,4% су била деца ПТМ до 1500 гр, или 44,5% деце је имало ПТМ испод 1000 гр. До 1600 гр имало је 93,5% деце. Највећи проценат деце имало је ПТМ између 900-1200 гр, што значи да припадају деци веома мале порођајне телесне масе (ВМПТМ). У обе групе, 76,8% деце је имало гестациону старост једнаку

или мању од 28 гестационих недеља, или до 30 гестационих недеља имало је 81,9% деце.

Најпре смо анализирали факторе ризика за појаву хз ПДА. Наиме, занимало нас је који су то фактори ризика који утичу на то да деца мале ПТМ и мале ГС са неким обликом РДС развију или не развију хз ПДА.

Механизми значајни за функционално затварање дуктуса зависе од матурације плода. Гестациона старост и ПТМ су показатељи незрелости и према подацима из литературе спадају у статистички значајне факторе ризика за појаву хз ПДА. Сматра се да је бољи показатељ незрелости ГС од ПТМ. Ако анализирамо гестациону старост и порођајну телесну масу као факторе ризика за развој хз ПДА, у нашем раду ови фактори ризика нису били статистички значајни због већ наведених разлога.

Како у највећем броју хз ПДА развијају деца са РДС, анализа фактора ризика за развој хз ПДА у нашем раду се односила на децу са РДС и анализу фактора који доводе до појаве хз ПДА код деце са РДС.

Треба истаћи да смо у испитиваним групама имали и децу са интарутериним застојем раста, и то у групи са хз ПДА 42 (21,9%), а у групи без хз ПДА 8 деце или 17,8%. Ово је мали број деце и није битније утицао на промене у вредностима гестационе старости и ПТМ. У литератури је добро познато да деца са интарутериним застојем раста имају чешћу појаву ПДА, што смо анализирали у утицају пренаталних фактора за појаву ПДА.

У обе групе је било нешто више женске деце, али није било статистичке значајности у групи са или без хз ПДА ($p=0,071$). Деце мушког пола у групи са хз ПДА је било 81 (42,2%), а женског 111 (57,8%), док је у групи без ПДА мушке деце било 25 (55,6%), а женске 20 (44,4%). У студији „Texas Health Servic“ су добили већу учесталост ПДА код женске деце (248). Друге студије су нашле приближну заступљеност оба пола код деце са ПДА (249). Опште је познато да је женски пол биолошки отпорнији и чешће него мушки пол доживљава рађање.

Познато је да већи Апгар скор смањује ризик за ПДА за 23 до 27% (63). Просечан Апгар скор се у обе групе кретао око 4,2, без статистичке значајности међу испитиваним групама, са или без хз ПДА, што указује да се радило о деци са средње тешком асфиксијом на рођењу. У нашој групи испитиване деце, са и без хз ПДА, Апгар скор у првој минути није показао појединачну значајност за развој хз ПДА.

Да се ради о високо ризичној деци говори податак о томе да је у групи деце са хз ПДА реанимирано 60,4% деце и у групи без хз ПДА (55,5%). Реанимација реанимационим баленом је била подједнако заступљена у обе групе (15,1% и 13,3%), као и интубација (52% и 42,2%). Дупло више деце је у ренимацији поред интубације добило и адреналин у групи без хз ПДА (13,3%) у односу на 7,8% код деце са хз ПДА.

У анализи неонаталних фактора ризика за развој хз ПДА (пол, ПТМ, ГС, АС у првој минути и реанимација) логистичком регресионом анализом нисмо нашли статистичку значајност, што указује да ниједан од наведених фактора није појединачно значајан за развој хз ПДА код деце са РДС.

Од пренаталних фактори ризика за развој хз ПДА анализирали смо следеће: вантелесна оплодња („ИВФ- ин витро фертилизација“), вишеплодна трудноћа, интраутерина ретардација раста (ИУРР), царски рез (ЦР), абрупција плаценте, ЕПХ гестоза, хориоамнионитис, прееклампија, плацента превија, превремена руптура плодових овојака (ПРПО), гестациони дијабетес мелитус и антенатална примена дексаметазона (АНК).

Многи радови указују на већу учесталост аномалија различитих органских система код деце из вантелесне оплодње (ИВФ-ин витро фертилизација). Од кардиоваскуларних аномалија наводи се ПДА и вентрикуларни септални дефект (ВСД) (250). Из наведених разлога као пренатални фактор анализирали смо и утицај вантелесне оплодње на хз ПДА. У групи испитиване деце из вантелесне оплодње је рођено 43 деце или 18%. У групи са хз ПДА било је 38 деце или 19,8% из вантелесне оплодње, а у групи без ПДА, 5 деце или 11,1%. ИВФ у нашем раду није показала појединачну значајност за појаву хз ПДА, могуће и због малог броја деце.

Интраутерини застој раста или интраутерина ретардација раста (ИУРР) утиче на понашање дуктуса (60). Rakza је са сарадницима показао да деца са ИУРР имају значајнији лево-десни шант кроз ПДА, шант се раније јавља и таква деца захтевају ранији третман него деца без ИУРР (61). Објашњење за ову појаву је да хронична интраутерина хипоксија, која се сматра једним од узрока ИУРР, доводи до бржег пада плућне васкуларне резистенције, због појачане продукције норадреналина. Код ове деце су описане и бројне аномалије у интими и медији дуктуса (62). У нашем раду је било 21,09% деце са ИУРР од тога у групи са хз ПДА 42 деце (21,9%), а у групи без хз ПДА 8 (17,8%) деце. ИУРР није показала појединачну значајност као фактор ризика за развој хз ПДА код испитиване деце.

У поређењу са једноструким трудноћама, мултипле трудноће су повезане са повећаним ризиком за матарнални и перинатални морбидитет широм света (251, 252). У нашем раду је било 76 (32,06%) деце из мултиплих трудноће и није било статистички значајне разлике у испитиваним групама у односу на појаву хз ПДА. У групи деце са хз ПДА било је 63 (32,8%) деце из мултиплих трудноћа, а у групи без хз ПДА 13 (28,8%).

И остали пренатални фактори: начин завршетка порођаја, абрупција плаценте, ЕПХ гестоза мајки, хориоамнионитис, плацента превија, превремена руптура плодових овојака, гестациони дијабетес мелитус и антенатална примена дексаметазона нису показали појединачну значајност на развој хз ПДА.

Од постнаталних потенцијалних фактора ризика за развој хз ПДА анализирали смо респираторни дистрес синдром (РДС), плућну хеморагију, пнеумоторакс и сепсу. РДС (III, IV и V степена) је био високо статистички значајан ($p=0,007$) за развој хз ПДА као појединачни фактор ризика.

Распираторни дистрес синдром код деце рођене пре термина је фактор ризика за појаву ПДА. Постојање тешког облика респираторног дистрес синдрома (РДС) одлаже затварање дуктуса, јер су деца у хипоксији, а и разградња простагландина је смањена због самог РДС и смањене плућне функције (58). Док траје РДС, притисак у плућима је висок и онемогућава значајан лево-десни шант кроз отворени дуктус. У опоравку од РДС долази до пада плућне васкуларне резистенције и развоја значајног лево-десног

шанта кроз ПДА. Веома важан је и податак да превремено рођена деца имају слабије развијену глатку мускулатуру у крвним судовима плућа. У фази опоравка од РДС долази до наглог ширења крвних судова плућа и наглог пада плућне васкуларне резистенције, што омогућава развој хемодинамски значајног лево-десног шанта кроз ПДА.

Појединачну значајност за развој хз ПДА показали су и плућна хеморагија ($p=0,036$) и сепса ($p=0,053$). Код деце са сепсом долази до реотварања дуктуса због деловања фактора инфламације, ТНФ и осталих проинфламаторних цитокина (59). Плућна хеморагија је компликација тешког РДС. Пнеумоторакс није показао појединачни утицај на развој хз ПДА. Анализом удружених утицаја РДС, плућне хеморагије и сепсе, РДС се издвојио као најзначајнији за развој хз ПДА. Како расте степен РДС, 1,8 пута се повећава ризик за развој хз ПДА. Што је тежи облик РДС, већа је шанса за развој хз ПДА.

Ако се постнаталним факторима ризика за хз ПДА дода гестациона старост као показатељ незрелости, добијамо да је независтан фактор ризика поред РДС и сепса ($p=0,037$). Ризик за развој ПДА се са појавом сепсе повећава 2,2 пута.

Од примењених терапијских мера анализирали смо утицај следећих потенцијалних фактора ризика за развој хз ПДА: примена сурфактанта (број доза), кисеонична терапија и МВ у данима, примена азот оксида, допамина, фуросемида, фототерапије, прекомерни унос течности и број трансфузија концентрованих еритроцита.

Смањен плазма онкотски притисак и повећана капиларна пермеабилност, уз постојање ПДА и лево-десног шанта, доводи до интестиналног и алвеоларног плућног едема и смањења комплијансе плућа. Прекомерни унос течности у првим данима постнатално доприноси појави ПДА, што је објавило више студија (116). Не постоје чврсти докази који потврђују ову појаву, али већина неонатлога сматра да унос течности треба ограничити да би се смањио ризик за ПДА. У нашем раду добили смо да је већи и/в унос појединачно значајан фактор ризика за развој хз ПДА (63).

Допамин дат у перфузионој и инотропној дози је показао значајност за развој хз ПДА. Допамин се даје у циркулаторној инсуфицијенцији. Сам ПДА доводи до хипоерфузије витално важних органа па су и хипотензија и хипоерфузија последица хз ПДА. Циркулаторна инсуфицијенција је такође последица хз ПДА и срчане инсуфицијенције код значајног шанта. Према истраживањима допамин код хз ПДА повећава системски притисак и системски проток, смањивањем лево-десног шанта кроз ПДА, јер повећава плућну васкуларну резистенцију (253,254). Овде имамо поремећен однос узрок-последица. Допамин вероватно није узрок развоја ПДА, већ је његово давање уследило после хипотензије и циркулаторне инсуфицијенције условљене постојањем ПДА.

Опречна су истраживања везана за давање фуросемида и његовог утицаја на ПДА. На узорку од 66 деце давање фуросемида повећало је ниво циркулишућих простагландина Е2 и довело до повећања инциденције ПДА (79). Неки радови указују на повећани ризик за ПДА код хиповолемије после давања фуросемида (80). У нашем

раду фурсемид се у удруженом утицају већег броја фактора показао као независтан фактор ризика за развој хз ПДА.

Сурфактант се даје у третману РДС, повећао је преживљавање деце ВМПТМ, смањио трајање механичке вентилације, али доводи до наглог обарања плућне васкуларне резистеције и омогућава да шант кроз отворени дуктус постане значајан. У нашем раду давање сурфактанта није показало појединачну значајност за развој хз ПДА.

Давање кисеоника није било значајно за развој ПДА, јер он делује вазоконстрикторно. Све је мање потврда да фототерапија може да утиче на ПДА и да треба штитити грудни кош детета у току фототерапије (78), што је потврђено и у нашем раду. Трансфузија концентрованих еритроцита доприноси бољој оксигенацији тако да се није издвојила као фактор ризика. Дужина МВ у данима је била значајан фактор ризика за развој ПДА. У току МВ долази до боље оксигенације и боље функције плућа уз повећану разградњу простагландина (58). Примена азот оксида није значајан фактор ризика за развој ПДА. Азот оксид је селективни плућни вазодилататор, а његово дејство на ПДА није познато. Мали број деце је примало пренаталне стероиде, а за велики број деце није било података да ли су добила или не, тако да ова терапија није анализирана.

Најзначајнији фактор ризика у групи примењених терапијских мера била је примена фурсемида и допамина као и већи и/в унос што се уклапа са подацима у другим студијама (61).

Након анализе утицаја пренаталних, неонаталних фактора ризика и примењених терапијских мера као фактора ризика и демографског описа испитиваних група деце, анализирали смо исходе лечења деце са и без хз ПДА. У исходе лечења спадају компликације или коморбидитети хз ПДА у које смо убројили БПД, ИВХ, НЕК, РОП и летални исход.

Бронхопулмонална дисплазија (БПД) је најчешће хронично респираторно обољење деце мале порођајне телесне масе (МПТМ), које се јавља као последица компликација на плућима у току третмана респираторног дистрес синдрома (РДС).

У практичном раду БПД се дијагностикује према „National Information Health Centry“ као кисеонична зависност у 36 недељи кориговане гестационе старости са циљем да се сатурација одржава између 88-92%. Инциденција БПД опада са порастом гестације. Код деце испод 750 gr инциденције је већа од 50%, код ПТМ веће од 1000 gr инциденције је 15%, а код деце ПТМ веће од 1250 gr је 7%. Генерално инциденција хроничне болести плућа код деце са ВМПТМ је 17-54% (255, 256). У нашем раду инциденција БПД је била 22,2%.

Када смо анализирали утицај пренаталних стања на појаву БПД појединачном анализом значајни су били број плодова (мултипла трудноћа) и хориоамнионитис ($p=0,015$).

БПД је мултифакторијално обољење, а хориоамнионитис је појединачни фактор ризика који може да допринесе развоју БПД. Дуга изложеност плода инфекцији доводи

до инфламације која директно утиче на развој БПД (257). Новија истраживања указују да присуство про-инфламаторних цитокина и макрофага који се јављају у инфекцији утичу на нормалне механизме развоја алвеола (258). Такозвани „нови облик БПД“ јавља се код деце ВМПТМ која су била изложена антенаталној инфекцији (259). Овај нови облик БПД се карактерише мало другачијим хистолошким променама укључујући престанак или смањење раста дисталних алвеола, лакша оштећења дисајних путева, равномерну инфламацију и мању фибропролиферацију (260). Ова деца захтевају средњи степен вентилаторне потпоре или суплементације кисеоником. Хориоамнионитис се у нашем раду показао и као појединачан и као независни фактор ризика за развој БПД.

Анализом појединачног утицаја фактора по рођењу на развој БПД добили смо високу значајност за ПТМ, АС1, ГС и реанимацију у породицишту (претходна кондиција деце). Гестациона старост и ПТМ као показатељи стадијума плућног развоја су најзначајнији фактори за развој БПД, што је потврђено и у нашој студији.

Третман угрожене новорођенчади у порођајним салама се значајно мењао задњих десет и више година. Новине су увођење „СРАР“, „неопафа“, мешача кисеоника и ваздуха, касније нових техника у вентилацији и примена сурфактант. Фокус се ставља на раном СРАР-у који смањује дужину трајања кисеоничне терапије. Мешач кисеоника превенира оксидативни стрес. Нема договора око почетне фракције удахнутог кисеоника (FiO₂). Притисак ваздуха се креће између 20-25 cm H₂O. Примена сурфактанта у порођајним салама утиче на смањење ателектаза у РДС. Промене у реанимацији и постнаталном третману смањују инциденцију БПД, што је веома битно јер са развојем Јединица интензивне неонаталне неге повећава преживљавање деце ВМПТМ и ЕМПТМ. И наш рад потврђује да реанимација битно утиче на развој БПД.

У анализи придружених стања на појаву БПД појединачну значајност је показала плућна хеморагија, а РДС је показао појединачну значајност и издвојио се као независни фактор ризика за БПД. Постојање РДС је садржано у самој дефиницији БПД.

Анализом утицаја примењених мера на појаву БПД као независни фактор ризика, издвојила се дужина кисеоничне терапије и механичке вентилације у данима. Појединачни фактори ризика су примена сурфактанта (број доза), дужина O₂ терапије, дужина MB, NO₂, фото терапија и број ТС концентрованих еритроцита.

Дужина кисеоничне терапије и механичке вентилације су се издвојили као најзначајнији фактори ризика за појаву БПД.

Позитивни и негативни ефекти кисеоничне терапије су добро познати. Хипероксија је узрок повећане пролиферације алвеоларних ћелија типа 2, што доводи до промене у продукцији сурфактанта (259). Високе концентрације кисеоника доводе до оксидативног стреса, па се препоручује одржавање сатурације кисеоником у рангу од 85-93%. У експериментима на мишевима је показано да хипоксија и хипероксија утичу на развој алвеола, јер се активирају инфламаторни медијатори (цитокини), који делују слично као инфекција (262).

Сурфактант је већ дуго стандард у терапији РДС. Рана и касна примена сурфактанта имају значајну улогу за развој или превенцији БПД. Сурфактант смањује трајање MB, а ако се рано даје смањује инциденцију БПД (263-9) и смањује морталитет

деце <30 недеља гестације. Сурфактант повећава преживљавање деце ВМПТМ, смањује трајање механичке вентилације, али нема утицаја на инциденцију и компликације „нове БПД“ посебно код деце ВМПТМ (263,264). Сурфактант иако мења третман деце са РДС, не утиче на БПД (265). Број доза егзогеног сурфактанта у нашем раду је показао значајност за развој БПД. Тежи облик РДС који има веће шансе за развој БПД захтевао је већи број доза сурфактанта, што је могући разлог његове значајности.

Механичка или инвазивна вентилација је најзначајнији фактор за развој БПД, без обзира да ли се ради о старим или новим модалитетима вентилације.

Азот оксид као селективни вазодилататор смањује инфламацију, побољшава вентилацију плућа и перфузију и омогућава нормалан развој плућа, али није смањио инциденцију БПД. У нашем раду он се показао као значајан појединачан фактор ризика за развој БПД.

Аntenатални стероиди дати мајкама у случају претећег превременог порођаја утичу на инфламаторну компоненту БПД. АНК су успешно смањили морталитет деце рођене пре термина, ИВХ и РДС, али немају утицаја на инциденцију БПД. У нашем раду због малог броја мајки које су примале антенаталне стероиде нисмо ово доказали. Како се радило о ретроспективној студији за велики број деце нисмо имала података да ли су мајке примале или не антенаталне стероиде.

Постојање шанта кроз ПДА је високоризично за појаву БПД. Шант кроз ПДА повећава проток крви кроз плућа, што негативно утиче на функцију плућа, јер повећава хидростатску филтрацију течности у плућима и повећава инциденцију плућног едема и хеморагије, што продужава боравак деце на МВ и кисеоничној терапији. Појава да и после опоравка од РДС, постоји и даље зависност од кисеоничне терапије или вентилаторне потребе, указује на развој хз ПДА.

Код све деце код којих је постављена дијагноза хз ПДА исти је медикаментозно затваран и у малом проценту је рађена лигатура. Када анализирамо утицај ПДА на појаву БПД, као појединачан или независтан фактор ризика се не појављује ПДА. Разлог ове појаве је рани третман хз ПДА. Овде треба разграничити односе узрока и ефеката. Показано је да ибупрофен затварањем ПДА побољшава плућну комплијансу, смањује едем плућа (повећава клиренс течности у плућима), повећава експресију епителијалних натријумских канала и смањује штетни ефекат на алвеларизацију плућа (266).

Од варијабли хз ПДА показано је да је дужина трајања шанта независни фактор ризика за БПД. Уз ГС као показатеља незрелост деце и дужина трајања шанта и начин затварања имали су утицај на развој БПД. Анализом утицаја свих фактора добили смо да већа ГС, мање дана на МВ и мања дужина трајања хз ПДА, удружено утичу на мањи ризик за развој БПД. Најзначајније је трајање МВ у данима, затим ГС (незрелост) и у градацији на трећем месту је дужина трајања хз ПДА шанта.

Од могућих компликација хз ПДА анализирали смо и ИВХ. Интравентрикуларна хеморагија је главна компликација превремено рођене деце. Типично се дешава у герминалном матриксу, који је богато васкуларизован, а у коме се налазе ћелије које су прекуратори за развој мозга.

Етиологија ИВХ је мултифакторијална и условљена је унутрашњом фрагилношћу васкулатуре герминалног матрикса, поремећаја на нивоу церебралног крвног протока и поремећаја на нивоу тромбоцита и коагулације крви.

Нова истраживања су открила молекуларне механизме фрагилности који разјашњавају слабост васкулатуре герминалног матрикса. Брза стабилизација ангиогенетских крвних судова и враћање церебралног протока на нормални ниво у првом дану живота је потенцијална стратегија у превенцији ИВХ прематуруса (267).

Око 12 хиљада прематуруса развије ИВХ сваке године у Сједињеним Америчким државама. (268, 269). Инциденција ИВХ код деце ВМПТМ испод 1500 гр је опала од 40-50% раних осамдесетих, на 20% касних осамдесетих (270). У задње две деценије инциденција стагнира (271). Код деце ЕМПТМ од 500-750 гр, ИВХ се јавља код око 45% (272). ИВХ наставља да буде велики проблем за децу рођену пре термина у модерним неонаталним јединицама интензивне неге широм света.

ИВХ смањује преживљавање деце рођене пре термина и повећава ризик за бројне неуролошке секвеле. Ова деца имају висок морталитет (273). Прематуриси са средње тешким и тешки обликом ИВХ (3-4 степена) су у високом ризику за пост-хеморагијски хидроцефалус, церебралну парализу и менталну ретардацију, док су деца са благим ИВХ (градус 1-2) у ризику за дисхармоничан развој деце (274,275).

Бројни су фактори ризика за развој ИВХ и укључују вагинални порођај, низак Апгар скор, тешки РДС, пнеумоторакс, хипоксију, хиперкапнију, конвулзије, ПДА, тромбоцитопенију, инфекцију, хипотензију, хипертензију, висок вентилаторни притисак, нагло давање бикарбоната, ацидозу, сепсу, дехидрацију и друге факторе (276-279). Ови фактори доводе до ИВХ примарно због поремећаја у церебралном крвном протоку. Тромбоцитопенија је доприносиоћи фактор због поремећаја у хемостази.

Флукутације церебралног крвног протока су удружене са развојем ИВХ (280-282). Деца са РДС која су на механичкој вентилацији у првим данима живота показују флукутације протока, што је откривено доплер ехокардиографски. Новији облици вентилације, синхронизована интермитентна мандаторна вентилација синхронизује пацијента и машину и смањује флукутације у брзини церебралног крвног протока. Хиперкапнија, хипотензија, ПДА доприносе флукутацијама крвног притиска у мозгу и у корелацији су са појавом ИВХ (283,284,285).

Хипотензија се дијагностикује код 20-45% претерминске деце и она предиспонира ИВХ (286-288). Церебрални венски притисак је повишен код пнеумоторакса и вентилације позитивним притиском. Висок церебрални венски притисак смањује церебрални перфузиони притисак и смањује церебрални проток крви. Брза инфузија бикарбоната или хиперосмоларних раствора повећавају церебрални крвни проток, повећавају артеријски CO₂ и изазива церебралну вазодилатацију. Инфламаторни медијатори и фактори коагулације могу допринети развоју ИВХ.

ПДА може да доведе до поремећаја церебралне и периферне циркулације. Доказано је ехокардиографски да ПДА доводи до абнормалног протока и у десцедентној аорти и церебралним артеријама, што даље доводи до исхемије или интравентрикуларне хеморагије (230). У терапији затварања ПДА користе се индометацин и ибупрофен. Неки радови показују да индометацин дат и у кратком

периоду доводи до значајног смањења церебралног протока крви и церебралног волумена крви, ослобађања кисеоника и смањења интрацелуларне церебралне оксигенације (185). Супротно, ибупрофен нема негативне ефекте на церебралну оксигенацију (192,194).

Када је медикаментозна терапија инсуфицијентна или контраиндикована, третман избора је хируршка лигатура (213). Ова процедура се сматра сигурном и са добрим клиничким резултатима и релативно ниским морбидитетом и морталитетом (238), мада су описане удружене компликације као што су пнеумоторакс, крвављење и ИВХ (7) и у скоријим студијама је нађено да утиче на церебралну хемодинамику и доводи до поремећаја у неуролошком развоју (240). Кабра са сарадницима је нашао повећану инциденцију у поремећајима неуролошког развоја деце која су имала БПД и РОП, а код којих је ПДА лигиран. Нису могли да одреде да ли је узрок сама лигатура (239). Chorne са сарадницима није нашао повезаност дукталне лигатуре и поремећаја у неуролошком развоју (240). Ове велике разлике су последица непознавања утицаја лигатуре на церебралну перфузију и оксигенацију, што у многоструко расветљава употреба инфрацрвене и просторне спектроскопије. Ове методе пружају могућност континуираног и неинвазивног праћења церебралне хемодинамике. Zaramella са сарадницима је први употребио инфрацрвену спектроскопију у комбинацији са Doppler техником за скрининг церебралне хемодинамике након лигатуре и није нашао промене у церебралном крвном протоку (289). Vanderhaegen је са сарадницима користио инфрацрвену спектроскопију и континуирано пратио церебралну оксигенацију у моменту затварања ПДА и један сат после и није нашао промене у церебралној хемодинамици (290).

У нашем раду од 273 деце ИВХ је развило 67 (23,3%). Од 67 деце са ИВХ, 61 дете или 91% имало је хз ПДА. Код 63,7% ове деце хз ПДА је медикаментозно затворен, урађено је само 5 лигатура. Хемодинамски значајан ПДА је показао високу појединачну значајност за развој ИВХ ($p=0,013$). ИВХ је показала високу значајност за летални исход ове деце. У групи деце са ИВХ на лигатуру је отишло 5 деце, а у групи без ИВХ лигирано је 13 деце. Ово је мали број деце са лигатуром хз ПДА за некакво закључивање, тим пре што нисмо имали информације о овој деци после хируршког збрињавања.

Од пренаталних фактора ниједан није показао нити појединачни, нити независни утицај на појаву ИВХ.

Од неонаталних фактора ПТМ и ГС су показали појединачни утицај на појаву ИВХ, док је АС1 био блиско значајан.

Од постнаталних фактора РДС је показао и појединачну значајност и најзначајнији независни утицај на развој ИВХ, па са сваким степеном тежине РДС 1,8 пута расте ризик за развој ИВХ.

Од примењених терапијских мера највећу појединачну значајност је показао допамин, који се издвојио као најважнији независни фактор ризика за појаву ИВХ. Давање сурфактанта и прекомеран и/в унос су били појединачни фактори ризика за развој ИВХ.

Хемодинамски значајан ПДА је показао високу значајност као фактор ризика за развој ИВХ ($p=0,013$).

Од варијабли хз ПДА свака појединачно, дужина трајања шанта и начин затварања нису били значајни за развој ИВХ. Варијабле свака за себе уз ГС као показатељ незрелости, такође, нису били значајни за развој ИВХ. Када су удружени сви испитивани фактори ризика са варијаблама ПДА добили смо да су ПТМ и примена допамина важнији од дужине трајања шанта за развој ИВХ. Давање сурфактанта и допамина су значајнији фактори ризика од начина затварања ПДА. Незрелост, давање сурфактанта и допамина су високо значајни фактори ризика за ројаву ИВХ, при чему је примена допамина значајнија од незрелост и броја доза сурфактанта.

У даљем раду анализирали смо утицај хз ПДА на развој НЕК. Некротични ентероколитис је озбиљно обољење и појединачно најчешће гастроинтестинално обољење у неонатологији (291-293). Етиологија овог обољења још увек није јасно дефинисана. НЕК се карактерише некрозом зида црева која може да доведе до перфорације код трећине случајева (294).

Постоји тренд пораста инциденције НЕК из два разлога, како се наводи у литератури. Први разлог је повећан број порођаја прематуруса царским резом из терапијских индикација, а други је све веће преживљавање ове деце. (295,296). Инциденција НЕК варира не само међу земљама већ и међу Јединицама интензивних нега унутар једне земље. Национални институт за здравље деце и развој изнео је да је инциденција у Америци 4-20% (297,298). НЕК се јавља код 1-3 детета на 1000 живорођене деце. Генерално се НЕК јавља код 2-5% деце ВМПТМ и код 1-8% новорођене деце у неонаталним интензивним негама.

НЕК најчешће захвата терминални илеум, цекум и асцедентни колон (299). Пнеуматизација црева (присуство гаса у субмукози и субсерози зида црева) је најзначајнија карактеристика радиографског и лапаротомског налаза. Значајан елемент за развој НЕК су инфламаторни цитокини, интерлеукин 1,2,6, тумор некрозис фактор алфа и фактор активације тромбоцита. Ови маркери се могу користити у предвиђању тежине болести (300). Фактор активације тромбоцита (platelet activating factor –PAF) је проинфламаторни цитокин и његов ниво расте са почетком НЕК (301). Он може да објасни зашто је ентерални унос фактор ризика за НЕК, јер концентрација овог фактора расте у столици са почетком ентералног уноса.

Бројни потенцијални фактори ризика се доводе у везу са појавом НЕК, међутим, дефинитивна етиологија није позната. Могуће је да више фактора имају утицај. Од фактора ризика за развој НЕК у литератури се помињу следећи: прематуритет, ИУРР, абрупција плаценте, ПРПО, перинатална асфиксија, низак АС1, умбиликална катетеризација, хипоксија и шок, ПДА, хиперосмоларна храна, млечне формуле, брза ентерална исхрана, прекомерни унос течности, патогене бактерије, полицитемија, анемија, ТС, цијаногене срчане мане.

Најзначајнији фактор ризика за НЕК је мала ПТМ (302-305), јер се јавља код 5% деце ВМПТМ, а средња гестациона старост је око 29 недеља (306).

Подједнака је заступљеност оба пола код деце са НЕК.

Понављане апнее, РДС и МВ доприносе хипоксији у првим недељама живота. Хронична интраутерина хипоксија се одражава и на децу са ИУРР. Хипоксија је преципитирајући фактор за развој НЕК.

Мајчино млеко има протективни ефекат у односу на млечне формуле. Ризик за НЕК расте 6-10 пута код давања деци млечних формула и 3 пута код комбинације формуле и мајчиног млека у односу на исхрану само мајчиним млеком.

Одлагање ентералног уноса смањује инциденцију НЕК по неким студијама (307).

Анемија је удружена са повећаним ризиком за НЕК и нађено је да су трансфузије крви и крвних деривата окидачи за његову појаву (308), док други то нису показали у својим истраживањима (309). Око 80-90% НЕК је удружено са тромбоцитопенијом (310). Дехидрација је такође фактор ризика за НЕК (311). Хипервискозност смањује проток кроз мезентеричну артерију и преципитира НЕК. Хиперхидрација, такође, повећава ризик за НЕК (312).

Добро је познат утицај ПДА као један од узрока НЕК, што је потврђено у неколико проспективних студија (313-315). Лево-десни шант кроз ПДА смањује брзину протока кроз мезентеричну артерију (316). Интестинална мукоза је метаболички активна и захтева око 80% укупног интестиналног протока. Када се проток смањи долази до поремећаја у функционисању имуне баријере (317). Бројне студије су показале удруженост између ПДА и интолеранције хране код претерминске деце (318, 319). ПДА утиче на перфузију мезентеричне артерије код деце која нису храњена што је доказано у студијама ((320-322). У експериментима на мајмунима показано је да ПДА ограничава могућност претерминским бабунима да повећају постпрандијалну брзину протока кроз мезентеричну артерију (323). Ови аутори спекулишу да би немогућност да се постпрандијално повећа брзина протока кроз мезентеричну артерију, код постојања ПДА могло да допринесе настанку поремећаја у храњењу. У третману ПДА индометацин је у неким студијама навођен као фактор ризика за развој НЕК (185). Хируршка лигаура ПДА, такође, утиче на развој НЕК (236).

У нашем раду НЕК је развило 14 деце или 5,9%. Сва деца (100%) су имала хз ПДА. У овој групи смртност је била 42,9%. У групи деце без НЕК, хз ПДА је имало 79,8% деце. Ово је висок проценат па хз ПДА није показао појединачну значајност за појаву НЕК ($p=0,078$). У нашем раду НЕК је био високо статистички значајан за смртни исход ($p=0,045$).

Од пренаталних фактора ниједан није био значајан за развој НЕК.

Од неонаталних фактора ризика ГС и ПТМ су били појединачно значајни, али ГС је у удруженом утицају била најзначајнији фактор ризика за развој НЕК.

Од постнаталних фактора ризика издвојила се плућна хеморагија и појединачно и као најважнији фактор ризика за развој НЕК. Вероватно је у овој групи деце хипоксија и шок доприносећи фактор за развој НЕК.

Од примењених терапијских мера, МВ је била независни фактор и најзначајнији фактор код анализе удружених утицаја осталих фактора. Појединачну значајност за развој НЕК показало је и давање азот оксида.

Од варијабли ПДА дужина трајања шанта је показала значајност за развој НЕК, али не и начин затварања.

Можемо да закључимо да је у нашој студији инциденција НЕК била 5,9 %, да су трајање МВ и ГС независни фактори ризика за развој НЕК, а да је трајање дукталног шанта појединачно значајан фактор ризика. Начин затварања није показао значајност због малог броја деце са лигатуром ПДА.

У даљој анализи исхода лечења деце, са и без хз ПДА, анализирали смо РОП који се у неким студијама помиње као обољење које може да се доведе у везу са ПДА. Већина студија није доказала да је хз ПДА фактор ризика за развој РОП, што смо и ми потврдили.

РОП је најчешћи узрок слепила код деце (324,325). Код превремено рођене деце ретина је недовољно развијена (326). Степен развоја ретине је обрнуто пропорционалан гестационој старости деце (327,328). РОП је мултифакторијална болест која се најчешће јавља код деце ВМПТМ и веома болесне деце (329,330). Деценијама је постојало веровање да оксигено терапија повећава ризик за РОП код деце рођене пре термина (331). Међутим, РОП може да се јави чак и код брижљиво контролисане оксигено терапије (332).

Фактори ризика који се доводе у везу са појавом РОП су мала гестациона старост, мала порођајна телесна маса, број трансфузија (333), давање рекомбинантног хуманог еритропоетина у третману анемије (334). Други фактори ризика укључују сепсу, интарвентрикуларну хеморагију (335) и механичку вентилацију (336).

Инциденција РОП у нашем раду је износила 26,2%, што се уклапа са подацима из литературе. Ово је инциденција у интензивној нези код деце која су била на механичкој вентилацији и ВМПТМ и мале ГС.

Од 189 деце за које смо имали податке да ли имају или немају РОП, њих 49 или 26,2% је имало РОП који је захтевао третман (ласер). Од деце која су имала РОП, хз ПДА је имало 35 (71,4%), а у групи без РОП, хз ПДА је имало 110 деце (79,7%). Статистичком обрадом нашли смо да хз ПДА није значајан фактор за развој РОП, нити појединачно нити у анализи удружених утицаја више фактора.

Удружена анализа више утицаја је значајна код обољења које је мултифакторијално као што је РОП.

У анализи пренаталних фактора такође нисмо добила значајност, нити појединачну нити удружени утицај.

Од неонаталних испитиваних фактора ризика појединачан значајан утицај на РОП имају ПТМ и ГС, а ПТМ је и независан фактор ризика за појаву РОП.

Постнатални појединачни фактори ризика нису показали значајност за развој РОП (РДС, плућна хеморагија, сепса и пнеумоторакс).

Од примењених терапијских мера за развој РОП издвојили су се као појединачни фактори оксигено терапија, фото терапија, број трансфузија концентрованих еритроцита и блиско значајности број дана на механичкој вентилацији. Као независан фактор ризика издвојио се број трансфузија концентрованих еритроцита. У нашем претходном раду у коме смо анализирали децу хоспитализовану у Центру за неонатологију Клиничког центра Крагујевац нашли смо сличну значајност за ГС, ПТМ, МВ и број дана на оксигено терапији (337). У том раду независан фактор ризика била је ПТМ и оштећења централног нервног система. Број трансфузија деплазматисаних еритроцита је био појединачан фактор ризика за развој РОП. Ни у овој, као и у претходној студији нисмо добили да је ГС независан фактор ризика за развој РОП као што су показале друге студије (326,328,329,330). Могући разлог је што су наша деца била са нешто вишом ПТМ у односу на развијене земље света у којима се тешки облици РОП јављају код деце ПТМ <800 гр и ГС <26 гестационих недеља (338,339). Други могући разлог је што нисмо посебно анализирали децу са интраутериним застојем раста, већ су та деца анализирана заједно са децом рођеном пре термина, без интраутерине ретардације раста.

Оштећења мозга (ИВХ и ПВЛ) као независан фактор ризика за развој РОП у претходном раду није потврђен у овом раду. Од 36 деце која су имала ИВХ само 36,1% је имало и РОП. У групи деце без ИВХ, РОП је имало 23,8%. У односу на цистичну перивентрикуларну леукомалацију (ПВЛ), 41% деце је имало РОП, а код деце без ПВЛ 24,7% је имало РОП. Hungerford et al (340) су објавили да је 78% деце са тешком формом РОП имало и ИВХ. Сличне резултате је показао и Prociانوу (341). У претходном раду смо нашли да су деца са блажим обликом РОП имали чешће ИВХ, а са тешким обликом РОП чешће су имала ПВЛ. У овом раду су анализирана само деца са тешким обликом РОП. У анализи утицаја ИВХ и ПВЛ на РОП од великог значаја би била аутопсијска анализа умрле деце која у нашем раду није рађена и можда је то разлог што ПВЛ и ИВХ нису били значајни фактори ризика за развој РОП. Разлике у инциденцији ИВХ и ПВЛ од студије до студије указују на недостатак стандарда у броју ултразвучних прегледа, времену када се раде и дефинисању ових патолошких налаза, што је основа за упоређивање добијених резултата.

Студије о ризико факторима за појаву РОП узимају у обзир добро познате факторе као што су кисеонична терапија, мала ПТМ, мала ГС, број ТС и друге факторе. У односу на већ доказане факторе ризика за развој РОП многе студије укључују и факторе за које не знају јасне патогенетске механизме, као што су примена сурфактанта, еритропоеина, витамина Е, допамина, диуретика, дексаметазона и других. Неке студије указују и на потенцијалну генетску предиспозицију за развој РОП. Lois Smith је указао на смањен ниво IGF-1 након превременог порођаја и да би одржавање нивоа овог фактора интраутерино можда превенирало појаву РОП (342).

На крају смо у студији анализирали утицај хз ПДА на летални исход. У прошлој деценији затварање ПДА је био стандард у третману претерминске деце (1). Прво се покуша медикаментозна терапија, а када није успешна или постоје контраиндикације за њену примену, ПДА се хируршки затвара у већини случајева. Затварањем ПДА

превенира се морбидитет и морталитет деце са хз ПДА. Морбидитет укључује бронхоплумоналну дисплазију, интравентрикуларну хеморагију од 2-4 степена и некротични ентероколитис. Рандомизирани клиничке студије о корисности затварања ПДА рађене се у периоду када је као лек коришћен индометацин. За индометацин је познато да даје ране и касне штетне ефекте. У том периоду због наведених ефеката индометацина било је аутора који су препоручивали конзервативни третман ПДА.

У нашој студији нашли смо да је перзистирање хз ПДА удружено са повећаним морталитетом слично студији Ноогі и сарадника из 2009. године. Његови резултати су се односили на децу ГС 29 недеља и децу ВМПТМ, слично нашој испитиваној групи. Утицај хз ПДА на смртни исход има највећу значајност у првих 7 дана живота, а његов утицај опада са данима потнаталног живота.

Удруженост хз ПДА и леталног исхода остаје значајна и након укључивања показатеља незрелости (ГС) и осталих фактора: пол, АС1, реанимација, антенатални стероиди, давање ибупрофена, ИВХ, НЕК и сепса (значајност за хз ПДА $p=0,001$). У тој анализи од осталих фактора значајни су били ИВХ, давање ибупрофена, сепса и пол (преживљавање мушке деце је било мање).

У првих 14 дана као најзначајнији фактори ризика за смртни исход били су хз ПДА, ИВХ и давање ибупрофена. У том периоду такође су значајни и ГС, пол и сепса.

После 14 дана као најзначајнији фактори за смртни исход остају ибупрофен и хз ПДА, губе се сепса и ИВХ а остају значајни пол и АС1 (иницијално стање детета по рођењу).

То значи да у првих 14 дана најзначајнији фактори ризика за летални исход су незрелост организма детета, опсежна ИВХ, сепса и хз ПДА.

После 14. дана веће су шансе за преживљавање деце женског пола чије су иницијалне кондиције биле боље (АС1 већи) и одсуство хз ПДА или његово успешно затварање.

Разлог за повећан морталитет код деце са хз ПДА није тачно познат, али може бити део патофизиологије хз ПДА. Лево-десни шант утиче на плућну и системску циркулацију, на плућну повећањем, на системску смањењем перфузије. Повећан плућни проток доводи до едема плућа, продужава потребу за вентилаторном потпором, ремети развој алвеола и доприноси развоју БПД. Компромитовани системски проток и хипотензија могу утицати на ослобађање кисеоника у ткивима и поремећај функције органа. Из тих разлога интересантан је налаз да је најчешћи узрок смрти код хз ПДА инсуфицијенција више органа.

Можемо да закључимо да је значајно већи морталитет код деце ВМПТМ када ПДА остане отворен. ПДА није узрок повећаном морталитету, већ повећава могућност за повећани морталитет.

Контроверзе које се односе на мадикаментозно и/или хируршко затварање могу се разрешити кроз прецизно дизајниране, рандомизирани студије. Налаз повећаног

морталитета код пацијената са хз ПДА у нашој студији пружа додатне информације које могу бити од значаја за дизајн будућих проспективних клиничких студија.

Наша студија није била рандомизирана али даје значајне информације које се односе на компликације хз ПДА за клиничку употребу и будућа истраживања. Мада је документација употребљена у овој студији проспективно прикупљана и дијагностика и третман ПДА рађени по усвојеном протоколу за дијагнозу и третман, од стране Института за неонатологију, што је изложено у методологији, анализа је била ретроспективна. Оно што ову студију издваја од других је праћење трајања дукталног шанта, што је допринос за даља истраживања.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Инциденција хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* код деце са респираторним дистрес синдромом у нашој испитиваној групи износила је 81,7%.

2. Неонатални фактори ризика (пол, гестациона старост, порођајна телесна маса, Апгар скор у првој минути и реанимација на рођењу) нису значајни за развој хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* код деце са респираторним дистрес синдромом.

3. Испитивани пренатални фактори ризика нису показали појединачну значајност за развој хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* код деце са респираторним дистрес синдромом.

4. Респираторни дистрес синдром III, IV и V степена је био високо статистички значајан као независни фактор ризика за развој хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* и значајност се повећава са повећањем степена РДА за 1,8 пута.

5. Сепса је независан фактор ризика за појаву хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* код деце са РДС и њена појава повећава ризик за 2,2 пута.

6. Од примењених терапијских мера давање фуросемида и повећан венски унос течности су најзначајнији фактори ризика за развој хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus*.

7. За развој брохопулмоналне дисплазије најзначајнији фактор ризика је трајање механичке вентилације у данима, гестациона старост у недељама, као показатељ незрелости и на трећем месту, у градацији фактора, је трајање шанта кроз пролазни *ductus arteriosus*.

8. Хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus* је појединачно показао високу значајност као фактор ризика за развој интравентрикуларне хеморагије, а респираторни дистрес синдром је најзначајнији независни фактор ризика за ИВХ.

9. За развој некротичног ентероколитиса трајање механичке вентилације је независни фактор ризика, а трајање дукталног шанта је појединачно значајан фактор ризика.

10. Најзначајнији фактор ризика за развој ретинопатије прематуритета је број датих трансфузија концентрованих еритроцита, а пролазни *ductus arteriosus* није значајан фактор ризика.

10. У првих 14 дана најзначајнији фактори ризика за летални исход су незрелост организма детета, опсежна интравентрикуларна хеморагија, сепса и хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus*.

11. После 14. дана веће су шансе за преживљавање деце женског пола чије су иницијалне кондиције биле боље (АС1 већи) и одсуство хемодинамски значајног пролазног *ductus arteriosus* или његово успешно затварање.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12):1890–1900.
2. Fanaroff AA, Soll BJ, Wright LL et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147-8.
3. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics* 1993;91(3):540–545.
4. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of Spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117(4):1113–1121.
5. Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. *Pediatrics* 2009;124(2).
6. 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 (1):48–50.
7. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343(10):728–730.
8. Burnard ED. The cardiac murmur in relation to symptoms in the newborn. *Br Med J*, 1959; 1:134-138.
9. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med*, 1967; 276: 357-368.
10. Siassi B, Emmanouilides GE, Cleveland RJ, Hirose F. Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1969; 74:11-19.
11. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Eng J Med*, 1971; 284:1333-1340.
12. Kitterman JA, Edmunds JrLH, Gregory GA, Heymann MA, Tooley WH, Rudolph AM. Patent ductus arteriosus in premature infants. Incidence, relation to pulmonary disease and management. *N Eng J Med* 1972; 287: 473-477.
13. Finlay ER, Subhedar NV. Pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159:870-871.
14. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72.
15. Jones RW, Pickering D. Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1977;52:274-281.
16. Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980; 96:79-87.
17. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CI, Kruyer 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; 104:1345-1350.
18. 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.
 19. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 786-790.
 20. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 1980;112: 113-123.
 21. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr gastroenterol Nutr* 2005; 40: 184-188.
 22. Vanpee M, Ergander U, Herin P, Aperia A. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993;82:714-718.
 23. Dyckes FD, Lazzaria A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular hemorrhage: a prospective evaluation of etiopathogenesis. *Pediatrics* 1980; 66:42-49.
 24. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75: 183-186.
 25. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 396-393.
 26. Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. *Early Hum Dev* 2007;83:541-547.
 27. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984; 104: 915-920.
 28. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92:467-473.
 29. 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:F235-F239.
 30. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123:138-144.
 31. Rudolph AM, Heymann MA, Spitznas U. Hemodynamic considerations in the development of narrowing of the aorta. *Am J Cardiol* 1972;30:514-525.
 32. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873-1882.
 33. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999;45(1):19-29.

34. Fay FS, Cooke PH. Guinea pig ductus arteriosus. II. Irreversible closure after birth. *Am J Physiol* 1972;222:841-849.
35. Gittenberger-de Groot AC, Van Ertbruggen I, Moulaert AJMG, et al. The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. *J Pediatr* 1980;96:88-93.
36. Heymann MA, Rudolph AM. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev* 1975;55:62-78.
37. Clyman RI. Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis. *Semin Perinatol* 1980;4:115-124.
38. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus. *Semin Perinatol* 1980;4:109-113.
39. Clyman RI, Heymann MA. Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 1981;28:77-93.
40. Clyman RI. Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol* 1987;11:64-71.
41. Clyman RI. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In: Long W, ed. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:64-75.
42. Rudolph AM, Drorbraugh JE, Auld PAM, et al. Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1961;27:551-566.
43. McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM, et al. Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: Responses to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatr Res* 1972;6:231-238.
44. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med* 2005;353(19):2042-2055. Keck M, Resnik E, Linden B, et al. Oxygen increases ductus arteriosus smooth muscle cytosolic calcium via release of calcium from inositol triphosphate-sensitive stores. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(5):917-923.
45. Keck M, Resnik E, Linden B, et al. Oxygen increases ductus arteriosus smooth muscle cytosolic calcium via release of calcium from inositol triphosphate-sensitive stores. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288(5):917-923.
46. Weir EK, Obreztschikova M, Vargese A, Cabrera JA, Peterson DA, Hong Z. Mechanisms of oxygen sensing: a key to therapy of pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *Br J Pharmacol* 2008;155(3):300-307.
47. Thebaud B, Michelakis ED, Wu XC, et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation* 2004;110(11):1372-379.
48. Thebaud B, Wu XC, Kajimoto H, et al. Developmental absence of the O₂ sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O₂ constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008;63(2):176-181.
49. Coceani F, Kelsey L. Endothelin-1 release from lamb ductus arteriosus: relevance to postnatal closure of the vessel. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69(2):218-221.

50. 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(3):466–471.
51. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus *Nat, Med.* 2010;16(1): 75– 82.
52. Struthmann L, Hellwig N, Pircher J, et al. Prothrombotic effects of diclofenac on arteriolar platelet activation and thrombosis in vivo. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1727–1735.
53. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians—a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115(12):1634 –1642.
54. Sheffield MJ, Schmutz N, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements. *J Perinatol* 2009;29(1):39-43.
55. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong- Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006;47(9):763–768.
56. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996;128(4):470–478.
57. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343(10):728 – 730.
58. Bancalari E, Claire N, Gonzales A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Bio Neonate* 2005; 88: 192-201.
59. Rojas MA, Gonzales A, Banchalari E, Claire N, Poole C, Silva Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-610.
60. Robel-Tulling E, Knupher M, Vogtmann C. Cardiac adaptation in small for gestational age neonates after prenatal hemodynamic disturbances. *Early Hum Dev* 2003; 72: 123-129.
61. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S et all. Early hemodynamic consequence of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine grown restriction. *J Pediatr* 2007; 151:624-628.
62. Ibara S, Tokunaga M, Ikendue T et all. Histologic observation of the ductus arteriosus in premature infants with intrauterine grown retardation. *J Perinatol* 1994; 14: 411-416.
63. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rew* 2008;1: CDOOO503.
64. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C et all. Links beetwen early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2000;105: 320-324.
65. Abbasi S, Hirch D, Davis J et all. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243-1249.

66. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E et al. Risk factor for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr* 2007; 151:629-634.
67. Halliday HL, Patherson CC, Halahakoon CW. Behalf of European Multicenter Steroid Study Group. A multicenter randomized open study of early corticosteroid treatment (OSEET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesanide. *Pediatrics* 2001;197:232-240.
68. Doyle LW, Ehrenkrnz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a sistematic reviw. *Neonatology* 2010;98:217-224.
69. Hammerman C, Gkaser J, Kaplan M et al. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics* 1998;102:56.
70. Norton ME, Merrill J, Cooper BA et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602-1607.
71. Kesse J, Waleh M, Poole SD et al. Chronic in utero cyclooxygenase inhibition alters PGE2-regulated ductus arteriosus contractile pathways and prevent postnatal closure. *Pediatrics Res* 2009;66:155-161.
72. Soraisham AS, Dalgleish S, Singhal N. Antenatal indomethacin tocolysis is associated with an increased need for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Obstet Gynecol Can* 2010;32: 435-442.
73. del moral T, Gonzales-Quintero VH, Claire N et al. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J. Perinatol* 2007;27:154-157.
74. Katayama Y, Minami H, Enomoto M et al. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely preterm neonate. *J Perinat* 2010;31:21-24.
75. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al. A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359: 895-905.
76. Clyman RI, Roman C. The effect of caffeine on preterm sheep ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2007; 62: 167-169.
77. Schmidt B, Roberts RS, David P et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354: 2112-2121.
78. Trosidi J, Simmer K, Ramsay J et al. Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants receiving phototherapy: Does shielding the chest make a difference? A randomized controlled trial. *Acta Pediatr* 2006;95:1418-1423.
79. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus art in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308:743-748.
80. Brion LP, Soll RF. Diuretic for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cohrane Database Syst Rew* 2008; 1:CD001454.
81. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In vivo dilatation of the ductus arteriosus induced by furosemide in the rat. *pediatr Res* 2010;67: 173-176.
82. Andriessen P, Struis MC, Niemarkt H et al. Furosemid in preterm infants treated with indomethacin for patent ductus arteriosus. *Acta Pediatr* 2004;98: 797-803.

83. Lee BS, Byun SY, Chung ML et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. *Acta Paediatr* 2009; 98: 747-803.
84. Schreiber MD, Gin-Mestan K, Martes JD et al. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:2099-2107.
85. Askie LM, Ballard RA, Cutter G et al. Inhaled Nitric Oxide in preterm infants: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMC Paediatr* 2010; 10-15.
86. Mercier JC, Hummles H, Durmneyer X et al. Inhaled nitric oxide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomized controlled trial. *LANCET* 2010; 376:346-354.
87. Reese J, Veldman A, Shah L et al. Inadvertent relaxation of the duct art by pharmacologic agents that are commonly use in the neonatal period. *Semin Perinatol* 2010;34: 222-230.
88. Allen, Hugh D., Driscoll, David J., Shaddy, Robert E. et al. Patent Ductus Arteriosus and Aortopulmonary Window in Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, 7 th Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2008; 681-97.
89. Rudolph AM. Congenital Diseases of the Heart: Clinical-Physiologic Considerations in Diagnosis and Management. Chicago: Year Book Medical, 1974.
90. Rudolph AM, Mayer FE, Nadas AS, et al. Patent ductus arteriosus. A clinical and hemodynamic study of patients in the first year of life. *Pediatrics* 1958;22:892-904.
91. Lebowitz EA, Novick JS, Rudolph AM. Development of myocardial sympathetic innervation in the fetal lamb. *Pediatr Res* 1972;6:887-893.
92. Friedman WF. The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In: Friedman WF, Lesch M, Sonnenblick EH, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grune & Stratton, 1973:21-49.
93. Tsang RC, Light IJ, Sutherland JM, et al. Possible pathogenetic factors in neonatal hypocalcemia of prematurity. *J Paediatr* 1973;82:423-429.
94. Hoffman JIE, Buckberg GD. Regional myocardial ischemia-causes, prediction and prevention. *Vasc Surg* 1974;8:115-131.
95. Delivoria-Papadopoulos M, Roncevic NP, Oski FA. Postnatal changes in oxygen transport of term, premature, and sick infants: The role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin. *Pediatr Res* 1971;5:235-245.
96. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: Two dimensional echocardiography vs Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:561-564.
97. Silverman NH. Patent ductus arteriosus. In: Pediatric Echocardiography. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993:167-177.
98. Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PAW. Noninvasive detection of retrograde descending aortic flow in infants using continuous wave Doppler ultrasonography. *J Paediatr* 1980;97:394-400.
99. Smallhorn JF, Gow R, Olley PM, et al. Combined noninvasive assessment of the patent ductus arteriosus in the preterm infant before and after indomethacin treatment. *Am J Cardiol* 1984;54:1300-1304.

100. Liao PK, Su WJ, Hung JS. Doppler echocardiographic flow characteristics of isolated patent ductus arteriosus: Better delineation by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1285-1291.
101. Houston AB, Lim MK, Doig WB, et al. Doppler flow characteristics in the assessment of pulmonary artery pressure in ductus arteriosus. *Br Heart J* 1989;62:284-290.
102. Danilowicz D, Rudolph AM, Hoffman JIE. Delayed closure of ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 1966;37:74-78.
103. Fyhrquist F, Tikkanen I, Totterman KJ, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in health and disease. *Eur Heart J* 1987;8(suppl B):117-122.
104. Holmstrom H, Omland T. Natriuretic peptides as markers of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(1):79-80.
105. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(1):75-77.
106. Yoshibayashi M, Kamiya T, Saito Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: Marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995;133(2):207-209.
107. da Graca RL, Hassinger DC, Flynn PA, et al. Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* 2006;117:2183-2189.
108. Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, et al. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005;25:709-713.
109. Eerola A, Jokinen E, Boldt T, et al. The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function: A prospective study using two- and three-dimensional echocardiography and measurements of serum natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1060-1066.
110. McGrath RL, McGuinness GA, Way GL, et al. The silent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;93:110-113.
111. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, et al. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975;86:120-126.
112. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, et al. Cardiovascular effects of a patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 1987;111:579-587.
113. Martin CG, Snider AR, Katz SM, et al. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982;101:587-593.
114. Gleason CA, Clyman RI, Heymann MA, et al. Indomethacin and patent ductus arteriosus: Effects on renal function in preterm lambs. *Am J Physiol* 1988;254:38-44.
115. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, et al. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2003; 45: 255-262.
116. De Felice C, Bechelli S, Tonni G, Hansmann G. Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants. *Neonatology* 2009;98(1):18 –22.

117. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007;150(3):216–219.
118. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1333–1346.
119. 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.
120. Delivoria-Papadopoulos M, Roncevic NP, Oski FA. Postnatal changes in oxygen transport of term, premature, and sick infants: The role of red cell 2,3-diphosphoglycerate and adult hemoglobin. *Pediatr Res* 1971;5:235-245.
121. Hesham A.H., Nehad N, Abd Elazeez S, Islam N. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Do We Have the Right Answers? *BioMed Research International* 2013, Article ID 676192, 15 pages.
122. Kluckow M and Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *Journal of Pediatrics*. 2000;137: 68–72.
123. Dollberg S, Lusky A, and Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40:184–188.
124. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory hypotension in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? *Journal of Perinatology* 2007; 27:353–358.
125. Vanpee M, Ergander U, Herin P, and Aperia A. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatrica* 1993 ; 82: 714–718.
126. Evans N and Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75:183–186.
127. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Arche LNJ, Evans DH, and Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1990: 32: 386–393.
128. Brooks MJ, Travadi JM, Patole SK, Doherty DA and Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Archives of Disease in Childhood* 2005; 90:235–239.
129. Laughon MM, Simmons MA and Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 16:146–151.
130. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, and Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics International* 2003;45: 255–262.
131. Shimada S, Kasai T, Konishi M and 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. *Journal of Pediatrics* 1994;125:270–277.
132. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW and McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Archives of Disease in Childhood* 1990;65:1067–1071.

133. Achanti B, Yeh TF and Pildes RS. Indomethacin therapy in infants with advanced postnatal age and patent ductus arteriosus. *Clinical and Investigative Medicine* 1986; 9: 250–253.
134. Yang CZ and Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World Journal of Pediatrics* 2008; 4: 91–96.
135. Kaempf JW, Huston R, Wu Y et al. Permissive tolerance of the patent ductus arteriosus may increase the risk of Chronic Lung Disease. *Research and Reports in Neonatology* 2013; 3: 5–10.
136. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, and Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *American Journal of Perinatology* 2008; 25: 661–666.
137. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C and Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117:1113–1121.
138. Reller MD, Rice MJ and McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *Journal of Pediatrics*. 1993;122:59–62.
139. Dudell GG and Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *Journal of Pediatrics* 1984; 104: 915–920.
140. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I and Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *Journal of Pediatrics* 1981; 98: 443–448.
141. Ment LR, Vohr B, Allan W et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000; 105: 485–491.
142. Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344:1966–1972.
143. Rheinlaender C, Helfenstein D, Pees C et al. Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus. *Early Human Development* 2010;86: 87–92.
144. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D and Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 1999;135: 733–738.
145. Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL and Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 1990;116: 965–970.
146. Sehgal A, Ramsden CA, and McNamara PJ. Indomethacin impairs coronary perfusion in infants with hemodynamically significant ductus arteriosus. *Neonatology* 2012; 101:20–27.
147. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P and Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatric Research* 2000; 47: 36–42.

148. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M and Philips III JB. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2009, vol. 154, no. 6, pp. 873–876.
149. Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Shaul PW, and Clyman RI. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatric Research* 2008, vol. 63, no. 3, pp. 299–302.
150. Tacy TA. Abnormalities of the ductus arteriosus and pulmonary arteries. In: Lai WL, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. West Sussex, United Kingdom: Wiley-Blackwell 2009:283–296.
151. 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 Ed* 2005;90(5):419–422.
152. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(6):407–412.
153. Holmstrom H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001;90(2):184–191.
154. Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L’Ecuyer T. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol* 2005;25(11):709–713.
155. 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
156. Choi BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(3).
157. Attridge JT, Kaufman DA, Lim DS. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94(3):F178–F182.
158. Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants 28 weeks. *Pediatr Res* 2008;64(3):286–290.
159. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(4):F257–F260.
160. Czernik C, Metze B, Muller C and Buhner C. Urinary NTproBNP and ductal closure in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2013, vol. 33, no. 3, pp. 212–217.
161. Evans NJ and Archer LN, Doppler assessment of pulmonary artery pressure during recovery from hyaline membrane disease. *Archives of Disease in Childhood* 1991 vol. 66, no. 7, pp. 802–804.
162. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, and Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *Journal of Pediatrics* 1978, vol. 93, no. 4, pp. 647–651.

163. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, and Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *The New England Journal of Medicine* 1982, vol. 306, no. 9, pp. 506–510.
164. Cotts T. Escalating dose indomethacin for prophylactic closure of patent ductus arteriosus does not improve closure rates and is associated with increased complications. *Journal of Pediatrics* 2009, vol. 154, no. 1, p. 153.
165. Brandstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN et al. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1988. vol. 82, no. 4, pp. 533–542,
166. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB et al. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty-four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *Journal of Pediatrics* 1996, vol. 128, no. 5, pp. 631–637.
167. Narayanan M, Cooper B, Weiss H and Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *Journal of Pediatrics* 2000, vol. 136, no. 3, pp. 330–337.
168. Couser RJ, Hoekstra RE, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK and Connett JE. Neurodevelopmental followup at 36 months' corrected age of preterm infants treated with prophylactic indomethacin. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000, vol. 154, no. 6, pp. 598–602.
169. Fowlie PW, Davis PG and McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, vol. 7, Article ID CD000
170. Ohlsson A and Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, no. 7, p. CD004213.
171. Cooke L, Steer P and Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, no. 2, Article ID CD003745.
172. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J and Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics* 2001, vol. 138, no. 2, pp. 205–211.
173. Aranda JV, Clyman R, Cox B et al. A randomized, doubleblind, placebo- controlled trial on intravenous ibuprofen lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth weight infants. *American Journal of Perinatology* 2009, vol. 26, no. 3, pp. 235–245.
174. Gersony W. M, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS and Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *Journal of Pediatrics* 1983, vol. 102, no. 6, pp. 895–906.
175. De Buyst J, Rakza T, Pennaforte T, Johansson AB and Storme L. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 2012, vol. 161, no. 3, pp. 404–408.

176. Bell EF and. Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, no. 1, Article ID CD000503.
177. Brion LP and Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, no. 3, Article ID CD001148.
178. Lee BS, Byun SY, Chung ML et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. *Neonatology* 2010, vol. 98, no. 2, pp. 191–199.
179. VanOvermeire B and Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus Arteriosus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005, vol. 10, no. 2, pp. 177–184.
180. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH and Maheshwari A. Patent ductus arteriosus in premature neonates. *Drugs* 2012, vol. 72, no. 7, pp. 907–916.
181. Weesner KM, Dillard RG, Boyle RJ and. Block SM. Prophylactic treatment of asymptomatic patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *Southern Medical Journal* 1987, vol. 80, no. 6, pp. 706–708.
182. Hammerman C, Strates E, Komar K and Bui K. Failure of prophylactic indomethacin to improve the outcome of the very low birth weight infant. *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 1987, vol. 10, no. 6, pp. 393–404.
183. Keller RL and. Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2003, vol. 112, no. 3, pp. 583–587.
184. Herrera C, Holberton J and Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, no. 2, Article ID CD003480.
185. Sperandio M, Beedgen B, Feneberg R et al., Effectiveness and side effects of an escalating, stepwise approach to indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants below 33 weeks of gestation. *Pediatrics* 2005, vol. 116, no. 6, pp. 1361–1366.
186. Jegatheesan P, Ianus V, Buchh B et al. Increased indomethacin dosing for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2008, vol. 153, no. 2, pp. 183–189.
187. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR and. Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *Journal of Pediatric Surgery* 2003, vol. 38, no. 3, pp. 492–496.
188. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. *Paediatric Drugs* 2013, vol. 15, no. 5, pp. 363–376.
189. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M and Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 1997, vol. 131, no. 4, pp. 549–554.

190. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ and Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biology of the Neonate* 1999, vol. 76, no. 4, pp. 242–252.
191. Chemtob S, Laudignon N, Beharry K et al. Effects of prostaglandins and indomethacin on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of conscious newborn piglets. *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 1990, vol. 14, no. 1, pp. 1–14.
192. Chemtob S, Roy MS, Abran D, Fernandez H and Varma DR. Prevention of postasphyxial increase in lipid peroxides and retinal function deterioration in the newborn pig by inhibition of cyclooxygenase activity and free radical generation. *Pediatric Research* 1993, vol. 33, no. 4, pp. 336–340.
193. Kushnir A and Pinheiro JMB. Comparison of renal effects of ibuprofen versus indomethacin during treatment of patent ductus arteriosus in contiguous historical cohorts. *BMC Clinical Pharmacology* 2011, vol. 11, article 8.
194. Richards J, Johnson A, Fox G and Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. *Pediatrics* 2009, vol. 124, no. 2, pp. e287–e293.
195. van der Lugt NM, Lopriore E, Bokenkamp R, Smits - Wintjens VE, Steggerda SJ and Walther FJ. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *European Journal of pediatrics* 2012, vol. 171, no. 11, pp. 1673-1677.
196. C. Hammerman, A. Bin-Nun and M. Kaplan, Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew, *Seminar in Perinatology*, vol. 36, no. 2, pp. 130-138, 2012.
197. Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatrica* 1997, vol. 86, no. 3, pp. 289-293.
198. Desfrere L, Zohar S, Morville P et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005, vol. 30, no. 2, pp. 121–132.
199. Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N and Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 2011 vol. 158, no. 4, pp. 549.e1–554.e1.
200. Erdeve O, Yurttutan S, Altug N et al. Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomized controlled trial in extremely low birth weight infants. *Archives of Disease in Childhood* 2012, vol. 97, no. 4, pp. F279–F283.
201. Neumann R, Schulzke SM and Uhrer CB. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2012, vol. 102, no. 1, pp. 9 – 15.
202. Peng S and Duggan A. Gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opinion on Drug Safety* 2005, vol. 4, no. 2, pp. 157–169.
203. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O and Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very low- birth weight infants. *Acta Paediatrica*, 2004, vol. 93, no. 7, pp. 999–1001.

204. Gournay V, Roze JC, Kuster A et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2004, vol. 364, no. 9449, pp. 1939–1944.
205. Dani C, Bertini G, Pezzati M et al. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics* 2005, vol. 115, no. 6, pp. 1529–1535.
206. Diot C, Kibleur Y and Desfrere L. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus. *Early Human Development* 2010, vol. 86, no. 5, pp. 315–317.
207. Ambat MTC, Ostrea Jr. EM and Aranda JV. Effect of ibuprofen L-lysinate on bilirubin binding to albumin as measured by saturation index and horseradish peroxidase assays. *Journal of Perinatology* 2008, vol. 28, no. 4, pp. 287–290.
208. Thibaut C, Hazard A, Huon C and Desfrere L. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding during the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infant. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2011, vol. 24, supplement 3, pp. 7–9.
209. Desfrere L, Thibaut C, Kibleur Y, Barbier A, Bordarier C and Moriette G. Unbound Bilirubin does not increase during ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Journal of Pediatrics* 2012, vol. 160, no. 2, pp. 258.e1–264.e1.
210. Mosca F, Bray M, Stucchi I and Fumagalli M. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *The Lancet* 2002, vol. 360, no. 9338, pp. 1023–1024.
211. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood* 2013, vol. 98, no. 1, p. F94.
212. Keady S and Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus. *Intensive and Critical Care Nursing* 2005, vol. 21, no. 1, pp. 56–58.
213. Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC and Lau GYP. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. *Journal of Pediatric Surgery* 1993, vol. 28, no. 9, pp. 1137–1139.
214. Kulmacz RJ and Wang LH. Comparison of hydroperoxide initiator requirements for the cyclooxygenase activities of prostaglandin H synthase -1 and -2. *The Journal of Biological Chemistry* 1995, vol. 270, no. 41, pp. 24019–24023.
215. Green K, Drvota V, and Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vitro prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins* 1989, vol. 37, no. 3, pp. 311–315.
216. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M and Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics* 2011, vol. 128, no. 6, pp. e1618–e1621.
217. Ozdemir OM, Dogan M, Kucuktasci K, Ergin H and Sahin O. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatric Cardiology*. In press.
218. Yurttutan S, Oncel MY, Arayici S et al. A different first choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2013, vol. 26, no. 8, pp. 825–827.

219. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood* 2013, vol. 98, no. 1, p. F94.
220. 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, vol. 103, no. 3, pp. 166–169.
221. Tekgunduz KS, Ceviz N, Demirelli Y et al. Intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus in premature infants a lower dose is also effective. *Neonatology* 2013, vol. 104, no. 1, pp. 6–7, Concerning the article by Oncel MY et al: Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2013, vol. 103, pp. 166–169.
222. Powell ML. Patent ductus arteriosus in premature infants. *The Medical Journal of Australia* 1963, vol. 2, pp. 58–60.
223. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KRT and Marr CC. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative V pharmacologic treatment. *Journal of Pediatric Surgery* 1987, vol. 22, no. 12, pp. 1171–1174.
224. Satur CRM, Walker DR and Dickinson DF. Day case ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants: a 10 year review. *Archives of Disease in Childhood* 1991, vol. 66, no. 4, pp. 477–480.
225. Pokharel R, Hisano K, Yasufuku M et al. Ligation of medically refracted patent ductus arteriosus (PDA) in an extremely low body weight premature infant. *Surgery Today* 1998, vol. 28, no. 12, pp. 1290–1294.
226. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006, vol. 132, no. 3, pp. 672–674.
227. Burke RP, Jacobs JP, Cheng W, Trento A and Fontana GP. Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus in low birth weight neonates and infants. *Pediatrics* 1999, vol. 104, no. 2, part 1, pp. 227–230.
228. Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ and Cot'e JJ. Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birth-weight infants. *Archives of Otolaryngology* 2008, vol. 134, no. 1, pp. 28–33.
229. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH and Kouretas PC. Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? *Laryngoscope* 2009, vol. 119, no. 8, pp. 1606–1609.
230. Mandhan P, Brown S, Kukkady A and Samarakkody U. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenital Heart Disease* 2009, vol. 4, no. 1, pp. 34–37.
231. Spanos WC, Brookes JT, Smith MC, Burkhart HM, Bell EF and Smith RJH. Unilateral vocal fold paralysis in premature infants after ligation of patent ductus arteriosus: vascular clip versus suture ligation. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 2009, vol. 118, no. 10, pp. 750–753.
232. Hsu KH, Chiang MC, Lienet R et al. Diaphragmatic paralysis among very low birth weight infants following ligation for patent ductus arteriosus. *European Journal of Pediatrics* 2012, vol. 171, no. 11, pp. 1639–1644.

233. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI and Frantz III ID. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics* 2009, vol. 123, no. 2, pp. 674–681.
234. Malviya M, Ohlsson A and Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, no. 3, Article ID CD003951.
235. Sehgal A, Francis JV, James A and McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and post-operative hemodynamic instability: case report and frame work for enhanced neonatal care. *Indian Journal of Pediatrics* 2010, vol. 77, no. 8, pp. 905–907.
236. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, Van Arsdell G and McNamara PJ. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *Journal of Perinatology* 2008, vol. 28, no. 12, pp. 803–810.
237. Roclawski M, Sabiniewicz R, Potaz P et al. Scoliosis in patients with aortic coarctation and patent ductus arteriosus: does standard posterolateral thoracotomy play a role in the development of the lateral curve of the spine? *Pediatric Cardiology* 2009, vol. 30, no. 7, pp. 941–945.
238. 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. *The New England Journal of Medicine* 1989, vol. 320, no. 23, pp. 1511–1516.
239. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L and Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *Journal of Pediatrics* 2007, vol. 150, no. 3, pp. 229.e1–234.e1.
240. Chorne N, Leonard C, Piecuch R and Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007, vol. 119, no. 6, pp. 1165–1174.
241. Heuchan AM, Hunter L and Young D. Outcomes following the surgical ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants in Scotland. *Archives of Disease in Childhood* 2012, vol. 97, no. 1, pp. F39–F44.
242. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 2012, vol. 161, no. 6, pp. 1065–1072.
243. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics*. 2007;119(6):1165–1174.
244. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol*. 2003; 20:313–320.
245. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154:873–876.
246. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, et al. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007; 119:1165–1174.

247. Waleh N, McCurmin DC, Yoder BA, et al. Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res* 2010 (Epub ahead of print).
248. Therrien J, Connelly MS, Webb GD. Patent ductus arteriosus. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999;1(4):341-346.
249. Ekici F, Atasay B, Gunlemez A, et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6(1): 28-33.
250. Nizaral Z, Marques T, Costa C Barroso R and Cunha M. Patent Ductus Arteriosus: Perinatal Risk Factors. *J Neonatal Biol* 2012, 1:3, 1-4.
251. Medical Research International Society for Assisted Reproductive Technology (SART). In vitro fertilization embryo transfer (IVF-ET) in the United States. The American Fertility Society. *Fertil Steril* 1992; **57**: 15-24.
252. Bolajoko O. Olusanya. Perinatal outcome of multiple births in southwest Nigeria. *J Health Popul Nutr* 2011;29(6):639-47.
253. Shinwell ES, Blickstein I, Lusky A, Reichman B. Excess risk of mortality in very low birth weight triplets: a national, population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(1):36-40.
254. Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, Tourneux P, Vandreborght M, Storme L. Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus: effects of dopamine. *J Pediatr* 2008;153:79-794.
255. Kinsella J, Greenough A, Abman SA. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367(9520):1421-1431.
256. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4)219-226.
257. Choi CW, Beyong K, Joung KE, Lee JE, Lee YK, Kim HS, et al. Decreased expression of transforming growth factor-beta1 in bronchoalveolar lavage cells of preterm infants with maternal chorioamnionitis. *J Korean Med Sci* 2008;23(4):609-615.
258. Ramanathan V. Infection and preterm palsy. *J Paediatr Child Health* 2001;36(4):293-296.
259. Cerny L, Torda JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung* 2008;186(2):75-89.
260. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30(4)219-226.
261. Sola A, Saldeno. Falvareto V. Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed and what can we do? *J Perinatol* 2008; 28(Suppl 1):S28-S34.
262. Ratner V, Slinko S, Utkina-Sosunova I, Starkov A, Polin RA, Ten VS. Hypoxic stress exacerbates hyperoxia-induced lung injury in a neonatal mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2009;95:299-305.
263. Cerny L, Torda JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung* 2008;186(2):75-89.
264. Bancalari E, del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biol Neonate* 2001;80(Suppl 1):7-13.

265. Kathleen M, Deakinis MHA. Bronchopulmonary dysplasia. *Respiratory Care* 2009;54:1252-1262.
266. McCurnin D, Seidner S, Chang LZ, Waleh N, Ikegami M, Peterschack J, Yoder B et al. Ibuprofen –induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 121: 945-956.
267. Praveen Ballabh. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res* 2010 January; 67(1):1–8.
268. Guyer B, Hoyert DL, Martin JA, Ventura SJ, MacDorman MF, Strobino DM. Annual summary of vital statistics 1998. *Pediatrics* 1999;104:1229–1246.
269. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network 1995–97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F86–F90.
270. Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics* 1989;84:797–801.
271. Jain NJ, Kruse LK, Demissie K, Khandelwal M. Impact of mode of delivery on neonatal complications:trends between 1997 and 2005. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:491–500.
272. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997–1003.
273. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol* 2001;6:135–146.
274. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe JJ. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F37–F41.
275. Pinto-Martin JA, Whitaker AH, Feldman JF, Van Rossem R, Paneth N. Relation of cranial ultrasound abnormalities in low-birth weight infants to motor or cognitive performance at ages 2, 6, and 9 years. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:826–833.
276. Antoniuk S, da Silva RV. Periventricular and intraventricular hemorrhage in the premature infants. *Rev Neurol* 2000;31:238–243.
277. Kenny JD, Garcia-Prats JA, Hilliard JL, Corbet AJ, Rudolph AJ. Hypercarbia at birth: a possible role in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1978;62:465– 467.
278. DiSalvo D. The Developmental Epidemiology Network Investigators. The correlation between placental pathology and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Pediatr Res* 1998;43:15–19.
279. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant--current concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989;25:3–11.
280. Tsuji M, duPlessis A, Taylor G, Crocker R, Volpe JJ. Near infrared spectroscopy detects cerebral ischemia during hypotension in piglets. *Pediatr Res* 1998;44:591–595.

281. Perlman JM, McMennamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med* 1983;309:204–209.
282. Perlman JM, Goodman S, Kreusser KL, Volpe JJ. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985;312:1353–1357.
283. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:601–614.
284. Mullaart RA, Hopman JC, Rotteveel JJ, Daniels O, Stoelinga GB, De Haan AF. Cerebral blood flow fluctuation in neonatal respiratory distress and periventricular haemorrhage. *Early Hum Dev* 1994;37:179–185.
285. Coughtrey H, Rennie JM, Evans DH. Variability in cerebral blood flow velocity: observations over one minute in preterm babies. *Early Hum Dev* 1997;47:63–70.
286. Miall-Allen VM, de Vries LS, Whitelaw AG. Mean arterial blood pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987;62:1068–1069.
287. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1989;19:103–110.
288. Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Ray JD, Pourcyrous M, Magill HL, Runyan W 3rd, Somes GW, Clark FC. Mean arterial blood pressure changes in premature infants and those at risk for intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990; 117:607–614.
289. Zaramella P, Freato F, Quaresima V, Ferrari M, Bartocci M, Rubino M et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus reduces the cerebral tissue oxygenation index in preterm infants: a near-infrared spectroscopy and Doppler study. *Pediatr Int* 2006;48: 305-12.
290. Vanderhaeg J, De Smet D, Meyns B, Van De Velde M, Van Hhffei S, Naulaers G. Surgical closure of the patent ductus arteriosus and its effect on the cerebral tissue oxygenation. *Acta Paediatrica* 2008; 97: 1640-1644.
291. Grosfeld JL. "Jejunioilial atresia and stenosis," in *Paediatric Surgery*, p. 838, Chicago, Ill, USA, 4th edition, 1986.6 ISBN Gastroenterology.
292. Martin LWand Zerella JT. Jejunioilial atresia: a proposed classification. *Journal of Pediatric Surgery* 1967, vol. 11, p. 1149.
293. McIntosh N, Helms P, Rosalind S, and S. Logan, *Textbook of Paediatrics*, Churchill Livingstone, London, UK, 7th edition, 2008.
294. Kafetzis DA, Skevaki C and Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an Overview. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003, vol. 16, no. 4, pp. 349–355.
295. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica* 1994, Supplement, vol. 83, no. 396, pp. 2–7.
296. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ and Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *American Journal of Public Health* 1997, vol. 87, no. 12, pp. 2026–2031.

297. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Philips JB and Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. *Journal of Pediatrics* 1991, vol. 119, no. 4, pp. 630–638.
298. Rennie J, *Roberton's Textbook of Neonatology*, Elsevier, Beijing, China, 4th edition, 2005.
299. Santulli TV, Schullinger JN and Heird WC. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*, vol. 55, no. 3, pp. 376–387, 1975.
300. Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA and Holmes SJK. Plasma interleukin-6 and tumour necrosis factor levels as predictors of disease severity and outcome in necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 1994, vol. 29, no. 6, pp.798–800.
301. MacKendrick W, Hill N, Hsueh W and Caplan M. Increase in plasma platelet-activating factor levels in enterally fed preterm infants. *Biology of the Neonate* 1993, vol. 64, no.2-3, pp. 89–95.
302. Holzman IR and Brown DR. Necrotizing enterocolitis: a complication of prematurity. *Seminars in Perinatology* 1986, vol. 10, no. 3, pp. 208–216.
303. Clark DA and Miller MJS. What causes neonatal necrotising enterocolitis and how can it be prevented? Current topics, in *Neonatology* 1, pp. 160–176, WB Saunders, London, UK, 1996.
304. Yu VYH, Joseph R and Bajuk B. Perinatal risk factors for necrotizing enterocolitis. *Archives of Disease in Childhood* 1984, vol. 59, no. 5, pp. 430–434.
305. Bajraktarevic A, Djulepa AD, Boloban H, et al. Low birth weight is the most important risk factor for developing necrotizing enterocolitis in Bosnia. *Early Human Development*, vol. 86, p. S71.
306. Beeby PJ and Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Archives of Disease in Childhood* 1992, vol. 67, no. 4, pp. 432–435.
307. Lucas A and Cole T J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *The Lancet* 1990, vol. 336, no. 8730-8731, pp. 1519–1523.
308. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G and Gamma La EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *Journal of Pediatrics* 2011, vol. 158, no. 3, pp. 403–409.
309. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *Journal of Pediatrics* 2010, vol. 157, no. 6, pp. 972.e3–978.e3.
310. Burrows RF and Kelton JG. Perinatal thrombocytopenia. *Clinics in Perinatology* 1995, vol. 22, no. 3, pp. 779–801.
311. Saxena R, Kannan M and Choudhry VP. Neonatal thrombosis. *Indian Journal of Pediatrics* 2003, vol. 70, no. 11, pp. 903–907.
312. Bell EF and Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm Infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, no. 1, Article ID CD000503.

313. Madan J, Fiascone J, Balasubramanian V, Griffith J and Hagadorn JI. Predictors of ductal closure and intestinal complications in very low birth weight infants treated with indomethacin. *Neonatology* 2008, vol. 94, no. 1, pp. 45–51.
314. Hamrick SEG and Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010., vol. 125, no. 5, pp. 1020–1030.
315. Meyers RL, Alpan G, Lin E and Clyman RI. Patent ductus arteriosus, indomethacin, and intestinal distension: effects on intestinal blood flow and oxygen consumption. *Pediatric Research* 1991, vol. 29, no. 6, pp. 569–574.
316. O'Donovan D, Baetiong A, Adams K et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Perinatology* 2003, vol. 23, no. 4, pp. 286–290.
317. Nowicki PT, Miller CE and Edwards RC. Effects of hypoxia and ischemia on autoregulation in postnatal Intestine. *American Journal of Physiology* 1991, vol. 261, no. 1, pp. G152–G157.
318. Modi BP, Langer M, Ching YA et al. Improved survival in a multidisciplinary short bowel syndrome program. *Journal of Pediatric Surgery* 2008, vol. 43, no. 1, pp. 20–24.
319. Kafetzis DA, Skevaki C and Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2003, vol. 16, no. 4, pp. 349–355.
320. Schmid O and Quaiser K. Uer eine besondere schwere verlaufende Form von Enteritis beim saugling. *Oesterr Z Kinderh* 1953, vol. 8, p. 114.
321. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica* 1994, Supplement, vol. 83, no. 396, pp. 2–7.
322. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ and Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *American Journal of Public Health* 1997, vol. 87, no. 12, pp. 2026–2031.
323. McCurnir D, Clisman R. Effect of patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons. *Pediatrics* 2008; 122:1262-1267.
324. Silverman WA, editor. *Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable*. New York: Grune & Stratton Inc.; 1980.
325. Gibson DL, Sheps SB, Uh SH, Schechter MT, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity-induced blindness: birth weight specific survival and the new epidemic. *Pediatrics* 1990; 86:405-12.
326. Fleck WB, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev* 2008; 84:83-8.
327. Oros A. *Retinopathy of prematurity*. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003.
328. Schultz GS, Grant MB. Neovascular growth factors. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt 2):170-80.
329. Drazdienė N, Bagdonienė R, Sirtautienė R, Vezbergienė N, Sliesoraitienė V, Sliesoraitytė L. Multifactorial risk environment for retinopathy of prematurity. *Acta Medica Lituanica* 2006; 13:141-6.

330. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10:449-53.
331. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, Stern L, Stahlman M, Odell G, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977; 60:655-68.
332. Flynn JT, Bancalari E, Snyder ES, Goldberg RN, Feuer W, Cassady J, et al. A cohort study of transcutaneous oxygen tension and the incidence and severity of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 1992; 326:1050-4.
333. Brooks ES, Marcus MD, Gillis D, Pirie E, Johnson HM, Bhatia J. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1):514-8.
334. Suk KK, Dunbar AJ, Lui A, Daher SN, Leng KC, Leng KJ, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model. *J AAPOS* 2008; 12:233-8.
335. Watts P, Adams WG, Thomas MR, Bunce C. Intraventricular haemorrhage and stage 3 retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:596-9.
336. Tae-im K, Joonhong S, Pi Soo-young P, Young Hee J. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18:130-4.
337. Knežević S, Stojanović N, Oros A, Savić D, Simović A, Knežević J. Analysis of risk factors in the development of retinopathy of prematurity 2011 139 7-8 433-438
338. Fielder RA, Gilbert C, Quinn G. Can ROP blindness be eliminated? *Biol Neonate* 2005; 88:92-7.
339. Jalali S, Anand R, Kumar H, Dogra MR, Azad R, Gopal L. Programme planning and screening strategy in retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51:89-97.
340. Hungerford J, Stewart A, Hope P. Ocular sequelae of preterm birth and their relation to ultrasound evidence of cerebral damage. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(6):463-8.
340. Procianoy R, Garcia-Prats J, Hittner H, Adams J, Rudolph A. An association between retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:473-7.
341. Smith LE. IGF-1 and retinopathy of prematurity in the preterm infant. *Biol Neonate* 2005; 88:237-44.

СКРАЋЕНИЦЕ

ГС- гестациона стаарост

ПТМ-порођајна телесна маса

ВМПТМ-веома мала порођајна телесна мааса

ЕМПТМ-екстремно мала порођајна телесна маса

Хз ПДА-хемодинамски значајан пролазни дуктус артериозус

ПДА –пролазни дуктус артериозус

ДА- дуктус артериозус

АС1-Аргаг скор у првој минути

ИВФ –ин витро фертилизација

ИУРР-интраутерина ретардација раста

ПРПО-превремена руптура плодових овојака

ЦР-царски рез

ТНФ-тумор некрозис фактор

РДС-респираторни дистрес синдром

МВ- механичка вентилација

О₂-кисеонична терапија

БПД-бронхопулмонална дисплазија

НЕК-некротични енетероколитис

ИВХ-интравентрикуларна хеморагија

ПВЛ –перивентрикуларна леукомалација

ЦПВЛ-цистична перивентрикуларна леукомалација

РОП- ретинопатија прематуритета

FiO₂-фракција удахнутог кисеоника

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

Редни број- РБ

Индентификациони број-ИБР

Тип документације-ТД

Монографска публикација

Тип записа-ТЗ

Текстуални штампани материјал

Врста рада-ВР

Докторска дисертација

Аутор- АУ

Др Сања Кнежевић

Ментор-МН

Проф др Јован Кошутић

Наслов рада-НР

Анализа фактора који утичу на исходе
лечења превремено рођене деце са
пролазним дуктус артериозусом

Језик публикације-ЈП

Српски (ћирилица)

Језик извода-ЈИ

Српски/Енглески

Земља публиковањљ-ЗП

Србија

Уже географско подручје-УГП

Шумадија

Година-ГО

2014.

Издавач-ИЗ

Ауторски репринт

Место и адреса-МС

11000 Београд, Данице Марковић 2/63

Физички опис рада-ФО

100/4/38/341

Научна област:

Медицина

Научна дисциплина-ДИ

Педијатријска кардиологија

Предметна одредница/ кључне речи- ПО

отворени артеријски канал, ибупрофен,
бронхопулмонална дисплазија, некротични
ентероколитис, ретинопатија прематуритета,
интракранијална хеморагија

УДК

Чува се-ЧУ

у Библиотеци факултета Универзитета у
Крагујевцу

Постојање и перзистирање лево-десног шанта кроз отворени артеријски канал је удружено са бројним обољењима код превремено рођене деце.

Циљ рада је да утврди да ли су обољења последица постојања шанта, терапије која се примењује за његово затварање или незрелости организма.

Спроведено је клиничко, опсервационо, неинтервентно, аналитичко, ретроспективно истраживање на 237 превремено рођене деце која су лечена у Јединици интензивне неге и захтевала механичку вентилацију или друге видове вентилаторне потпоре и оксигенотерапију, а код којих је ехокардиографски дијагностикован хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus* (хз ПДА). Деца која нису имала хз ПДА чинила су контролну групу. Анализирали смо утицај пренаталних, неонаталних, постнаталних фактора и примењених терапијских мера на појаву хз ПДА. Од 192 превремено рођене деце која су развила хз ПДА и била третирана по протоколу за отворени артеријски канал истраживали смо ефекте варијабли отвореног артеријског канала (дужина трајања дукталног шанта у данима и начин затварања ПДА) на инциденцију следећих обољења: бронхопулмонална дисплазија, некротични ентероколитис, интракранијална хеморагија, ретинопатија прематуритета и летални исход. Контролну групу су чинила деца без симптоматског дуктуса (45 деце).

Анализирали смо у обе групе утицај пренаталних, неонаталних, постнаталних фактора ризика и примењених терапијских мера на појаву појединачних компликација, збирних компликација и смртог исхода. Деца која су развила хз ПДА била су просечне ПТМ $1106,52 \pm 351,28$ gr и ГС $28,04 \pm 2,57$ GN, а деца у контролној групи $1114,18 \pm 196,96$ gr и $27,85 \pm 1,05$ GN што није било статистички значајно за развој хз ПДА. Појединачном анализом утицаја постнаталних фактора на појаву хз ПДА, РДС је показао високу значајност ($p=0,007$), као и плућна хеморагија ($p=0,036$) и сепса ($p=0,053$). Анализом појединачног утицаја примењених терапијских мера на појаву хз ПДА нашли смо да је високо статистички значајна дужина примена механичке вентилације ($p=0,014$), примена допамина, фуросемида и прекомерни интравенски унос течности ($p=0,000$). За појаву БПД као независни фактор ризика издвојила се дужина примене МВ ($p=0,033$), док су дужина трајања шанта и ГС биле значајне. Анализом удруженог утицаја свих фактора ризика за настанак ИВХ, добили смо да је најзначајнија ГС ($p=0,030$) и примена допамина ($p=0,001$), због хипотензије као раног показатеља присуства симптоматског ПДА. Независни фактор ризика за развој НЕК је сама незрелост ($p=0,034$), а дужина изложености дукталном шанту је само доприносиоћи фактор уз незрелост за развој НЕК. Најзначајнији фактори ризика за развој РОП је ПТМ ($p=0,011$) и број примљених трансфузија концентрованих еритроцита ($p=0,012$). Анализом удруженог утицаја свих испитиваних фактора ризика за смртни исход, као најзначајнији фактор издвојила се ПТМ ($p=0,002$), док су високу статистичку значајност показали ГС, степен РДС, појава плућне хеморагије и сепсе. Добили смо да деца, која су била дуже на МВ збор тежег степена РДС, ПДА и других компликација, имала су 1,2 пута већи ризик за смртни исход.

Инциденција хз ПДА код деце са респираторним дистрес синдромом у нашој испитиваној групи износила је 81,7%. Независни фактор ризика за развој хз ПДА су РДС и сепса, а од примењених терапијских мера, давање фуросемида и повећан венски унос течности. Хемодинамски значајан пролазни *ductus arteriosus* је био значајан као фактор ризика за развој интравентрикуларне хеморагије, некротичног ентероколитиса и

БПД. Најзначајнији фактори ризика за летални исход су незрелост организма детета, опсежна интравентрикуларна хеморагија, сепса и хз ПДА.

Датум прихватања теме
од стране ННВ-ДП

17.10.2013.

Чланови комисије- КО

Проф др Владимир Милорадовић, председник
Факултет Медицинских наука у Крагујевцу

Проф др Слободан Јанковић, члан
Факултет Медицинских наука у Крагујевцу

Проф др Драгана Вујић, члан
Медицински факултет у Београду

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC, FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number- ANO	
Identification number-INO	
Documentation type-DT	Monographic publication
Type of records-TR	Textual material, printed
Contents code-CC	Ph.D.Thesis
Author- AU	Dr. Sanja Knežević
Menthor-MN	Ph.D Jovan Košutić
Title- TI	Analysis of factors influencing treatment outcomes of prematurely born children with patent ductus arteriosus
Langage of text-LT	Serbian (Cyrilic)
Language of abstract-LA	Serbian/English
Country of publication-CP	Serbia
Locality of publication-LP	Šumadija municipality
Publication year-PY	2014.
Publisher- PU	
Publication place-PP	11000 Belgrade, Danice Markovic 2/63
Physical description-PD	100/4/38/341
Scientific field- SF	Medicine
Scientific discipline-SD	Paediatrics cardiology
Subject/key words- SKW	patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage, retinopathy prematurity, Ibuprofen
UDC	
Holding data-HD	Library of Faculty of Medicine, University of Kragujevac

Note-n

Abstract-AB

The existence and persistence of left-right shunt through the open arterial channel is associated with a number of diseases in premature infants.

The aim is to determine whether the disease is a consequence of persistence of shunt, shunt therapy applied for closure or immature organism.

Conducted a clinical, observational, non-interventive, analytical, retrospective study in 237 preterm infants who were treated in the intensive care unit and required mechanical ventilation or other forms of ventilatory support and oxygen therapy, and who had, echocardiography confirmed diagnosis of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA). Children who did not have a PDA consisted of a control group. We analyzed the impact of prenatal, neonatal, postnatal factors and principal therapeutic measures on the occurrence of PDA. Of 192 premature infants who developed PDA and was treated according to the protocol for the open arterial channel, we investigated the effects of the variables of an open arterial channels (duration of the ductal shunt in the days and way of closing PDA) on the incidence of the following diseases: bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, intracranial hemorrhage, retinopathy prematurity and death. The control group consisted of children without symptomatic ductus (45 children).

We have analyzed in both groups the impact of prenatal, neonatal, postnatal risk factors and principal therapeutic measures on the occurrence of individual complications, associated complications and death. Children who have developed a PDA had average body weight at birth 1106.52 ± 351.28 g and gestation average 28.04 ± 2.57 week, and children in the control group, 1114.18 ± 196.96 g and 27.85 ± 1.05 week which was not statistically significant for the development of the PDA. Individual analysis of the impact of postnatal factors on the occurrence PDA, RDS showed high significance ($p= 0.007$), like a pulmonary hemorrhage ($p = 0.036$) and sepsis ($p= 0.053$). The analysis of the individual effect of the therapeutic measures to the occurrence PDA, we have found that were statistically significant: length of use of mechanical ventilation ($p= 0.014$), the use of dopamine, furosemide and excessive intravenous fluid intake ($p= 0.000$). For the occurrence of BPD, as an independent risk factor, set aside the application of MV (in days) ($p = 0.033$), while the length of the shunt and GA were significant. The analysis of the joint impact of all risk factors for IVH, we get to the most important GA ($p = 0.030$) and the use of dopamine ($p = 0.001$), due to hypotension as early indicators of the presence of symptomatic PDA. Independent risk factor for the development of NEC is immaturity ($p= 0.034$), and the length of exposure ductal shunt is a contributing factor to the immaturity of the development of NEC. The most important risk factors for the development of ROP is PTM ($p= 0.011$) and the number of received transfusions of concentrated red cells ($p = 0.012$). The analysis of the joint influence of all investigated risk factors for death, as the most important factor set aside the PTM ($p = 0.002$), while the high statistical significance showed GA, degree of RDS, the occurrence of pulmonary hemorrhage and sepsis. We get, that the children who required longer use of mechanical ventilation, assembly severe degree of RDS, PDA and other complications, they had 1.2 times higher risk of death.

Incidence PDA in children with respiratory distress syndrome in our study group was 81.7%. Independent risk factor for the development PDA are: RDS and sepsis, and the applied therapeutic measures that are: administration of furosemide and excessive intravenous fluid intake. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus is an important risk factor for the development of intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and BPD. The

most important risk factors for the lethal outcome are: the immaturity, extensive intraventricular hemorrhage, sepsis and PDA.

Accepted by the Scientific Board on- ASB: 17.10.2013.

Thesis defended board-DB: Ph D Vladimir Miloradović, the Chairman,
Medical Faculty on Kragujevac

Ph D Slobodan Janković, the Member
Medical Faculty on Kragujevac

Ph D Dragana Vujić, the Member
Medical Faculty in Belgra

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Име и презиме	Сања Кнежевић
Датум и место рођења	27.04.1980. Вршац, Србија
Садашње запослење	лекар на специјализациј из Педијатрије на Институту за неонатологију, Београд
Тел/факс	+381691219025
Електронска пошта	sanjaknez1980@yahoo.com
Основне студије	Медицински факултет, Универзитет у Београду
Докторска дисертација	Анализа фактора који утичу на исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом
Ментор	Проф др Јован Кошутић
Познавање језика	Енглески

Списак објављених радова

1. **Knežević S., Stojanović N., Oros A., Savić D., Simović A., Knežević J. Analisis of risk factors in the development of retinopathy of prematurity.** Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2011; 7-8: 433-438.
2. **Knežević S., Stojanović N., Oros A., Knežević J. The iportance of timely ophthalmologic examination in preterm infants at risk of the occurrence of retinopathy.** Vojnosanitetski pregled 2012; 69(9): 765-770.
3. **Preljević I., Mihajlović Z., Nedeljković V., Knežević S. Korelativna analiza između broja uzetih isečaka prostate i procenta dijagnostikovanog karcinoma prostate u ponovljenim biopsijama: studija preseka.** Serbian Jurnal of Experimental and Clinical Research 2008; 9 (3): 93- 97.
4. **Obradović B., Ilić M., Knežević S. Primarni karcinom endometrijuma: histohemijska analiza mucina.** European Journal of Medical Research, 2007, str. 84.
5. **Ilić M., Knečević S., Radivojčević U. Lipomatozna hipertrofija interatrialnog septuma: morfološka analiza 18 obdukovanih slučajeva.** European Journal of Medical Research, 2007, str. 85.

AUTHOR'S CURRICULUM VITAE

Name	Sanja Knežević
Born	27.04.1980. Vršac, Serbia
Position	resident of pediatric at Institute of neonatology in Belgrade
Phone/fax	+381691219025
E-mail	sanjaknez1980@yahoo.com
M.D	Medical faculty Belgrad, University of Belgrad, Serbia
PhD Thesis	Analysis of factors influencing treatment outcomes of prematurely born children with patent ductus arteriosus
Menthor	Ph D Jovan Košutić
Language proficinecy	English

List of publications

1. **Knežević S., Stojanović N., Oros A., Savić D., Simović A., Knežević J. Analisis of risk factors in the evelopment of retinopathy of prematurity.** Serbian archives of medicine 2011;7-8, 433-438.
2. **Knežević S., Stojanović N., Oros A., Knežević J. The iportance of timely ophthalmologic examination in preterm infants at risk of the occurrence of retinopathy.** Vojnosanitetski pregled 2012; 69(9): 765-770.
3. **Preljević I., Mihajlović Z., Nedeljković V., Knežević S. Correlation between number of prostate biopsy speciments and percentage of prostatic cancer- positive repeated biopsies: Cross- sectional study.** Serbian Jurnal of Experimental and Clinical Research 2008; 9 (3): 93- 97.
4. **Obradović B., Ilić M., Knežević S. Primary carcinoma of the endometrium: a histochemical analysis of mucins.** European Journal of Medical Research, 2007, str. 84.
5. **Ilić M., Knećević S., Radivojčević U. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum:morphological analyses of the 18 autopsy cases.** European Journal of Medical Research, 2007, str. 85.

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Кнежевић М. Сабња
број уписа 2006/68

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА
ПРЕВРОМНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ СА ДИЛАТИЧНИМ ИДИОПАТИЧНИМ АРТЕРИОСКЛЕРОЗОМ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 27.05.2014.

Кнежевић Сабња

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Кнежевић Сања
Број уписа 2006/68
Студијски програм Докторске академске студије
Наслов рада Анализа фактора који утичу на исходе лечења ограничено рођене деце са пролазним
Ментор др.ср. др. Јован Кошчић дијете артериозом

Потписани Сања М. Кнежевић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

у Крагујевцу, 27.05.2014.

Кнежевић Сања

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Анализа фактора који утичу на исход лечења
повремено рођене деце са пролазним дијабетусом
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 27.05.2014

Кнежевић Сандра