



# **Viðvarandi opin fósturslagrás hjá fyrirburum á Íslandi**

**Gísli Gíslason**

**Ritgerð til B.S. gráðu  
Háskóli Íslands  
Læknadeild  
Heilbrigðisvísindasvið**



**HÁSKÓLI ÍSLANDS**

# Viðvarandi opin fósturslagrás hjá fyrirburum á Íslandi



HÁSKÓLI ÍSLANDS

Gísli Gíslason, 3. árs læknanemi

Lokaverkefni til B.S. gráðu í læknisfræði

Leiðbeinendandi: Þórður Þórkelsson<sup>1,2</sup>

Meðleiðbeinendur: Gylfi Óskarsson<sup>1,2</sup>, Hróðmar Helgason<sup>1,2</sup>, Ingólfur  
Rögnvaldsson<sup>1,2</sup>, Sigurður Sverrir Stephensen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Barnaspítali Hringisins

Læknadeild  
Heilbrigðisvísandasvið Háskóla Íslands  
Maí 2018

Ritgerð þessi er til B.S. gráðu í læknisfræði og er óheimilt að afrita ritgerðina á nokkurn hátt nema með leyfi réttihafa.

© Gísli Gíslason 2018

Prentun: Háskólaprent

## Ágrip

**Inngangur:** Þrátt fyrir að vera mikið rannsakað og algengt fyrirbæri er viðvarandi opin fósturslagrás (persistent ductus arteriosus) og meðferð við henni umdeild. Mikilvægi, þróun, afleiðingar og meðferð viðvarandi opinna fósturslagrásar hefur ekki verið að rannsakað að fullu, skilgreiningar í kringum hugtakið eru ekki í föstum skorðum og því er mikill breytileiki í klínískum aðferðum eftir stofnunum.

Fósturslagrásin er rás á milli lungaslagæðar og ósæðarinnar. Þessi tenging er nauðsynleg til þess að blóðið geti farið fram hjá lungunum á fósturskeiði þar sem engin loftskipti eiga sér stað.

Hjá sumum minnstu fyrirburanna lokast fósturslagrásin seint og stundum ekki fyrr en eftir lyfjameðferð og jafnvel þarf í sumum tilvikum að loka æðinni með aðgerð. Viðvarandi opin fósturslagrás veldur auknu blóðflæði til lungna, sem leitt getur til hjartabilunar og að erfitt getur verið að ná barninu af öndunarvél. Einnig getur blóðflæði minnkað til annarra líffæra, sem eykur m.a. líkur á fyrirburaaugnsjúkdómi og sýkingu með drepi í þörmum. Markmið rannsóknarinnar er að kortleggja þetta vandamál hjá minnstu fyrirburunum hér á landi, þ.e. tíðni viðvarandi opinna fósturslagrásar miðað við meðgöngulengd, í hversu mörgum tilvikum æðin lokast án meðferðar, líkurnar á því að barnið svari lyfjameðferð þegar henni er beitt og hversu mörg börn þurfa að fara í aðgerð.

**Tilfelli og aðferðir:** Þessi rannsókn er afturskyggn, lýsandi rannsókn sem nær yfir 10 ára tímabil (2007-2016) þar sem aflað var gagna úr sjúkraskrárn barna og mæðraskrárn. Kennitölur voru notaðar til að nálgast upplýsingar úr sjúkraskrárn. Í rannsókninni voru skoðaðir 452 23-32 vikna fyrirburar sem fengu meðferð á Vökudeildinni á Landsspítalans.

**Niðurstöður:** Það greindust 117 (25.8%) með opna fósturslagrás á 3. degi og var meðferð þeirra skoðuð sérstaklega. Fósturslagrásin lokaðist án meðferðar hjá 32 börnum (27.4%) en opnaðist aftur hjá 1 barni (3.1%), þar af 72 börn þurftu lyfjameðferð (61.5%) sem gekk hjá 53 börnum (73.6%) en opnaðist aftur hjá 10 þeirra (18.9%). Lyfjameðferð bar árangur hjá 43 (59.7%) en 24 börn þurftu skurðaðgerð (20.5%). Markverður munur var á árangri milli lyfja sem notuð voru til að loka fósturslagrás. Ekki var markverður munur árangri lyfjameðferðar efir því hvort hún hófst snemma eða seint.

**Ályktanir:** Meðgöngulengd er helsti áhættuþáttur fyrir verri gangi fósturslagrásar; styttri meðganga eykur líkurnar á opinni fósturslagrás, að hún lokist ekki án meðferðar, að lyfjameðferð skili ekki árangri og þörf sé á skurðaðgerð. Það virðist vera í lagi að bíða með lyfjameðferð ef ástand barnsins leyfir en hugsanlega þarf að endurskoða verkferla varðandi ákvarðanatöku um skurðaðgerð á Barnaspítala Hringins.

## **Þakkir**

Ég vil þakka Þórði Þórkelssyni fyrir mikinn stuðning og aðstoð við rigerðina.

Tölfræðingarnir mínir fá bestu þakkir fyrir umburðarlyndi og hjálp við tölfræðivinnu, Ingibjörg Vala, Sigrún Ýr og Þórarinn Jónmundarson.

Ég vil einnig þakka föstudagshópnum fyrir aðhald og frábæra fundi.

Mamma, pabbi og Dísu fyrir stuðning og pabbi fær sérstakar þakkir fyrir að lesa yfir og ýtrekaða aðstoð.

# Efnisyfirlit

Ágrip .....	IV
Þakkir .....	V
Efnisyfirlit .....	VI
Myndaskrá .....	1
Töfluskrá .....	1
Listi yfir skammstafanir .....	3
1. Inngangur .....	4
1.1 Fósturfræði .....	4
1.2 Eðlileg lokun fósturslagrásar .....	4
1.3 Opin fósturslagrás .....	5
1.4 Greining opinna fósturslagrásar .....	7
1.5.1 Lyfjameðferð .....	8
1.5.2 Indómetasín .....	8
1.5.3 Íbúprófen .....	10
1.5.4 Parasetamól .....	10
1.6 Skurðaðgerð .....	11
1.7 Markmið rannsóknarinnar .....	13
2. Tilfelli og aðferðir .....	14
2.2 Tölfræði .....	15
2.3 Leyfi .....	15
3. Niðurstöður .....	16
4. Umræður .....	30
5. Heimildaskrá .....	33

## Myndaskrá

Mynd 1: Flæðirit sem sýnir gang opinnar fósturslagrásar hjá þýðinu.....	16
Mynd 2: ROC kúrfa af líkani sem spáir fyrir um árangur lyfjameðferðar m.t.t. lyfja.....	27

## Töfluskrá

Tafla 1: Lýsing á þýði eftir meðgöngulengd, fjöldatafla .....	17
Tafla 2: Lýsing á þýði eftir meðgöngulengd, hlutfallstafla .....	17
Tafla 3: Niðurstöður T-prófa hvort meðgöngulengd væri mismunandi hjá þeim sem; voru með opna fósturslagrás á 3. degi, 7. degi, þurftu meðferð við opinni fósturslagrás, voru léttburar undir 10% eða voru með glærhimnusjúkdóm og öðrum.....	17
Tafla 4: Lýsing á gangi fósturslagrásar eftir meðgöngulengd. ....	18
Tafla 5: Lýsing á gangi fósturslagrásar eftir meðgöngulengd, hlutfallstafla. ....	18
Tafla 6: Niðurstöður T-prófa hvort meðgöngulengd væri mismunandi hjá þeim sem; fósturslagrásin lokaðist án meðferðar, þurftu lyfjameðferð, hlutu árangur af lyfjameðferð eða þurftu skurðaðgerð og öðrum.....	19
Tafla 7: Niðurstöður kí-kvaðrat prófa, p-gildi og prósentur, hvort fæðingarþyngd $\leq 1500$ g og $> 1500$ g hefðu mismunandi tíðni opinnar fósturslagrásar, lyfjameðferðar, árangurs lyfjameðferðar og þörf á skurðaðgerð.....	19
Tafla 8: Niðurstöður kí-kvaðrats prófa í p-gildum og prósentur varðandi hvort léttbura- eða kynjahlutfall væri breytilegt eftir því hvort börn greindust með opna fósturslagrás eða ekki.....	20
Tafla 9: Niðurstöður T-prófa varðandi hvort lengd innlagrtíma, fæðingarþyngd eða Apggar eftir 3. mínútu væri breytileg milli þeirra sem greindust með opna fósturslagrás eða ekki. ....	20
Tafla 10: Niðurstöður kí-kvaðrat prófs úr pörun m.t.t. meðgöngulengdar, p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, mæðra sem fékk stera eða blóðsýkinga hlutfall væri breytilegt milli þeirra þar sem fósturslagrás lokaðst fyrir þriðja dag eða ekki. ....	20
Tafla 11: Niðurstöður T-prófs úr pörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort mismunur væri á fæðingarþyngd, lengd innlagnar á vökudeild og Apggar eftir 3. mín eftir því hvort fósturslagrás lokist fyrir þriðja dag eða ekki. ....	20
Tafla 12: Helstu gildi um tíma sem leið að lokun án meðferðar .....	21
Tafla 13: Lokunum án meðferðar skipt niður í hópa eftir tíma.....	21
Tafla 14: Niðurstöður kí-kvaðrat prófs p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, blóðsýkinga- eða kynjahlutfall væri breytilegt milli þeirra þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar eða ekki.....	21
Tafla 15: Niðurstöður T prófa hvort fæðingarþyngd eða Apggar eftir 3. mínútu væri breytileg milli þeirra þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar eða ekki. ....	21
Tafla 16: Niðurstöður kí-kvaðrar prófs úr pörun m.t.t. meðgöngulengdar, p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, mæðra sem fékk stera eða blóðsýkingahlutfall væri breytilegt milli þeirra þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar eða ekki. ....	22
Tafla 17: Niðurstöður T-prófs úr pörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort mismunur væri á fæðingarþyngd 1 og apggar 5 eftir því hvort fósturslagrásin lokist án meðferðar eða ekki.....	22
Tafla 18: Hlutfall þeirra sem þurftu lyfjameðferð.....	22
Tafla 19: Helstu gildi um aldur við fyrstu lyfjagöf. ....	22
Tafla 20: Niðurstöður úr kí-kvaðratprófi, p-gildi og prósentur, hvort tíðni árangurs lyfjameðferðar eða skurðaðgerðar sé mismunandi eftir því hvort börn hefji lyfjameðferð snemma eða seint. ....	22
Tafla 21: Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi p-gildi og prósentur hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall sé breytilegt milli þeirra sem þurftu lyfjameðferð eða ekki.....	23
Tafla 22: Niðurstöður úr T-prófi hvort mismunur fæðingar þyngd eða Apggar eftir 3. mín milli þeirra sem þurftu lyfjameðferð og ekki. ....	23

Tafla 23: Niðurstöður kí-kvaðrar prófs úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall væri breytilegt milli þeirra sem fengu lyfjameðferð og ekki. ....	23
Tafla 24: Niðurstöður T-prófs úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort mismunur væri á fæðingarþyngd og Apgar eftir 3. mínútu eftir því hvort fósturslagrásin lokist án meðferðar eða ekki .....	23
Tafla 25: Hlutfall lyfja sem börnin fengu .....	24
Tafla 26: Sýnir fjölda lyfjakúra. ....	24
Tafla 27: Niðurstöður úr kí-kvaðratprófi p-gildi og prósentur varðandi hvort tíðni árangurs lyfjameðferðar eða skurðaðgerðar sé mismunandi eftir því hvort börn fái 1 eða fleiri skammta.....	24
Tafla 28: Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi, p-gildi og prósentur, varðandi hvort munur væri á þörf á öndunarfél og greingum á glærhimnusjúkdómi eftir því hvort börnin fengu 1 eða færri lyfjakúr eða meira en 1 lyfjakúr. ....	24
Tafla 29: Niðurstöður úr T-prófi, hvort munur væri á hópunum sem fengu 1 lyfjakúr eða minn og þeim sem fengu meira en 1 lyfjakúr. Athugað voru legudagar, meðgöngulengd, fæðingarþyngd og Apgar eftir 3. mínútu.....	24
Tafla 30: Fjöldi lyfjaskammta eftir lyfjum. ....	25
Tafla 31: Niðurstöður úr kí-kvaðrar p-gildi og prósentur, lyfjakúrafjöldi eftir lyfjum. ....	25
Tafla 32: Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi og prósentur, hvort lyfjameðferð mismunandi skilaði árangri eftir léttburastöðu og kyni. ....	25
Tafla 33: Niðurstöður úr T-prófi varðandi hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall færi breytilegt eftir árangri lyfjameðferðar. ....	25
Tafla 34: Niðurstöður kí-kvaðratprófa úr þörun m.t.t meðgöngulengdar, hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall væri breytilegt eftir árangri lyfjameðferðar. ....	25
Tafla 35: Niðurstöður T-prófa úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort fæðingarþyngd eða aldur við fyrstu lyfjagjöf hefðu áhrif á árangur lyfjameðferðar. ....	26
Tafla 36: Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi og prósentur, hvort mismunur væri milli árangur íbúprófens og indómetasíns. ....	26
Tafla 37: Niðurstöður úr kí-kvaðratprófi p-gildi og prósentur, hvort mismunur væri milli íbúprófen og indómetasín hópanna varðandi léttbura- eða kynjahlutfall. ....	26
Tafla 38: Niðurstöður úr T-prófi hvort mismunur væri milli íbúprófen og indómetasín hópanna varðandi meðgöngulengd, fæðingarþyngd eða aldri við fyrstu lyfjagjöf. ....	26
Tafla 39: Niðurstöður úr Mann-Whitney U prófi hvort aldur við fyrstu lyfjagjöf hafi áhrif á á árangur lyfjameðferðar eftir lyfjum. ....	27
Tafla 40: Niðurstöður úr T-prófi hvort mismunur væri á árangri eftir meðgöngulengd ef skipt væri eftir lyfjum. ....	27
Tafla 41: Hlutfall og fjöldi enduropnanna. ....	28
Tafla 42: Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi p-gildi og prósentur, hvort mismunur væri á léttbura-, kynja- eða sepsis hlutfalli eftir því hvort fósturslagrás enduropnist eða ekki .....	28
Tafla 43: Niðurstöður úr T-prófi, hvort mismunur væri á meðgöngulengd eða fæðingarþyngd milli þeirra þar sem fósturslagrásin opnaðist aftur og ekki. ....	28
Tafla 44: Sýnir hversu hátt hlutfall þurfti á skurðaðgerð að halda. ....	28
Tafla 45: Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi p-gildi og prósentur, hvort mismunur sé á þörf á skurðaðgerð eftir léttbura-, kynja-, lyfja- eða glærhimnusjúkdóms hlutfalli. ....	29
Tafla 46: Niðurstöður úr T-prófi, hvort mismunur væri á þörf á skurðaðgerð eftir fæðingarþyngd eða Apgar eftir 3. mínútu . ....	29
Tafla 47: Niðurstöður úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, kí-kvaðrat próf p gildi og prósentur, hvort léttbura-, kynja- eða íbúprófen-indómetasín eða glærhimnusjúkdóms hlutfall sé mismunandi eftir því hvort börnin þurftu skurðaðgerð eða ekki. ....	29
Tafla 48: Niðurstöður úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, T-próf, hvort fæðingarþyngd eða Apgar eftir 3. mínútu væru mismunandi milli þeirra þurftu skurðaðgerð eða ekki.....	29



## **Listi yfir skammstafanir**

hsPDA – Viðvarandi opin fósturslagrás sem hefur blóðflæði

PDA – Viðvarandi opin fósturslagrás

PDA-3 – Viðvarandi opin fósturslagrás á þriðja degi

PDA-7 – Viðvarandi opin fósturslagrás á sjöunda degi

PDA-meðferð – Viðvarandi opin fósturslagrás sem þurfti meðferð

RDS – Glærhimnusjúkdómur

# 1. Inngangur

## 1.1 Fósturfræði

Fósturslagrásin (ductus arteriosus) er mynduð úr 6. ósæðar boganum (aortic arch) sem einnig nefnist lungnabogi (pulmonary arch). Vinstri lungnaboginn gefur frá sér sprota sem vex í átt að lungunum þar sem nálægari (proximal) endinn verður að vinstri lungnaslagæð en frálægari (distal) tengist ósæðar boganum og verður að fósturslagrás (1).

Fósturslagrásin er rás á milli lungaslagæðar og ósæðarinnar. Þessi tenging er nauðsynleg til þess að blóðið geti farið fram hjá lungunum á fósturskeiði þar sem engin loftskipti eiga sér stað (2). Útfall hægri slegis er að mestu leyti blóð sem kemur frá efri holæð (superior vena cava) sem er tiltölulega súrefnissnautt (SO<sub>2</sub> 45%), en mestur hluti þess tiltölulega súrefnisríka blóðs (SO<sub>2</sub> 65%) sem kemur frá neðri holæð (inferior vena cava) fer frá hægri gátt yfir í vinstri gátt í gegnum sporgatið (foramen ovale) þar sem blóðþrýstingur er lægri en hægra megin. Því er blóðið sem kemur frá vinstri slegli súrefnisríkara en það sem kemur frá þeim hægri, þannig að heilinn fær súrefnisríkara blóð en neðri hluti líkamans. (2)

Fósturslagrásin er með öðrvísi uppbyggingu en lungnaslagæðin og ósæðarinnar, hún er mun vöðvameiri og er einnig lausari í sér, þ.e. hefur meira af slímfjölsykrum í vöðvalaginu (muscularis media) (3).

## 1.2 Eðlileg lokun fósturslagrásar

Fyrir fæðingu verða miklar breytingar í uppbyggingu vöðvalags æðaveggjarins. Á 15-22 viku er einfalt samfellt lag af innra elatísku lagi (internal elastic lamina) ásamt lagi af flötum æðapelsfrumum (endothelial cells) og glycogen ríkar sléttvöðvafrumur sem aðeins er að finna í vöðvalaginu. Þegar líða tekur á meðgönguna þykkar innhjúpurinn (intima) vegna flutnings (migration) sléttvöðvafrumna í gegnum leifar (fragmented) innra elastíska lagsins og slímfjölsykrungar byrja af að safnast fyrir í millifrumuefninu (3). Frá 28 viku til fæðingar byrja æðaæðar (vasa vasorum), frá innri brjóstæð (internal mammary) og æðaæðum pulmonary slagðæða og brjóst ósæð, að ganga inn í fósturslagrás en ná aðeins niður í ytri 1/3 vöðvalagsins (4).

Eftir fæðingu lokast fósturslagrásin, blóðið beinist úr lungnaslagæð til lungnanna enda er blóðflæði grundvöllur loftskipta í lungunum. Í fullburða börnum herpist fósturslagrásin smám saman eftir að öndun hefst (4). Í fullburða börnum lokast fósturslagrásin í 50% tilfella eftir 24 tíma, 90% eftir 48 tíma og lokast hjá nánast öllum eftir 3 daga (5).

Fullkomin lokun fósturslagrásar getur tekið nokkra mánuði (6). Fullkomin lokun fósturslagrásarinnar á sér stað með því að vöðvalag og innhjúpur æðarinnar stækka, innhjúpurinn myndar púða (cushion eða mounds) sem loka æðinni að hluta. Súrefnisþurrðin (hypoxia) í æðapelinu, vegna æðaherpingar, stuðlar að tjáningu á æðavaxtarþætti (vascular endothelial growth factor; VEGF) sem leiðir til frumufjölgun í æðapeli (proliferation) og myndun púða. Þessar breytingar í innhjúpunum verða eftir flutning (migration) sléttvöðvafrumna úr vöðvalgi í innhjúp (3). Stuttu eftir fæðingu byrja frumurnar í vöðvalaginu að deyja, hugsanlega vegna skerts blóðflæðis í kjölfar herpingar æðarinnar og þykkunar á innhjúpunum (3).

Ekki er að fullu vitað hvað leiðir til þessara breytinga í fósturslagrás en margir þættir hafa áhrif, þar má helst nefna:

1. Prostaglandín eru æðavíkkandi og stuðla að því að halda fósturslagrásinni opinni. Fylgjan myndar mikið af prostaglandínum. Fósturslagrásin er sérstæð með tilliti til prostaglandina vegna næmni hennar fyrir PGE<sub>2</sub> en ef borin eru saman viðkvæmnin fyrir PGI þá munar 2 eða 3 stærðargráðum (4). Þó að PGE<sub>2</sub> sé hlutfallslega lítið brot af arachidon acid metabolisma (PGE<sub>2</sub>: PGE<sub>1</sub> = 1:10) þá hefur það gríðarleg og nokkuð sértæk áhrif á fósturslagrásina (4). PGE<sub>2</sub> virkar í gengum þrjú G-prótein kúplaða viðtaka EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub> og EP<sub>4</sub> sem tengdir eru við adenylyl cyclasa og K<sub>ATP</sub> göng (7). Með þroska minnkar næmið fyrir prostaglandínum og eru fyrirburar mun næmari fyrir áhrifum PGE<sub>2</sub> (3, 7), það eru 2.6 sinnum fleiri PGE<sub>2-4</sub> viðtakar í fósturslagrás fyrirbura en fullbura (7).
2. Margsinnis hefur verið sýnt fram á þátt hækkaðar súrefnismettunar á lokun fósturslagrásar en líffræðilegur verkunarháttur hefur verið á reiki (3). Talið er að það geti tengst oxun á cytochrome a<sub>3</sub> sem leiðir af sér hækkun í cAMP og Ca<sup>2+</sup> sem veldur herpingu sléttra vöðva (3). Einnig telja sumir að hækkun súrefnisþrýstings hafa áhrif á cytochrome P<sub>450</sub> og stuðli að breyttri myndun á arachidon metabolitum (3). Áhrif súrefnis aukast með þroska fósturs og er talið að það megi að mestu leiti rekja til minnkaðra áhrifa PGE<sub>2</sub> (3).
3. Áhrif kortisóls á fósturslagrás eru að öllum líkindum í gegnum hindrun á losun arachidon sýru (8) ásamt því að minnka næmni fósturslagrásar fyrir PGG<sub>2</sub> (9). Við og í kringum fæðingu eykst myndun sykurstera hjá móður og eykst blóðstyrkur cortisóls hjá fóstri mikið nálægt fæðingardegi (term) (4). Tíðni opinnar fósturslagrásar lækkar ef gefnir eru prenatal eða postnatal sterar (8).
4. Adenósín virðist halda fósturslagrás opinni í fósturlífi og adenósín styrkur fellur þegar súrefnisstyrkur rís eftir fæðingu (4).
5. Nitric oxide (NO) viðheldur opinni fósturslagrás þegar súrefnisstyrkur er hár en ekki þegar styrkurinn er lágur. NO er mikilvægt í viðhaldi á slagrásartónus og er myndaður af æðapelsfrumum í holi fósturslagrásar og æðaæðum hennar (10).
6. Sympatísk/parasypatísk ítaugun fósturslagrásar er einnig líkleg til að hafa áhrif á lokun hennar og ganga taugarnar innar eftir þroska fóstursins. Þau börn sem eru með opna fósturslagrás hafa minni ítaugun (4). Fósturslagrásin svarar acetylcholini mun betur en catekólaminum og svarar catekólaminum í raun bara í óeðlilega háum styrk (4).

Þrengingin og þykkunin ásamt súrefnisþurrð sem þeim fylgir leiðir til fibrósu og örmyndunar fósturslagrásar sem kallast þá ligamentum arteriosum (3).

### 1.3 Opin fósturslagrás

Fósturslagrás hefur verið skilgreind opin ef hún hefur ekki lokast 10-15 klukkutímum eftir fæðingu (11) og viðvarandi ef hún er enn opin eftir 10 daga (12). Valerio et al. greindu opna fósturslagrás hjá 52% 23-32 vikna fyrirbura og af þeim voru 47% með opna fósturslagrás sem hafði umtalsverðar blóðflæðisbreytingar (hsPDA) (13). Hversu vel fósturslagrás lokast í fyrirburum er í öfugu hlutfalli við meðgöngulengd, til dæmis í veikum börnum eftir minna en 30 vikna meðgöngu hefur fósturslagrásin lokast í aðeins 65% tilfella á 4. degi eftir fæðingu (12, 14). Fósturslagrásin er þó líkleg til að lokast hjá börnum gengin meira en 28 vikur (73%) (12) og hjá þeim sem eru yfir 1000g (94%) (15). Einnig eru aðrir þættir svo sem stærð opsins, sýkingar og aðrir sjúkdómar s.s. glærhimnusjúkdómur (hyaline

membrane disease) (RDS) sem hafat tengsl við opna fósturslagrás (16, 17).

Með þroska barnsins fellur þrýstingurinn í lungunum og þrýstingsstigullinn yfir fósturslagrás breytist því. Ef fósturslagrásin lokast ekki þá leiðir hærri þrýstingur í meginblóðrás en í lungnablóðrás til viðsnúnings á streymi um slagrásina (left-right shunt). Streymi um slagrásina (left-right shunt) leiðir af sér aukinn þrýsting í lungnablóðrás, vinstri slegli og ósæð (18). "Radionuclide" rannsóknir hafa sýnt allt að þrefalt meira flæði í lungnablóðrás en kerfisblóðrás (19). Sleglastarfsemi (ventricular performance) er hærra í fyrirburum með opna fósturslagrás en lokaða vegna lægra kerfismótstöðu (afterload) í fyrri hópnum (20). Einkenni koma ekki fram strax því fyrst um sinn er þrýstingur í ósæðinni og lungaslagrás svipaður. Á seinni helmingi fyrsta árs byrjar að myndast diastólískur gradient og hið einkennandi "machine-like murmur" heyrir við hjartahlustun (2).

Einkenni opinnar fósturslagrásar eru breytileg og fara eftir stærð opsins ásamt því hvernig hjarta, lungu og önnur líffæri bregðast við hjáveitunni (21). hsPDA hefur verið skilgreint með eftirfarandi formerkjum; þvermál fósturslagrásanir meira en 1.5 mm með flæði frá vinstri til hægri ásamt einkennum bæði lungnaofflæðis og kerfisvanflæðis (16).

Opið getur verið misstórt, en oft er þvermál descending ósæðarinnar notað til viðmiðunar, stórt op með þvermál 2/3 til jafns þvermáls descending ósæðarinnar, miðlungstórt í kringum helmingur af þvermáli og lítið í 1/3 (22).

Aukinn lungnablóðflæði getur haft skaðleg áhrif á lungun, svo sem blæðingar og lungnabjúg (23, 24). Langvinnur lungnasjúkdómur fyrirbura (chronic lung disease of prematurity; bronchopulmonary dysplasia; BPD) er skilgreint sem þörf fyrir súrefnismeðferð eftir 36 vikuna meðgöngualdur (postmenstrual age) (25). Langvinnur lungnasjúkdómur fyrirbura einkennist nú á tímum af ófullkomnum lungnablöðru (alveoli) og æðavexti, en ekki af mikilli bandvefsmýndun (fibrosu), sléttvöða frumufjölgun eða mismun milli svæða (regional heterogeneity) eins og áður (26). Áverki á óproskað lunga leiðir til langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura en margir þættir hafa áhrif á umfang og þróun langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura s.s. lengd og magn öndunarhjálp (mechanical ventilations), bjúgmyndun, sýkingar, bólga og surfactant skortur og galli o.fl. (3, 27, 28). Hækkaður þrýstingur í lungnaslagæðarblóðrás getur leitt til bjúgmyndunar og að plasmaprótein leka út í millifrumuvökvann og lungnablöðrur. Plasmaprótein í alveolum geta aftrað surfactant virkni sem oft er þó þegar af skornum skammti, sérstaklega í yngstu fyrirburunum. Tíðni langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura er 4,5 föld ef barn greinist með opna fósturslagrás á fyrstu viku eftir fæðingu (29). Þrátt fyrir fylgni hefur ekki verið sýnt fram á orsakasamhengi milli opinnar fósturslagrásar og langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura (30, 31); á síðustu árum hefur tíðni opinnar fósturslagrásar lækkað án samsvarandi lækkunar tíðni langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura og lungnablæðinga (31).

Vinstri-hægri hjáveitan getur einnig leitt til vanflæðis í þeim vefjum sem fá blóð frá fallhluta ósæðar vegna minna flæðis vegna ósæðar bakflæðis til lungnaslagæðarinnar (3, 32). Skert blóðflæði til iðralíffæra getur leitt af sér hina ýmsu kvilla, til að mynda metabolíska acidosu og sýkingu með drepi í þörmum (necrotizing enterocolitis) (3). Sýkingu með drepi í þörmum er róf einkenna allt frá hægum góðkynja gangi til alvarlegrar (fulminant) sýkingu með drepi í þörmum sem leiðir til iðranecrósu á 12-24 tímum (33). Í tilraun þar sem borin voru saman börn sem gerð var á fyrirbyggjandi lokun fósturslagrásar og ekki var lækkun í tíðni sýkinga með drepi í þörmum úr 30% í 8% (6).

Vegna opinnar fósturslagrásar slær vinstri slegillinn gegn samanlögðu viðnámi í lungna og kerfisarásar sem er lægri en eingöngu kerfisarásarinnar. Þetta leiðir af sér wide pulse pressure og lægri díastólískum slagæðarþrýsting (34). Kransæðar eru háðar díastólískum þrýsting. Fyrirburar með hsPDA eru því í aukinni hættu fyrir kransæðablóðþurrð og blóðþurrð í hjarta (34). Þetta er stutt með gögnum sem sýna ST lækkanir og hækkanir í plasma troponin hjá fyrirburum með opna fósturslagrás (35, 36).

Vanstjórn á innanhöfuðkúpu (intracranial) þrýsting vegna vanþroska og bakflæðis (diastolic steal) fósturslagrásarinnar (32), leiðir af sér aukna hættu á innanheilahols blæðingum (IVH) (37).

Súrefnisþurrðin getur leitt til aukinnar æðagegndræpi í hárxæðum í heila, blæðing þar í gegn getur laskað ependymalfrumur og leitt til bæðingar inn í hliðlægu heilahvolfin (38). Tengsl eru milli innan heilaholsbæðingar (IVH) og galla í taugaproska (adverse neurodevelopmental outcomes) (39). Fylgni er á milli neurosensory impairment og alvarlegra blæðinga í lungum (40), en það er líkast til vegna tengsla lungnablæðinga við skemmdir í heila fyrirbura (neonatal brain injury) (41).

Helsta ástæða fyrir að fósturslagrás helst opin er vanþroski barnsins. Vanþroski hinna ýmsu kerfa leiðir á fjölbreyttan hátt af sér að fósturslagrás lokast ekki. Minnkað súrefni vegna vanþroska lungna og minna næmni fyrir súrefni, vegna þess að ónæming fyrir PGE<sub>2</sub> hefur ekki átt sér stað, leiðir til minni áhrifa súrefnis (3, 4, 7, 10, 42). Oft eru fyrirburar teknir fyrirvara lítið og/eða með skurðaðgerð og því ekki jafn mikið um sykurstera sem stuðlar að óskertu næmi fyrir prostaglandínunum.

Í fyrirburum getur fósturslagrás opnast aftur, hvort sem lokun átti sér stað með eða án lyfjameðferðar. Tíðni endurofnunar er tengd styttri meðgöngu, gerist í 37% tilvika hjá yngri en 27 vikna en 11% hjá 27-33 vikna (12).

## 1.4 Greining opinnar fósturslagrásar

Greining á opinni fósturslagrás er gerð með klínískri skoðun, röntgenmynd og ómskoðun. Ekki er til alþjóðleg stigun á opinni fósturslagrás eftir einkennum sem notuð er að staðaldri (43) en tilraunir til innleiðingar hafa verið uppi (44). Börn með opna fósturslagrás eru yfirleitt með hjartaóhljóð, bæði í systólu og díastólu. Einnig eru púlsar kröftugir og stundum má finna æðaslátt í lófum (plantar pulses) (16). Einnig getur komið fram óútskýrð metabólísk acidósa og erfiðleikar við að minnka öndunarhjálp (20). Röntgenmynd sýnir oft stækkað hjarta, aukna æðavídd í lungum og jafnvel merki um lungnabjúg. Endanleg greining fer fram með hjartaómskoðun sem sýnir hvort fósturslagrásin er opin eða ekki, flæðið í gegnum hana og einnig er stærð vinstri gáttar metin, sem gefur vísbendingu um hversu mikil aukning er á lungnablóðfæðinu (16).

Blóðrannsóknir og lífefnamælingar geta gagnast við greiningu og mat á alvarleika opinnar fósturslagrásar (45). Lífefnamælingar (biomarkers) svo sem B-type Natriuretic Peptide (BNP), terminal B-type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) og cardiac Troponin T (cTNT) aukast til að mynda við hsPDA og gætu því gagnast við meðferðarval og stigun, (45, 46) en ekki er víst að svo sé (47). Vísbendingar um að sýkingar/bólgur og hækkað CRP í kjölfarið tengist viðvarandi opinni fósturslagrás hafa einnig komið fram (48, 49).

Ómskoðun er mikilvæg við greiningu opinnar fósturslagrásar. Til eru mismunandi staðlar fyrir greiningu hsPDA (11, 13, 50).

### 1.5.1 Lyfjameðferð

Oft er reynt að halda að sér höndum með lyfjameðferð til að forðast óþarfa lyfjaúsetningu með von um að fósturslagrásin lokist án meðferðar (51). Það er ekki óalgengt að það gerist (12, 15) og tíðni klínískra einkenna hjá minnstu fyrirburnum (500-999g) á 7. degi er 50% (52). Ef fósturslagrásin helst opin og barnið er með einkennum sem líklegt er að séu vegna hennar, s.s. þörf fyrir öndunarstuðning, lungnablæðing eða skert nýrnastarfsemi (51, 53), er yfirleitt reynt að loka henni (54).

Oftast eru notaðir cyclooxygenase hemlar (COX-hemlar) svo sem indómetasín eða íbúprofen sem minnka prostaglandínframleiðslu og stuðla þannig að lokun æðarinnar. (7, 45). Prostaglandín synthetasi er hraðatakmakandi ensímið í myndun prostaglandína, Prostaglandín synthetasi H<sub>2</sub> hefur virknisetin COX og peroxidasa (11, 55). COX hefur tvær ísómerur COX-1 og COX-2 og stuðlar að hvarfi arakídonik sýru í prostaglandín, en peroxidasin stuðlar að frekari myndun PGH<sub>2</sub> sem umbreytist í PGE<sub>2</sub> með PGE<sub>2</sub> synthetasa (11, 56). Prostaglandín hafa æðavíkkandi áhrif á fleiri æðar en fósturslagrásina (57) ásamt annarri virkni svo sem samspili með ADH (58).

Ýmsar frábendingar eru frá NSAID lyfum, s.s. nýleg eða virk heilablæðing, blóðsýkingar, sýking með drepri í þörmum, iðrarof (intestinal perforation), lungnablæðing, hækkun á blóðstyrk bilirubins (hyperbilirubinemia), nýrnabilun, thrombocytopenia, hemature, blóð í saur eða önnur storkuheilkenni ofl. (13, 59, 60). Nýru fyrirbura eru ekki fullþroskuð (61), nephrogenesis klárast til að mynda ekki fyrr en á 36 viku meðgöngu (62). Skert nýrnablóðflæði stuðlar að virkjun RAAS sem viðheldur GFR en minnkar um leið blóðflæði til nýrna (63). Prostaglandín eru mikilvæg til að við halda nýrnablóðflæði sérstaklega undir pathophysiologic conditions eins og "congestive" hjartabilun, blæðingum, þurrki (hypovolemia) eða opin fósturslagrás með vinstri-hægri shunti (64, 65).

Nýrnaskaði í kjölfar NSAID lyfja er vel þekktur (63), en skammtíma áhrif þeirra á fyrirbura eru til að mynda nýrnabilun, þvagþurrð (oliguria), proteinmiga og hyperkalemia (66, 67).

Nýrnaskaði er einn þeirra þátta sem stuðlar að morbidity og mortality fyrirbura, því nýrnaskaði getur leitt til nýrnaskemmda (67). Langtíma áhrif nýrnaskaða á óþroskuð nýru fyrirbura eru ekki að fullu þekkt en gætu þó leitt til chronic kidney disease (CKD) (67). Áhrifin eru þó oftast skammtíma og afturkræf (67, 68) en lokun fósturslagrásar og aukið blóðflæði í kjölfar hennar ásamt áframhaldandi nýrnaþroska spila þar inn í (68). Þó ætti að takmarka notkun annara nýrnatoxískra lyfja (Acyclovir, Amphotericin B, ACE hindra og Vancomycin t.d.) samhliða NSAID lyfjum (67). Nephrogenesis er einnig háð prostaglandínum og því er þar einnig möguleiki á truflun vegna cox-hamla (69, 70).

Til eru ýmsir lífefnamælingar til að meta NSAID nýrnaskaða, PGE<sub>2</sub>, Cystatin-C and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) (70, 71). PGE<sub>2</sub> í þvagi lækkar við NSAID gjöf, mikil lækkun þeirra er tengd við verri aukaverkanir (undir 35 pg/ml PGE<sub>2</sub> ætti að íhuga að stoppa lyfjagjöf og þeir sem fara undir 5 pg/ml PGE<sub>2</sub> eru líklegir til að fá adverse renal effects) (70). NGAL í þvagi eykst snemma í nýrnaskaða og getur því reynst heppileg mæling til að fygjast með eitrunaráhrifum á nýru hjá fyrirburum (71).

### 1.5.2 Indómetasín

Indómetasín er fyrsta lyfið sem notað var til að loka fósturslagrás en því var fyrst lýst 1976 (56, 64, 72). Indómetasín er ósérhæfður cox-hamli, sem lokar fósturslagrásinni í 70-85% tilvika (56, 73, 74).

Indómetasín er gefið 0.2mg/kg/skammt í æð á 12 tíma fresti í þrjá daga (51, 73). Áhrifin á fósturslagrás koma fram 1 klukkutíma eftir gjöf (75).

Hægt er að gefa indómetasín bæði fyrirbyggjandi og við einkennum. Fyrirbyggjandi indómetasín minnkar líkur og alvarleika IVH, alvarlegum lungnablæðingum í fyrstu viku, einkennum opinna fósturslagrásar og skurðaðgerð til að loka fósturslagrás (31, 40, 76-78). Fyrirbyggjandi indómetasín virðist ekki hafa áhrif á dánartíðni né langtímaáhrif á taugabroska (long-term neurodevelopmental outcomes) með level of evidence 1A<sup>60</sup> (18, 39, 52, 78). Einhverjar vísbendingar eru þó um áhrif á þróun langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura og dánartíðni hjá léttustu fyrirburunum (79). Fyrirbyggjandi lyfjagjöf flýtir lokun fósturslagrásar, sérstaklega hjá minnstu fyrirburunum (79). Ekki er þó víst að fyrirbyggjandi lyfjagjöf sé hentug ef tekið er tillit til aukaverkana (16), en til að mynda þurfa um 20 fyrirburar fyrirbyggjandi meðferð til að koma í veg fyrir eina skurðaðgerð (31). Aukaverkanir indómetasíns eru nýrnaskaði, skemmd á heilahvítefni (cerebral white matter damage), sýking með drepri í þörmum, iðrarof og blóðflögu vanstarfsemi (51, 66, 74).

Nýrnaaukaverkanir eru algengustu aukaverkanir indómetasíns (70, 80), þau eru venjulega skammtíma (81) og gengur til dæmis þvagburð til baka innan við 48 klukkutímum eftir seinustu gjöf (70).

Ástand líkt og sýking með drepri í þörmum eru oftast með fjölpátta orsök en skert blóðflæði gerir börn líklega veikari fyrir því (82, 83). Minnkað blóðflæði í superior mesenteric artery (SMA) í kjölfar indómetasín gjafar er vel þekkt (75, 84-86). Blóðflæði í SMA nær lægstu lægð 10 mínútum eftir gjöf en eykst jafnt og þétt og er oft meira en áður 12 tímum eftir gjöf (75). Áhætta á iðrarofi í tengslum við indómetasín er sérstaklega ef sykursterar eru gefnir samhliða (66).

Börn með einkenni vegna fósturslagrásar eru oft einnig á öndunarvél en það minnkar útfall hjartans og breytir jafnframt dreifingu blóðflæðis, (87, 88) óháð prostaglandínum (84). Þetta er líklega vegna aukins þrýstings í brjóstholi sem minnkar venus return (87, 88). Indómetasín gjöf til fyrirbura með einkenni vegna opinna fósturslagrásar og á öndunarvél er því þriðji þátturinn í minnkun blóðflæðis til iðra (84).

Heilablóð - og súrefnisflæði til heila fellur einnig eftir indómetasín gjöf (84-86, 89-92), jafnvel niður fyrir nauðsynlegt magn (critical level) í fullorðnum, (93) en ekki er vitað hversu mikið súrefni heili fyrirbura þarf en líklega er það minna en hjá fullorðnum (94).

Indómetasín hefur einnig verið tengt við fyrirburaaugnsjúkdómi (retinopathy of immaturity) (95). Fyrirburaaugnsjúkdómur er hættulegur sjúkdómur sem getur leitt til blindu ef hann er ekki rétt meðhöndlaður (96). Fyrirburaaugnsjúkdómur hefur verið tengt við súrefnisgjöf fyrirbura á fyrstu dögum eftir fæðingu. (97) Súrefnisgjöfin leiðir til offramboðs á súrefni (hyperoxiu) sem hindrar tjáningu VEGF (97). Þegar efnaskipti aukast með tímanum kemur fram súrefnisþurrð og VEGF getur aukist pathologískt, þessi aukna tjáning á VEGF drífur áfram nýæðamyndun sem getur í alvarlegum tilfellum leitt til bandvefsmýndunar í auganu og nethimnuloss. (97). Fyrirburaaugnsjúkdómur er skilgreint eftir skemmdum (stigum 1-5), staðsetningu (zone 1-3) ásamt útliti æðanna (+/-) (96). Talið er að um 65% fyrirbura undir 1251g fái einhver merki um fyrirburaaugnsjúkdóm og af þeim 2.5 til 36% alvarlegur fyrirburaaugnsjúkdómur (98) eftir skilgreiningu á hvað telst til alvarlegs fyrirburaaugnsjúkdóms (97, 98).

Blóðflæði í SMA nær lægstu lægð 10 mínútum eftir gjöf en eykst jafnt og þétt og er oft meira en

áður 12 tímum eftir gjöf (75) og breytingin í cerebral blóðflæði er svipuð (86, 90). Þessi snögga breyting er ólík tiltölulega hægum áhrifum indómetasíns á fósturslagrásina sem bendir til annarrar virkni indómetasíns (75, 90). Indómetasín hindrar cyclooxygenase ósérhæft en það hefur einnig önnur áhrif t.d; blokkar  $Ca^{2+}$  göng, hindrar histamín losun, áhrif á grunnhimnu æða/blóð-heilapröskuldinn og með hindrun á cyclooxygenas örvar það lipoxigenasan (99-105).

### 1.5.3 Íbúprófen

Íbúprófen meðferð við fósturslagrás hefur svipaða tíðni lokunnar og indómetasín, í kringum 70-85% (56, 106), en vægari nýrnaaukaverkanir hafa gert það að álitlegum meðferðarkosti. (56, 85, 106-108). COX-1 er meira í nýrum (74). Munur á nýrnaáhrifum indómetasíns og íbúprófens hefur verið tengdur við að indómetasín hefur meiri áhrif á COX-1 en COX-2 miðað við jafnari áhrif íbúprófens (74).

Íbúprófen lokun á fósturslagrás er tengt við bætta starfsemi lungna, minna vatn í lungum, aukna tjáningu á natríum göngum í þekju (epithel) lungna og minni skerðingu á lungnaproska fyrirbura og þá sérstaklega lungnablöðrumyndun (alveolarization) (109). Líklegt þykir að aukning á natríum göngum bæti vatnsflæði milli lungnablöðru og millifrumuefnis svæða lungnana sem leiði til betri starfsemi þeirra (109, 110). Gefnar eru 1-3 lotur, 10mg/kg/skammtur/á dag fyrsta daginn, 5mg/kg/skammtur á dag annan og þriðja, hægt er að gefa bæði í æð og um munn (13, 46, 51, 60) en um munn virðist hafa betri verkun og minni aukaverkanir (59). Stærri skammtar hafa sýnt hærrí tíðni lokunar fósturslagrásar en aukaverkanir við stærri skammta eru ekki jafn vel þekktir (59, 74). Skammtastærð á kíló óháð aldri barns er ekki endilega heppilegasta leiðin til að ákvarða skammt íbúprófens en þekktir genafjölbreytileikar og mismunandi niðurbrot handhverfa íbúprófens gætu skírt breytilega svörun og aukaverkanir lyfsins (51, 111).

Margar rannsóknir benda til þess að áhrif íbúprófens á SMA, nýrna- og heilablóðflæði séu umtalsvert minni en indómetasíns (84, 85, 92, 112, 113). Þó íbúprófen hefi í förm með sér minni aukaverkanir en indómetasín (56, 85, 92, 106, 107) eru fjölmargar aukaverkanir: nýrnaeitrun, lungnaháprýstingur, hækkun á blóðstyrk bilirubins, sýking með drepi í þörmum, iðrarof og blóðflögu vantarfsemi (51, 59, 78, 111, 114). Íbúprófen hefur tvíþætt áhrif á bilirubin, það binst albumini og keppir við bindistaði bilirubins en einnig keppir íbúprófen við glucuronication í lifrinni og veldur þar skertum útskilnaði bilirubins (114). Hækkun á blóðstyrk bilirubins er tengd við heilagulu (kernicterus) sem getur valdið skertum taugaproska í fyrirburum (114).

### 1.5.4 Parasetamól

Parasetamól hefur einnig verið í umræðunni sem lyf við opinni fósturslagrás frá því Hammerman et al. skrifuðu sjúkratilfelli 2011 (55) Þegar NSAIDs annað hvort brugðust eða voru frábend var skurðaðgerð eina lausnin við opinni fósturslagrás (60, 74). Parasetamól er möguleiki sem áður var ekki til staðar (13, 55, 60). Í rannsókn Valerio et al. voru t.d. 62% 23-32 vikna fyrirbura sem greindir voru með hsPDA með frábendingar frá íbúprófen (13) og hjá Roofthoof et al. dugðu NSAID lyf ekki til að loka í 30% tilfella (60).

Parasetamól er gefið í 15/mg/kg/skammti á 6 klukkutíma fresti í 3-7 daga. Bæði er hægt að gefa lyfið æð og um munn (11, 13, 51, 60, 73) en betri rannsóknir og hagstæðari niðurstöður eru bakvið um munngjöf (13, 60, 73). Parasetamól hefur sýnt svipaða virkni og íbúprófen/indómetasín (11, 13, 51, 59,



66, 73, 74, 115) en eitthvað er þó um misræmi, en í þeim rannsóknum var meðgöngualdur þó að meðaltali lengri en tvær vikur (60).

Parasetamól virkar á annan hátt en klassísk NSAID lyf, hefur lítil áhrif á blóðflögur og bólgur en nokkuð mikil miðtaugakerfis áhrif (hitalækkandi og verkjastillandi) (45, 56, 74, 115). Parasetamól minnkar myndun prostaglandína með hindrun á prostaglandín H<sub>2</sub> synthetase (PGHS) líkt og önnur NSAID lyf en virkar á öðrum stað sem afoxandi meðhvarfefni í peroxidase hvarfsetinu (POX) (45, 55, 56, 74, 115). Parasetamól er talið hafa áhrif á COX-3 sem Chandrasekharan et al. fundu í rannsóknum sínum á virkni parasetamóls 2002 (116). Tvær kenningar eru um virkni parasetamóls á COX, það hindrar COX-3 eða breytir virkjuðu COX í óvirkjað (117). Parasetamól lækkar PGE<sub>2</sub> í blóði og þvagi ekki jafn mikið og íbúprófen en hefur þó svipaða tíðni lokunar á fósturslagrás (11).

Parasetamól virðist vera með færri aukaverkanir en hefðbundin NSAID lyf sem notuð eru við lokun fósturslagrásar (59, 66, 74, 115). Minni nýrnaaukaverkanir hafa sérstaklega vakið athygli (11, 51, 59). Helstu aukaverkanir parasetamóls eru lifraaukaverkanir en einnig kemur fram í rannsókn Dash et al. aukning í iðrarrofi (59, 73). Parasetamól er umbrotið í lifrinni með sulphation, glucuronidation og oxun (47). Undir venjulegum kringumstæðum er parasetamól umbrotið með sulphation eða glucuronidation og myndaðir eru óeitruð umbrotsefni, lifrar oxun parasetamóls af CYP1A2, 3A4 og 2E1 myndar hið hvarfgjarna N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) sem er samtengt (conjugerað) af glutapíoni (47). Við stóra skammta eða vanþroska lifur mettast sulphation og glucuronidation leiðirnar, ofmyndun á NAPQI eyðir upp glutapíonbirgðunum, NAPQI eitrun getur þá átt sér stað (47, 118). Parasetamól hreinsunargeta er allt að 7 sinnum lægra hjá fyrirburum en fullburum, en á móti kemur minnkuð geta lifrarinnar til að oxu parasetamól yfir í NAPQI (13). Þess má geta að TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> parasetamóls er 150 á móti TD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> íbúprófens er 15 og að í meta-analysis Valerio et al. kom t.d. ekki fram nein alvarleg lifrareitrun vegna Parasetamóls (13). Ferlið á bakvið NAPQI myndun, sulphate elimination og glucuronide framleiðsuhraða, er ekki að fullu þekkt hjá fyrirburum (56, 60, 118, 119). Hugsanlega væri hægt að nota N-acetylcysteine til afeitrunar og fyrirbyggjandi með Parasetamóli en ekki hefur það verið rannsakað fyllilega í fyrirburum (51). Einnig er ekki víst hvernig Parasetamól kemur út í langtímarannsóknum (51, 60).

Þar sem lyfjameðferð er notuð til að loka fósturslagrásinni á hún það til að opnast aftur (120), 33% hjá þeim fyrirburum sem eru undir 1000g en aðeins 8% hjá þeim sem voru meira en 1500g (3). Enduropnunin virtist ekki vera vegna ónæmis fyrir lyfjum í flestum tilfellum, því hægt var að framkalla lokun aftur í allt að 80% tilfella með annarri lyfjagjöf (3, 13).

## 1.6 Skurðaðgerð

Í þeim tilvikum sem lyfjameðferð dugar ekki til að loka fósturslagrásinni getur þurft að grípa til skurðaðgerðar. Opinni fósturslagrás var fyrst lokað með skurðaðgerð af Gross og Hubbart 1939 (121). Allt að þriðjungur barna með hsPDA fara í skurðaðgerð til að loka fósturslagrásinni (13, 122).

Fyrirbyggjandi indómetasín kemur í veg fyrir nokkrar skurðaðgerðir en flest börn undir >1000g (ELBW) börn hafa ekki gagn af indómetasíni (122, 123). Sumar rannsóknir benda til þess að skurðaðgerð sé heppilegri en lyfjameðferð. (122-124). Ekki er samhljómur um ofangreind atriði og eru til dæmis Koehne PS et al. (125) á öðru máli.

Hvaða viðmiðanir eru hafðar fyrir þörf á skurðaðgerð eru mismunandi milli stofnanna en eru oft svipaðar:

1. Kerfisbundin eða frábendingar við indómetasín/lboprufen s.s súrefnisþurrð, of hár styrkur CO<sub>2</sub> (hypercapnia), minnkaður eftirgefanleiki lungna (pulmonary compliance), heilablæðingar, sýking með drepi í þörmum og blóðflögufæð (20, 122, 126).
2. Æðakerfið og fósturslagrás óheppileg, lágur kerfisþrýstingur (undir gestation aldri í mmHG), vinstri ósæðarrótar ratio stærra en 1.6, meðal hraði blóðflæðis í lungnaslagæð meira en 0.6 mm/s og fósturslagrásar þvermál meira en 3 mm (122, 127).
3. Meðferð með indómetasíni ber ekki árangur, (20, 122, 127) en hún ber ekki árangur í 40-50% tilvika hjá ELBW börnum (128).

Versnandi lungnastarfsemi og það að lyfjameðferð dugi ekki eru algengustu ástæðurnar fyrir ákvörðun um skurðaðgerð (122).

Skurðaðgerðin til að loka fósturslagrás er framkvæmd á nokkur breiðu bili í byrjun lífs barna, tímavalið fer eftir aðstæðum hverju sinni. Í einni rannsókn fóru t.d. 8% í fyrstu viku, 28% í annarri, 29% í þriðju, 21% í fjórðu og 16% í fimmtu viku eða seinna af ELBW börnum (123). Í rannsóknnum á skurðaðgerðum á fósturslagrásum er börnum oft skipt í tvo hópa snemm (early) og seint (late) skiptingin er oft um 21-28 daga (127). Ekki er samhljómur meðal höfunda hvort það sé betra að fara snemma í aðgerð (127, 129) eða reyna sem flest annað fyrst (123, 130). Helstu ástæður fyrir að snemmborin aðgerð virðist vera heppilegri er að börnin eru styttra í öndunarvél, komast fyrr í fulla fæðu (oral feeding) og þyngjast betur. Snemm aðgerð virðist þó hafa heftandi áhrif á lungnaþroska, að minnstakosti í baviönnum (109, 131, 132).

Skurðaðgerin sjálf getur þó haft för með sér hina ýmsu kvilla. Aukaverkanir skurðaðgerðarinnar eru mismunandi eftir tegund aðgerðar, ástandi barns og skiptast einnig upp í beina og óbeina. Það er einnig mjög mismunandi eftir spítölum hver tíðni aukaverkana er, frá 5% í aðgerð og 6% eftir aðgerð á einum spítala til 26% intraoperative og 57% postoperative á öðrum (122, 133).

Vel þekktar beinar áhættur eru af skurðaðgerð við opinni fósturslagrás, s.s raddbandarlömun (vocal cord palsy), staðbundin blæðing, chylothorax, þyndarlömun eða lungnaloftleki (51, 122, 126). Það er álitamál hvort PDA skurðaðgerð hafi áhrif á blóðflæði til heilans og því hvort það þurfi að taka sérstakt tillit til snöggra innanhöfuðkúpu blóðflæðisbreytinga (22, 51, 134). Misvísandi niðurstöður í rannsóknnum geta verið vegna breytilegrar stærðar fósturslagrásar eftir þeim (22).

Kransæðarnar fá blóðflæði með diastólíska þrýstingnum og getur lágur diastólískur þrýstingur leitt til blóðflæðisskorts, sérstaklega ef til kemur skyndileg aukning í vinnuálagi s.s með fósturslagrásarlokun (34, 51, 127). Börn sem fara snemma í skurðaðgerð eru líklegri til að þurfa cardiotope postoperatívt vegna blóðþrýstingsfalls í kjölfar aðgerðarinnar (126). Í rannsókn hjá Moin et al. fundust tengsl á milli aukinnar öndunarhjálp og lægri gestation age og þyngdar, en ekki beint við aldur (135). Tíðnin á inotropic lyfjagjöf í kjölfar PDA skurðaðgerðar er 25-30% (135). Líkur á innanslegisblæðingu (intraventricular) aukast í kjölfar skyndilegri aukingu á þrýstings á hjartaveggina (wall stress) vegna lokunar á fósturslagrás (134). Ekki er þó einhlítt að þrýstingur á hjartaveggina aukist og sumar rannsóknir benda til þess að starfsgeta slegla (ventricular performance) haldist vel

þegar fósturslagrás er lokað, ekki í gegnum Frank Sterling né með því að auka samdrátt heldur a.m.k að hluta með stjórnun á kerfismótstöðu (20).

Nokkrar greinar hafa verið ritaðar um tengsl lokunnar fósturslagrásar með skurðaðgerð og skerðingu á taugaþroska (51, 123, 130, 136). Tengslin eru talinn vera í gegnum langvinnis lungnasjúkdóms fyrirbura og fyrirburaaugnsjúkdóm (51), sem hvort um sig eru sjálfstæðir áhættuþættir fyrir neurosensory impairment (123). Neurosensory impairment er yfirheiti nokkurra kvilla, s.s. cerebral palsy, þroskahömlun (cognitive delay), þörf á heyrnartæki eða blinda (123). Í rannsókn sem gerð var á ELBW börnum var lokun PDA með skurðaðgerð sterkur áhættuþáttur fyrir neurosensory impairment (123). Skurðaðgerð til að loka fósturslagrásar getur verið tvíeggja, því þótt fyrirbyggjandi lokun fósturslagrást komi í veg fyrir fósturslagrásar gæti það valdið ástandinu sem skurðaðgerðinni er ætlað að fyrirbyggja langvinnan lungnasjúkdóm fyrirbura. (25)

Eitt helsta vandamál sem fylgir opinni fósturslagrás er hægri-vinstri hjáveitan sem takmarkar blóðflæði til þeirra líffæra sem liggja handan við fósturslagrásina (137). Ekki er fyllilega vitað hversu mikið súrefni þarf að berast til vefja en það fer einnig eftir vefjum (138). Hægt er að mæla Mesenteric oxyhemoglobin desaturation með Near-infrared spectroscopy (NIRS) og meta stuðulinn fyrir og eftir skurðaðgerð sem lokar fósturslagrás (138). Það hefur verið sýnt hvernig fósturslagrásar lokun með skurðaðgerð eykur flæði súrefnis til iðralíffæra. (138).

## 1.7 Markmið rannsóknarinnar

Hjá sumum minnstu fyrirburanna lokast fósturslagrásin seint og stundum ekki fyrr en eftir lyfjameðferð og jafnvel þarf í sumum tilvikum þarf að loka æðinni með aðgerð (12, 15, 56, 73, 74, 106, 122, 123). Viðvarandi opin fósturslagrás veldur auknu blóðflæði til lungna, sem leitt getur til hjartabilunar og að erfitt getur verið að ná barninu af öndunarvél (21, 34-36). Einnig getur blóðflæði minnkað til annarra líffæra (3, 32), sem eykur m.a. líkur á fyrirburaugnsjúkdómi og sýkingu með drepri í þörmum (3, 6, 95). Ekki er alltaf auðvelt að ákveða hvort og hvenær meðhöndla á börn með viðvarandi opna fósturslagrás, því meðferðin er ekki með öllu hættulaus (51, 59, 66, 67, 74, 78, 111, 114, 122, 126). Því er mikilvægt að hafa góðar upplýsingar um líkur þess að fósturslagrásin lokist af sjálfu sér án meðferðar og þá hvenær búast má því miðað við meðgöngulengd barnsins. Markmið rannsóknarinnar er að kortleggja þetta vandamál hjá minnstu fyrirburunum hér á landi. Lagt var upp með 6 rannsóknarspurningar:

1. Hversu stór hluti fyrirbura sem fæddir eru eftir 23. – 32. vikna meðgöngu greinast með opna fósturslagrás, miðað við meðgöngulengd?
2. Í hversu mörgum tilvikum lokaðist fósturslagrásin án meðferðar og þá hvenær?
3. Hversu stór hluti barnanna þurfti á lyfjameðferð að halda og þá hvaða lyf fékk barnið og hve marga skammta?
4. Hversu stór hluti barnanna sem fékk lyfjameðferð svaraði henni með lokun á fósturslagrásinni?
5. Í hversu mörgum tilvikum opnast fósturslagrásin aftur, hvort sem um var að ræða sjálfkrafa lokun eða eftir lyfjameðferð?
6. Hversu stór hluti barnanna þurfti á skurðaðgerð að halda?

## 2. Tilfelli og aðferðir

Þessi rannsókn er afturskyggn, lýsandi rannsókn sem nær yfir 10 ára tímabil (2007-2016) þar sem aflað var gagna úr sjúkraskráum barna og mæðraskráum.

Kennitölur voru notaðar til að nálgast upplýsingar úr sjúkraskráum. Eingöngu var unnið með sjúkraskrár í þessari afturvirkru rannsókn. Við alla úrvinnslu gagna var notast við dulkóðaðar upplýsingar. Skráning allra gagna var undir sérstökum rannsóknarnúmerum. Þannig voru öll gögn rannsóknarinnar skráð undir rannsóknarnúmerum en ekki kennitölum og öll úrvinnsla gagna fer fram með slíkum númerum. Vinnsla með persónugreinanlegar upplýsingar (þ.e. áður en kennitölur voru afmáðar) fór eingöngu fram á Barnaspítala Hringins.

Safnað var almennum upplýsingum, upplýsingum um meðgönguna, fæðinguna og barnið úr Vökudeildarskrá:

1. Almennar upplýsingar: Fæðingarár og mánuður.
2. Meðgangan: Meðgöngulengd; aldur móður og heilsufar; fjöldi fyrri fæðinga; vandamál á meðgöngu; lyfjanoftkun á meðgöngu;
3. Fæðingin: Upphaf fæðingar (sjálfkrafa eða gangsetning); tegund fæðingar (um leggöng, áhaldafæðing, keisaraskurður);
4. Barnið: Kyn, fæðingarþyngd, -lengd og höfuðummál; Apgarstigun við 1 og 5 mín.; fjölburi eða einburi; sjúkdómsgreining(ar) barns, aldur við innlögn eða eftirlit á Vökudeild; ástæða innlagnar eða eftirlits á Vökudeild.

Upplýsingum um hvort barnið greindist með opna fósturslagrás, hvernig og hvenær fósturslagrásin lokaðist var safnað úr sögukerfi Landsspítalans:

1. Hvort barnið greindist með opna fósturslagrás eða ekki.
2. Ef barnið greindist með opna fósturslagrás þá hvort hún lokaðist skjálfraka eða ekki og hvenær.
3. Ef barnið fékk lyfjameðferð þá hvaða lyf var gefið og hversu marga skammta.
4. Hvort barnið þurfti á skurðaðgerð að halda eða ekki.
5. Hvort barnið fékk fylgikvilla sem rekja má til meðferðarinnar.

Eftir að gögnum var safnað voru börnin flokkuð í léttbura undir 10% og 3% og yfir. Þessi flokkun fór fram eftir tölum frá Hadlock et al. (139) ásamt öðrum til stuðnings (140, 141). Börn sem ekki lifðu 10 daga voru ekki tekin með í úrvinnslu gagna vegna ómöguleika sumra breytana s.s. lokun án meðferðar eða þörf á skurðaðgerð. Tekin var ákvörðun um að notast við opna fósturslagrás á þriðja degi sem "opna fósturslagrás" við úrvinnslu gagna. Framkvæmdar voru 7 þaranir m.t.t. meðgöngulengdar. Í þörun 1 voru tilfelling börn með opna fósturslagrás fundin og börn með lokaða fósturslagrás höfð til viðmiðunnar 72 börn voru í hvorum hópnum. Í þörun 2 voru tilfelling börn þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar og viðmiðin börn þar sem fósturslagrásin lokaðist ekki án meðferðar, 24 börn voru í hvorum hóp. Í þörun 3 voru tilfelling börn sem þurftu lyfjameðferð en viðmiðin börn sem ekki þurftu lyfjameðferð en voru með opna fósturslagrás, 37 börn í hvorum hóp. Í þörun 4 voru börn sem fengu árangur af lyfjameðferð tilfelling en börn sem ekki fengu árangur af lyfjameðferð viðmiðin, 21 barn

í hvorum hóp. Í þörun 5 voru börn þar sem fósturslagrásin opnaðist aftur tilfelling en börn þar sem það gerðist ekki viðmið, 11 börn voru í hvorum hóp. Í þörun 6 voru börn sem þurftu á skurðaðgerð að halda tilfelling en börn sem þurftu meðferð en fóru ekki í skurðaðgerð viðmiðin, 19 börn í hvorum hóp. Í þörun 7 voru börn sem fengu indómetasín þöruð á móti þeim sem fengu íbúprófen til að skoða árangursmun, það voru 20 börn í hvorum hóp.

## 2.2 Tölfræði

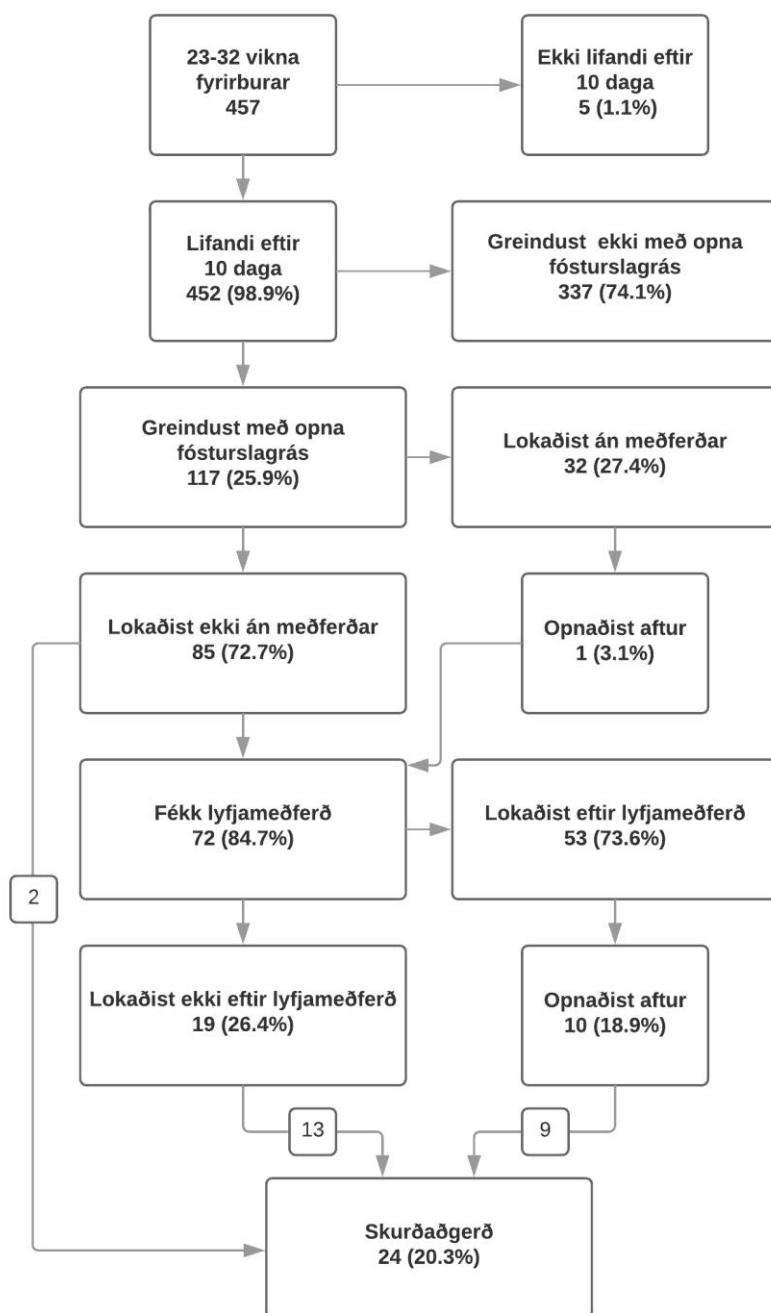
Öll gögn voru færð inn í Microsoft Excel 2016. Við tölfræðilega úrvinnslu var forritið R 3.4.3 notað ásamt RStudio. Til að skoða hvort munur væri á samfelldum talnabreytum eftir óháðum flokkum var Student's t-test eða Welch Two Sample t-test notað en til að skoða hvort munur væri á milli fjölda ef skipt var niður í 2x2 töflu var notað kí-kvaðrat próf, Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction. Tvíkosta lógístísk aðhvarfsgreining var framkvæmd til að skoða hvort munur í meðgöngulend útskýrði mismun í árangri milli íbúprófens og indómetatasíns. Stundum voru fáir einstaklingar í úrtökum sem prófuð voru, þá var gert ráð fyrir normaldreifingu. Niðurstöður töldust marktækar ef  $p < 0.05$ .

## 2.3 Leyfi

Leyfi fyrir rannsókninn fengust hjá Siðanefnd Landsspítalans og lækningaforstjóra Landspítalans.

### 3. Niðurstöður

Á Vökudeild Landsspítalans voru lögð inn 457 börn sem fædd voru eftir 23-32 vikna meðgöngu á tímabilinu 1. janúar 2007 til 31. desember 2016. Fimm börn dóu innan tíu sólarhringa og féllu úr rannsókninni.



**Mynd 1:** Flæðirit sem sýnir gang opinnar fósturslagrásar hjá þýðinu.

**Mynd 1** sýnir að það greindust 117 (25.9%) með opna fósturslagrás af 452, fósturslagrásin lokaðist án meðferðar hjá 32 börnum (27.4%) , 72 börn þurftu lyfjameðferð (84.7%) sem gekk hjá 43 (59.7%) en 24 börn þurftu á skurðaðgerð að halda (20.3%).

**Tafla 1 og 2** sýna tíðni fyrirbura, opinnar fósturslagrásar eftir skilgreiningum; opin á 3. og 7. degi og þurftu meðferð við opinni fósturslagrás. Í **Töflu 1 og 2** sést að í þýðinu voru 108 léttburar (23.6%), 209 með glærhimnusjúkdóm (45.1%) og 16.3% fleiri drengir en stúlkur. Í **Töflu 3** eru niðurstöður T-prófa sem varpa ljósi á mynstrið í **Töflu 1 og 2**, meðgöngulengd er að meðaltali markvert lægri hjá þeim sem eru með opna fósturslagrás, þurfa meðferð við henni og greindust með glærhimnusjúkdóm. Ekki er markverður munur á meðgöngulengd að milli léttbura undir 10% og yfir.

**Tafla 1:** Lýsing á þýði eftir meðgöngulengd, fjöldatafla

Meðgöngulengd í vikum	Fjöldi	PDA 3	PDA 7	Meðferð	Léttburi 10%	RDS	KK/KvK
23	9	7	7	4	0	8	4/5
24	15	13	13	12	6	13	7/8
25	20	17	16	10	2	15	8/12
26	16	10	9	8	5	13	8/8
27	29	18	15	12	9	23	16/13
28	47	14	11	10	12	29	27/29
29	33	8	8	6	8	17	17/16
30	64	14	8	7	11	22	36/28
31	91	9	9	4	27	34	58/32
32	128	7	2	1	28	30	82/66
Total	452	117	98	74	108	204	243/209

**Tafla 2:** Lýsing á þýði eftir meðgöngulengd, hlutfallstafla

Meðgöngulengd í vikum	Fjöldi	PDA-3 %	PDA-7 %	Meðferð %	Léttburi undir 10% %	Greindist með RDS %
23	9	77.8	77.8	44.4	0.0	88.9
24	15	86.7	86.8	80.0	40.0	92.9
25	20	85.	80.0	50.0	10.0	75.0
26	16	62.5	56.3	50.0	31.3	92.9
27	29	62.1	51.7	41.4	31.0	79.3
28	47	29.8	23.4	21.3	25.5	61.7
29	33	24.2	24.2	18.2	24.2	51.5
30	64	21.9	12.5	10.9	17.2	34.4
31	91	9.9	9.9	4.4	29.8	37.4
32	128	5.5	1.6	0.8	21.9	23.4
Total	452	25.9	21.7	16.4	23.9	45.1

**Tafla 3:** Niðurstöður T-prófa hvort meðgöngulengd væri mismunandi hjá þeim sem; voru með opna fósturslagrás á 3. degi, 7. degi, þurftu meðferð við opinni fósturslagrás, voru léttburar undir 10% eða voru með glærhimnusjúkdóm og öðrum.

	Já meðgöngulengd	Nei meðgöngulengd	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Opin fósturslagrás á 3. degi	27.3	30.4	-3.6	-2.6	< 0.001
Opin fósturslagrás á 7. degi	26.9	29.3	-3.1	-1.7	< 0.001
Þurftu meðferð við opinni fósturslagrás	26.8	30.1	-3.9	-2.8	< 0.001
Var léttburi undir 10%	29.6	29.6	-0.5	0.5	0.928
Greindist með RDS	30.6	28.5	1.7	2.5	< 0.001

Í **Töflu 4 og 5** sést hvernig tíðni opinnar fósturslagrásar og gangur hennar breytist eftir

meðgöngulengd. Í **Töflu 6** eru niðurstöður T-prófa sem sýna betur mynstrið í **Töflu 4 og 5**.

Meðgöngulengd er að meðaltali markvert hærri hjá þeim þar sem fósturslagrásin lokast án meðferðar og hjá þeim sem fá árangur af lyfjameðferð en markvert lægri hjá þeim sem þurfa lyfjameðferð og skurðaðgerð.

**Tafla 4:** Lýsing á gangi fósturslagrásar eftir meðgöngulengd.

Meðgöngulengd í vikum	Fjöldi	Opin fósturslagrás	Lokaðist án meðferðar	Lyfjameðferð	Árangur af lyfjameðferð	Aðgerð
23	9	7	2	4	1	2
24	15	13	1	11	4	7
25	20	17	3	10	7	1
26	16	10	1	8	3	5
27	29	18	6	11	7	4
28	47	14	4	10	7	3
29	33	8	1	6	5	0
30	64	14	6	7	6	0
31	91	9	3	4	3	1
32	128	7	5	1	0	1
Samtals	452	117	32	72	43	24



**Tafla 5:** Lýsing á gangi fósturslagrásar eftir meðgöngulengd, hlutfallstafla.

Meðgöngulengd í vikum	Fjöldi	Greindist með PDA %	Lokaðist án meðferðar %	Fékk lyfjameðferð %	Lyfjameðferð bar árangur %	Þurftu á aðgerð að halda %
23	9	77.8	28.6	57.1	25.0	28.6
24	15	86.7	7.7	84.6	36.4	53.9
25	20	85.0	17.7	58.8	70.0	5.9
26	16	62.5	10.0	80.0	37.5	50.0
27	29	62.1	33.3	61.1	77.8	22.2
28	47	29.8	28.6	71.4	70.0	21.4
29	33	24.2	12.5	75.0	83.3	0.0
30	64	21.9	42.9	50.0	85.7	0.0
31	91	9.9	33.3	44.4	75.0	11.1
32	128	5.5	71.4	14.3	0.0	14.3
Samtals	452	25.9	27.4	61.5	59.7	20.5

**Tafla 6:** Niðurstöður T-prófa hvort meðgöngulengd væri mismunandi hjá þeim sem; fósturslagrásin lokaðist án meðferðar, þurftu lyfjameðferð, hlutu árangur af lyfjameðferð eða þurftu skurðaðgerð og öðrum.

	Já meðgöngulengd	Nei meðgöngulengd	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Lokaðist án meðferðar	28.3	26.9	0.4	2.6	0.010
Þurftu lyfjameðferð	26.8	28.0	-2.2	-0.2	0.022
Árangur af lyfjameðferð	27.3	26.1	0.1	2.4	0.028
Þurftu skurðaðgerð	26.0	27.6	-2.7	-0.5	0.005

**Tafla 7:** Niðurstöður kí-kvaðrat prófa, p-gildi og prósentur, hvort fæðingarþyngd  $\leq 1500$  g og  $> 1500$  g hefðu mismunandi tíðni opinnar fósturslagrásar, lyfjameðferðar, árangurs lyfjameðferðar og þörf á skurðaðgerð.

	$\leq 1500$ g	$> 1500$ g	p-gildi
Opin fósturslagrás	99/250 (39.6%)	19/200 (9.5%)	$< 0.001$
Þurftu lyfjameðferð	69/99 (59.6%)	3/19 (15.8%)	$< 0.001$
Árangur af lyfjameðferð	41/69 (59.4%)	2/3 (66.7%)	1*
Þurftu skurðaðgerð	23/99 (23.2%)	1/19 (5.3%)	0.141*

\*Of fáir í einhverjum hóp til að kí-kvaðrat skili markverðum niðurstöðum

Í **Töflu 8 og 9** sést að það er hvorki munur á léttburum undir 10% og öðrum varðandi að greinast með opna fósturslagrás né eftir kynjum en minni fæðingarþyngd í grömmum, Apgar eftir 3. mínútu og að greinast með glærhimnusjúkdóm voru tengd við opna fósturslagrás. Einnig sést í **Töflu 9** að börn sem greindust með opna fósturslagrás lágu að meðaltali lengur á Vökudeildinni.

**Tafla 8:** Niðurstöður kí-kvaðrats prófa í p-gildum og prósentur varðandi hvort léttbura- eða kynjahlutfall væri breytilegt eftir því hvort börn greindust með opna fósturslagrás eða ekki.

Flokkar	Breytur	Opin fósturslagrás	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	29/108 (26.9%)	0.796
	Yfir	88/344 (25.6%)	
Kyn	Karlkyns	62/243 (25.5%)	0.931
	Kvenkyns	55/209 (26.3%)	
Móðir fékk stera	Fékk	91/382 (23.8%)	0.023
	Fékk ekki	26/69 (37.7%)	
RDS	Fékk	95/214 (46.6%)	< 0.001
	Fékk ekki	21/245 (8.6%)	

**Tafla 9:** Niðurstöður T-prófa varðandi hvort lengd innlagrtíma, fæðingarþyngd eða Apggar eftir 3. mínútu væri breytilegt milli þeirra sem greindust með opna fósturslagrás eða ekki.

	Meðaltal m/PDA	Meðaltal án/PDA	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	P-gildi
Lengd innlagningar	77.9	40.6	30.1	44.3	< 0.001
Fæðingarþyngd í grömmum	1038.9	1536.9	-584.9	-411.0	< 0.001
Apgar 3. mín	6.6	7.9	-1.7	-0.9	< 0.001

Í **Töflu 10 og 11** sést hvernig sömu breytur og í **Töflu 7 og 8** líta út ef leiðrétt var fyrir meðgöngulengd með þörun í Þörun 1. Aðeins eru markverð tengsl milli glærhimnusjúkdóms og opinnar fósturslagrásar.

**Tafla 10:** Niðurstöður kí-kvaðrat prófs úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, mæðra sem fékk stera eða blóðsýkinga hlutfall væri breytilegt milli þeirra þar sem fósturslagrás lokaðst fyrir þriðja dag eða ekki.

Flokkar	Breytur	Opin fósturslagrás n	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	21/39 (53.9%)	0.708
	Yfir	51/105 (48.6%)	
Kyn	Karlkyns	41/74 (55.4%)	0.243
	Kvenkyns	31/70 (44.3%)	
Móðir fékk stera	Fékk	54/115 (47.0%)	0.212
	Fékk ekki	18/29 (62.1%)	
RDS*	Fékk	53/83 (64.0%)	< 0.001
	Fékk ekki	16/55 (29.1%)	

\*Notast var við aðra þörun en annars staðar í töflunni vegna skorts á skráningu glærhimnusjúkdóms

**Tafla 11:** Niðurstöður T-prófs úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort mismunur væri á fæðingarþyngd, lengd innlagningar á vökudeild og Apgar eftir 3. mín eftir því hvort fósturslagrás lokist fyrir þriðja dag eða ekki.

	Opin fósturslagrás	Lokuð fósturslagrás	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Fæðingarþyngd í grömmum	1219.8	1284.9	-211.8	81.6	0.382
Fjöldi legudaga í dögum	63.0	57.2	-4.6	16.2	0.269
Apgar eftir 3. mín	7.0	7.0	-0.6	0.6	0.926

Í **Töflu 12** sést að fósturslagarás fyrirburana lokaðist án meðferðar að meðaltali á 19.08 degi en miðgildið var 10.5 dagar. Í **Töflu 13** er tíðni lokanna brotin niður eftir tímabilum.

**Tafla 12:** Helstu gildi um tíma sem leið að lokun án meðferðar

	Minnsta gildi	1. fjórðungsmark	Miðgildi	Meðaltal	3. fjórðungsmark	Efsta gildi
Dagar að lokun án meðferðar	4	7	10.5	19.1	23.5	98

**Tafla 13:** Lokunum án meðferðar skipt niður í hópa eftir tíma.

	Minna en 4	4-8	Meira en 8
Dagar að lokun án meðferðar	1 (3.8%)	9 (34.6%)	16 (61.5%)

Í **Töflu 14 og 15** sést að fósturslagrás léttbura undir 10% lokaðist markvert sjaldnar en annarra án meðferðar, einnig er markverður munur á lokun án meðferðar eftir fæðingarþyngd og Apgar eftir 3. mínútu. Ekki var markverður munur á lokunum án meðferðar eftir kynja- eða blóðsýkingahlutfalli.

**Tafla 14:** Niðurstöður kí-kvaðrat prófs p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, blóðsýkinga- eða kynjahlutfall væri breytilegt milli þeirra þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar eða ekki.

Flokkar	Breytur	Lokaðist án meðferðar n	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	3/29 (10.3%)	0.033
	Yfir	29/88 (32.3%)	
Kyn	Karlkyns	20/62 (32.3%)	0.291
	Kvenkyns	12/65 (21.8%)	
Blóðsýking	Fékk	12/52 (23.1%)	0.441
	Fékk ekki	20(64 (31.3%)	

**Tafla 15:** Niðurstöður T prófa hvort fæðingarþyngd eða Apgar eftir 3. mínútu væri breytileg milli þerra þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar eða ekki.

	Lokaðist án meðferðar	Lokaðist ekki án meðferðar	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	P-gildi
Fæðingarþyngd í grömmum	1259.1	956.0	135.9	470.3	0.001
Apgar eftir 3. mín	7.4	6.3	0.3	1.9	0.006

Í **Töflu 16 og 17** sést hvernig sömu breytur og í **Töflu 14 og 15** líta út ef leiðrétt var fyrir meðgöngulengd með þörun í þörun 2. Aðeins eru markverð tengsl milli Appgarstigunar og að fósturslagrás lokist án meðferðar.

**Tafla 16:** Niðurstöður kí-kvaðrar prófs úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, mæðra sem fékk stera eða blóðsýkingahlutfall væri breytilegt milli þeirra þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar eða ekki.

Flokkar	Breytur	Lokaðist án meðferðar n	p-gildi
Léttburi 10%	Undir	3/13 (23.0%)	0.051
	Yfir	21/35 (60.0%)	
Sepsis	Ekki sepsis	14/27 (51.9%)	1
	Sepsis	10/21 (47.6%)	

**Tafla 17:** Niðurstöður T-prófs úr þörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort mismunur væri á fæðingarþyngd 1 og appgar 5 eftir því hvort fósturslagrásin lokist án meðferðar eða ekki.

	Lokast án meðferðar	Lokast ekki án meðferðar	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Fæðingarþyngd	1223.0	1063.3	-43.1	362.6	0.120
Appgar 5	7.4	6.3	0.0	2.1	0.046

Í **Töflu 18** sést hlutfall barna sem þurftu lyfjameðferð af heild 15.9% og þeirra sem greindust með opna fósturslagrás 61.5%. Í **Töflu 19** sést aldur við fyrstu lyfjagjöf en í **Töflu 20** hvaða áhrif hve snemma fyrsti lyfjagjafadagur var hafði á hvort lyfjameðferð bæri árangur og þörf fyrir skurðaðgerð.

**Tafla 18:** Hlutfall þeirra sem þurftu lyfjameðferð.

	Prósenta
Þurftu lyfjameðferð af heild	15.9
Þurftu ekki lyfjameðferð af heild	84.1
Þurftu lyfjameðferð af heild af þeim sem greindust með opna fósturslagrás	61.5
Þurftu ekki lyfjameðferð af heild af þeim sem greindust með opna fósturslagrás	38.5

**Tafla 19:** Helstu gildi um aldur við fyrstu lyfjagjöf.

	Minnsta gildi	1. fjórðungsmark	Miðgildi	Meðaltal	3. fjórðungsmark	Efsta gildi
Aldur við fyrstu lyfjagjöf í dögum	0	3	5.5	6.7	8	23

**Tafla 20:** Niðurstöður úr kí-kvaðratprófi, p-gildi og prósentur, hvort tíðni árangurs lyfjameðferðar eða skurðaðgerðar sé mismunandi eftir því hvort börn hefji lyfjameðferð snemma eða seint.

	Lyf fyrir 5. dag	Lyf eftir 5. dag	p-gildi
Lyfjameðferð bar árangur	22/35 (62.9%)	20/35 (57.14%)	0.807
Þurftu skurðaðgerð	10/35 (28.6%)	12/35 (34.29%)	0.797

Í **Töflu 21 og 22** sést að ekki var markverður munur eftir kynja- eða léttburahlutfalli á þörf á lyfjameðferð. Markverður munur var á þörf á lyfjameðferð eftir fæðingarþyngd.

**Tafla 21:** Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi p-gildi og prósentur hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall sé breytilegt milli þeirra sem þurftu lyfjameðferð eða ekki.

Flokkar	Breytur	Þurftu lyfjameðferð	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	24/108 (22.2%)	0.058
	Yfir	48/344 (14.0%)	
Kyn	Karlkyns	37/243 (15.2%)	0.755
	Kvenkyns	35/209 (16.8%)	
RDS	Greindist	60/204 (29.4%)	< 0.001
	Greindist ekki	12/248 (4.8%)	

**Tafla 22:** Niðurstöður úr T-prófi hvort mismunur fæðingar þyngd eða Apgar eftir 3. mín milli þeirra sem þurftu lyfjameðferð og ekki.

	Þurftu lyfjameðferð	Þurftu ekki lyfjameðferð	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	0-gildi
Fæðingarþyngd í grömmum	930.8	1498.4	-655.4	-479.9	< 0.001
Apgar eftir 3. mínútu	6.2	7.8	-2.1	-1.2	< 0.001

Í **Töflu 23 og 24** sést hvernig sömu breytur og í **Töflu 21 og 22** líta út ef leiðrétt var fyrir meðgöngulengd með þörfun í þörfun 3. Ekki er markverður munur á neinum breytum.

**Tafla 23:** Niðurstöður kí-kvaðrar prófs úr þörfun m.t.t. meðgöngulengdar, p-gildi og prósentur, hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall væri breytilegt milli þeirra sem fengu lyfjameðferð og ekki.

Flokkar	Breytur	Lyfjameðferð	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	10/13 (76.9%)	0.067
	Yfir	27/61 (44.3%)	
Kyn	Karlkyns	18/40 (45.0%)	0.484
	Kvenkyns	19/34 (55.9%)	
RDS	Greindist	29/58 (78.4%)	1
	Greindist ekki	8/16 (21.6%)	

**Tafla 24:** Niðurstöður T-prófs úr þörfun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort mismunur væri á fæðingarþyngd og Apgar eftir 3. mínútu eftir því hvort fósturslagrásin lokist án meðferðar eða ekki

	Opin fósturslagrás	Lokuð fósturslagrás	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Fæðingarþyngd í grömmum	1018.7	1148.5	-304.0	44.4	0.142
Apgar eftir 3. mínútu	6.5	7.2	-1.4	0.1	0.090

Í **Töflu 25** sést hlutfall lyfjategunda sem börnin fengu.

**Tafla 25:** Hlutfall lyfja sem börnin fengu

Lyf	Fjöldi	Hlutfalt
Indómetasin	35	48.6%
Íbúprófen	34	47.2%
Bæði	3	4.2%

**Tafla 26** sýnir fjölda lyfjakúra sem börnin fengu. **Tafla 27** sýnir hvaða áhrif fjöldi lyfjakúra hefur á árangur lyfjameðferðar og þörf á skurðaðgerð. **Tafla 28 og 29** hvort það hafi verið munur á hópunum sem fengu 1 eða fleiri lyfjakúra.

**Tafla 26:** Sýnir fjölda lyfjakúra.

	≤ 1 Kúr	> 1 kúr
Fjöldi	41/72 (57.0%)	31/72 (43.0%)

**Tafla 27:** Niðurstöður úr kí-kvaðratprófi p-gildi og prósentur varðandi hvort tíðni árangurs lyfjameðferðar eða skurðaðgerðar sé mismunandi eftir því hvort börn fái 1 eða fleiri skammta.

Flokkar	≤ 1 kúr	> 1 kúr	p-gildi
Lyfjameðferð bar árangur	31/41 (75.6%)	12/31 (38.7%)	0.004
Þurftu skurðaðgerð	9/41 (22.0%)	13/31 (41.9%)	0.118

**Tafla 28:** Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi, p-gildi og prósentur, varðandi hvort munur væri á þörf á öndunarvél og greingum á glærhimnusjúkdómi eftir því hvort börnin fengu 1 eða færri lyfjakúr eða meira en 1 lyfjakúr.

	≤ 1 kúr	> 1 kúr	p-gildi
Léttburi undir 10%	15/41 (36.6%)	9/31 (29.0%)	0.674
Þurftu öndunarvél	35/41 (14.6%)	6/31 (19.4%)	0.831
Greindist með glærhimnusjúkdóm	33/41 (80.5%)	27/31 (87.1%)	0.670

**Tafla 29:** Niðurstöður úr T-prófi, hvort munur væri á hópunum sem fengu 1 lyfjakúr eða minn og þeim sem fengu meira en 1 lyfjakúr. Athugað voru legudagar, meðgöngulengd, fæðingarþyngd og Appgar eftir 3. mínútu.

	≤ 1 Kúr	> 1 Kúr	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Legudagar	80.3	90.3	-26.4	6.2	0.222
Meðgöngulengd	27.1	26.5	-0.5	1.7	0.291
Fæðingarþyngd	956.6	896.6	-92.6	212.4	0.436
Appgar 3. mínútu	6.1	6.3	-1.0	0.8	0.800

Í **Töflu 29** sést fjöldi lyfjaskammta eftir lyfjunum íbúprófen og indómetasín. Í **Töflu 30** sést að ekki var markverður munur á fjölda skammta sem börnin fengu eftir lyfjum.

**Tafla 30:** Fjöldi lyfjaskammta eftir lyfjum.

	Minnsta gildi	1. fjórðungsmark	Miðgildi	Meðaltal	3. fjórðungsmark	Efsta gildi
Íbúprófen	2	3	3	4.2	6	8
Indómetasín	2	3	3	3.9	4	10

**Tafla 31:** Niðurstöður úr kí-kvaðar p-gildi og prósentur, lyfjakúra fjöldi eftir lyfjum.

	≤ 1 kúr	> 1 kúr	n	p-gildi
Íbúprófen	18 (52.9%)	16 (47.1%)	34	0.755
Indómetasín	23 (65.7%)	12 (34.3%)	35	

Í **Töflu 32 og 33** sést að ekki var marktækur munur eftir kynja- eða léttburahlutfalli né var markverður munur á árangri lyfjameðferðar eftir aldri við fyrstu lyfjagjöf. Markverður munur var á árangri lyfjameðferðar eftir fæðingarþyngd.

**Tafla 32:** Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi og prósentur, hvort lyfjameðferð mismunandi skilaði árangri eftir léttburastöðu og kyni.

Flokkar	Breytur	Árangur	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	14/24 (58.3%)	1
	Yfir	29/48 (60.4%)	
Kyn	Karlkyns	24/37 (64.9%)	0.5
	Kvenkyns	19/35 (54.3%)	
RDS	Greindist	38/60 (63.3%)	0.435
	Greindist ekki	5/11 (45.5%)	

**Tafla 33:** Niðurstöður úr T-prófi varðandi hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall færi breytilegt eftir árangri lyfjameðferðar.

	Meðaltal Árangur	Meðaltal án Árangurs	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p- gildi
Fæðingarþyngd í grömmum	997.0	794.3	57.8	347.6	0.007
Aldur við fyrstu lyfjagjöf í dögum	6.2	7.5	-3.9	1.3	0.318

Í **Töflu 34 og 35** sést hvernig sömu breytur og í **Töflu 32 og 33** líta út ef leiðrétt var fyrir meðgöngulengd með þörun í þörun 4. Ekki er markverður munur á neinum breytum.

**Tafla 34:** Niðurstöður kí-kvaðratprófa úr þörun m.t.t meðgöngulengdar, hvort léttbura-, kynja- og glærhimnusjúkdómshlutfall væri breytilegt eftir árangri lyfjameðferðar.

Flokkar	Breytur	Árangur	Ekki árangur	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	5/20 (25.0%)	6/20 (30.0%)	1
Kyn	Karlkyns	8/20 (40.0%)	8/20 (40.0%)	1

RDS Greindist 18/21 (85.7%) 16/21 (76.2%) 0.694

**Tafla 35:** Niðurstöður T-prófa úr pörun m.t.t. meðgöngulengdar, hvort fæðingarþyngd eða aldur við fyrstu lyfjagjöf hefðu áhrif á árangur lyfjameðferðar.

	Opin fósturslagrás	Lokuð fósturslagrás	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p- gildi
Fæðingarþyngd í grómmum	929.8	870.0	-126.8	246.4	0.519
Aldur við fyrstu lyfjagjöf	6.8	7.4	-4.0	2.9	0.742

Í **Töflu 36** sést að markverður munur var á árangri lyfjameðferða milli þeirra sem fengu íbúprófen og indómetasín. Í **Töflu 37 og 38** sést að ekki var markverður munur á kynjahlutfalli né fæðingarþyngdar milli íbúprófen og indómetasín hópanna. Markverður munur var þá á léttburahlutfalli, meðgöngulengd og aldri við fyrstu lyfjagjöf milli íbúprófen og indómetasín hópanna. Í **Töflu 40** sést að ekki er markverður munur á meðgöngulend þeirra sem hlutu áranur f lyfjameðferð ef skipt er eftir lyfjum.

**Tafla 36:** Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi og prósentur, hvort mismunur væri milli árangur íbúprófens og indómetasíns.

	Árangur	p-gildi
Indómetasín	27/35 (77.1%)	0.010
Íbúprófen	15/34 (44.1%)	

**Tafla 37:** Niðurstöður úr kí-kvaðratprófi p-gildi og prósentur, hvort mismunur væri milli íbúprófen og indómetasín hópanna varðandi léttbura- eða kynjahlutfall.

	Indómetasín	Íbúprófen	p-gildi
Léttburar undir 10%	17/35 (48.6%)	7/34 (20.6%)	0.029
Karlkyns	18/35 (51.4%)	18/34 (52.9%)	1

**Tafla 38:** Niðurstöður úr T-prófi hvort mismunur væri milli íbúprófen og indómetasín hópanna varðandi meðgöngulengd, fæðingarþyngd eða aldri við fyrstu lyfjagjöf.

	Meðaltal íbúprófen	Meðaltal indómetasín	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Meðgöngulengd í vikum	25.8	27.6	-2.9	-0.8	0.001
Fæðingarþyngd í grómmum	878.0	956.2	-233.0	76.6	0.317
Aldur við fyrstu lyfjagjöf	9.1	4.4	2.5	6.8	<0.001
Lengd innlagnar	87.9	84.1	-12.9	20.5	0.652



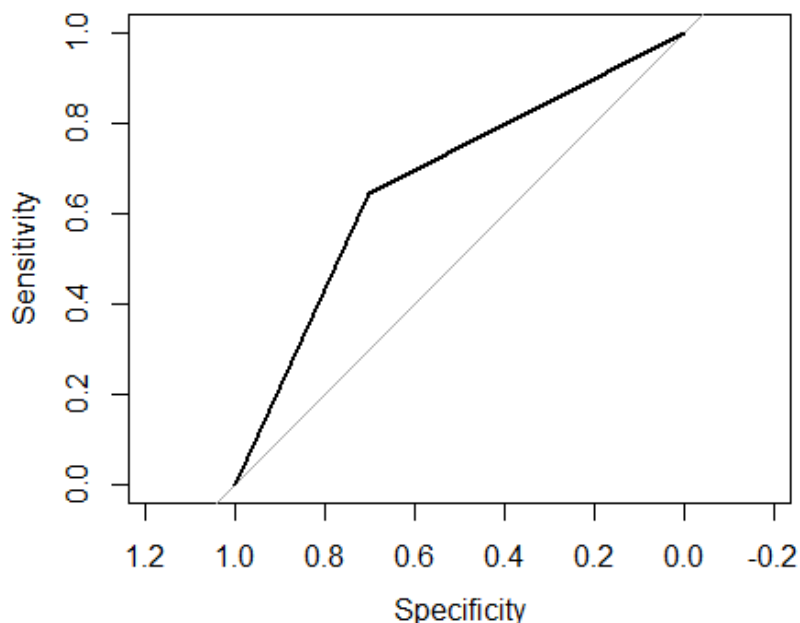
**Tafla 39:** Niðurstöður úr Mann-Whitney U prófi hvort aldur við fyrstu lyfjagjöf hafi áhrif á árangur lyfjameðferðar eftir lyfjum.

	Miðgildi íbúprófen	Spönn íbufrófen	Miðgildi indómetasín	Spönn indómetasín	p-gildi
Aldur við fyrstu lyfjagjöf í dögum	8	3-23	3.5	0-15	<0.001

**Tafla 40:** Niðurstöður úr T-prófi hvort mismunur væri á árangri eftir meðgöngulend ef skipt væri eftir lyfjum.

	Meðaltal meðgöngulengdar með árangri	Meðaltal meðgöngulengdar án árangurs	lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p- gildi
Íbúprófen	26.1	25.6	-1.0	2.0	0.519
Indómetasín	27.9	26.5	-0.6	3.4	0.140

Gerð var tvíkosta lógítísk aðhvarfsgreining til að skoða hvaða breytur hefðu áhrif á árangur lyfjameðferðar, eina sem var marktækt var hvort lyfið var notað  $p=0.006$ , kí kvaðrat próf á því sýnir  $OR= 4.3, 2.5-97.5\% = 1.6-12.6, (p=0.005)$ . Gerð var ROC kúrva til að sýna útskýringarmátt mismunandi lyfja á árangur lyfjameðferðar eins og sést í **Mynd 2**, flatarmálið undir kúrfunni sem var 0.67.



**Mynd 2:** ROC kúrva af líkani sem spáir fyrir um árangur lyfjameðferðar m.t.t. lyfja.

Í **Töflu 41** sést tíðni og hlutfall endurofnanna af þeim sem greindust með opna fósturslagrás á 3. degi og hjá þeim sem fengu lyfjameðferð. Í **Töflu 42 og 43** sést að ekki var markverður munur á endurofnunartíðni eftir kynja-, léttbura eða sepsishlutfalli.

**Tafla 41:** Hlutfall og fjöldi endurofnanna.

	Fjöldi
Opnaðist aftur af þeim sem greinast með opna fósturslagrás	11/117 (9.4%)
Opnaðist aftur af þeim sem fengu lyfjameðferð við opinni fósturslagrás	10/53 (18.87%)

**Tafla 42:** Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi p-gildi og prósentur, hvort mismunur væri á léttbura-, kynja- eða sepsis hlutfalli eftir því hvort fósturslagrás endurofnist eða ekki

Flokkar	Breytur	Endurofnun	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	4/29 (13.8%)	0.57
	Yfir	7/88 (8.0%)	
Kyn	Karlkyns	7/62 (11.3%)	0.67
	Kvenkyns	4/55 (7.3%)	
Sepsis	Fékk	3/64 (4.7%)	0.109*
	Fékk ekki	8/53 (15.1%)	

\*Of fáir í einhverjum hóp til að kí-kvaðrat skili markverðum niðurstöðum.

**Tafla 43:** Niðurstöður úr T-prófi, hvort mismunur væri á meðgöngulengd eða fæðingarþyngd milli þeirra þar sem fósturslagrásin opnaðist aftur og ekki.

	Opnaðist aftur	Opnaðist ekki aftur	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Meðgöngulengd í vikum	26.0	27.4	-2.9	0.09	0.064
Fæðingarþyngd í grömmum	793.8	1064.4	-455.1	-86.0	0.007

Í **Töflu 44** sést tíðni og hlutfall skurðaðgerða af heild og af þeim sem greindust með opna fósturslagrásar. Í **Töflu 45 og 46** sést að ekki var markverður munur á þörf á skurðaðgerð eftir léttbura undir 10% greiningu, kynjum eða lyfjum. Markverður munur var á þörf á skurðaðgerð eftir fæðingarþyngd barna og Apgar eftir 3. mínútu.

**Tafla 44:** Sýnir hversu hátt hlutfall þurfti á skurðaðgerð að halda.

	Fjöldi
Þurftu skurðaðgerð af heild	24/452 (5.3%)
Þurftu skurðaðgerð af þeim sem greindust með opna fósturslagrás	24/117 (20.51%)

**Tafla 45:** Niðurstöður úr kí-kvaðrat prófi p-gildi og prósentur, hvort mismunur sé á þörf á skurðaðgerð eftir léttbura-, kynja-, lyfja- eða glærhimnusjúkdóms hlutfalli.

Flokkar	Breytur	Skurðaðgerð	p-gildi
Léttburar 10%	Undir	9/108 (8.3%)	0.174
	Yfir	15/344 (4.4%)	
Kyn	Karlkyns	11/243 (45.8%)	0.555
	Kvenkyns	13/209 (64.2%)	
Lyf	Íbúprófen	13/34 (37.2%)	0.260
	Indómetasín	8/35 (22.9%)	
RDS	Greindist	13/209 (9.3%)	0.001
	Greindist ekki	11/243 (1.6%)	

**Tafla 46:** Niðurstöður úr T-prófi, hvort mismunur væri á þörf á skurðaðgerð eftir fæðingarþyngd eða Apgar eftir 3. mínútu .

	Meðaltal skurðaðgerð	Meðaltal ekki aðgerð	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Þyngd barna í grömmum	809.4	1441.6	-757.1	-507.1	<0.001
Apgar eftir 3. min	6.2	7.7	-2.2	-0.7	<0.001

Í **Töflu 47 og 48** sést hvernig sömu breytur og í **Töflu 45 og 46** líta út ef leiðrétt var fyrir meðgöngulengd með þörfun í þörfun 6. Ekki er markverður munur á neinum breytum.

**Tafla 47:** Niðurstöður úr þörfun m.t.t. meðgöngulengdar, kí-kvaðrat próf p gildi og prósentur, hvort léttbura-, kynja- eða íbúprófen-indómetasín eða glærhimnusjúkdóms hlutfall sé mismunandi eftir því hvort börnin þurftu skurðaðgerð eða ekki.

Flokkar	Skurðaðgerð	Ekki skurðaðgerð	p-gildi
Léttburar undir 10%	7/19 (36.8%)	5/19 (26.3%)	0.727
Karlkyns	9/19 (47.4%)	12/19 (63.2%)	0.514
Indómetasín/íbúprófen	8/16 (50.0%)	8/16 (50.0%)	1
RDS	15/19 (78.9%)	18/19 (94.7%)	0.337*

\*Til að para eftir lyfjum var notast við aðra þörfun en annarstaðar í töflunni.

**Tafla 48:** Niðurstöður úr þörfun m.t.t. meðgöngulengdar, T-próf, hvort fæðingarþyngd eða Appgar eftir 3. mínútu væru mismunandi milli þeirra þurftu skurðaðgerð eða ekki.

	Skurðaðgerð	Ekki skurðaðgerð	Lægra öryggisbil	Efra öryggisbil	p-gildi
Fæðingarþyngd	787.2	839.9	-242.3	136.8	0.575
Apgar 3. min	6.6	5.6	-0.1	2.1	0.076

## 4. Umræður

Í rannsókninni voru öll börn sem fæddust eftir 23-32 vikna meðgöngu á Íslandi á tímabilinu 2007-2016. Börnin voru öll á Vökudeild Landsspítalans og fengu sambærilega meðferð. Gögnunum var ekki öllum safnað af rannsakanda en hluti gagnanna var fenginn úr fæðingarskrá. Gögn sem svöruðu rannsóknarspurningum var þó öllum safnað af einum og sama rannsakendanum.

Af 452 fyrirburum sem voru í rannsókninni greindust 117 (25.9%) með opna fósturslagrás sem er töluvert lægra en í sambærilegum rannsóknum (65%) (13, 142). Ef horft er til stórrar rannsóknar Ngo, S et.al. (143) þar sem skoðaðir voru 28025 fyrirbura undir 1500 g var tíðnin á opinni fósturslagrás 38 – 50% en sambærilegur hópur í þessari rannsókn greindist með opna fósturslagrás í 39.6% tilvika eins og sést í **Töflu 7**. Í 32 tilfellum (27.35%) lokaðist slagrásin án meðferðar sem gæti talist lágt ef miðað er við lítið íhlutandi meðferð (12, 15, 142, 144). Í þessari rannsókn þurftu 72 af þeim 117 sem greindust með opna fósturslagrás á lyfjameðferð að halda (61.54%). Ef horft er til rannsóknar Ngo, S et.al (143) þá þurftu 60.5 – 87.3% barna undir 1500 g ekki meðferð, en hjá sambærilegum hóp í þessari rannsókn þurftu 28.3% barna ekki meðferð eins og sést í **Töflu 7**. Lyfjameðferð bar árangur í 53 tilfellum (73.61%) en opnaðst aftur hjá 10 (18.87%) svo árangur náðist hjá 43 (59.72%) sem er í lægri kanntinum en margar rannsóknir eru með tölur á bilinu 70-85% (56, 73, 74, 106). Í þessari rannsókn þurftu 24 börn 20.54% á skurðaðgerð að halda sem er svipað og í öðrum litlum rannsóknum 22-36% (13, 122). Skurðaðgerðartíðni er þó umtalsvert hærri en hjá Ngo, S et.al (143) þar sem 5.9 – 9.1% barna undir 1500 g þurftu skurðaðgerð en sambærilegur hópur þurfti á aðgerð að halda í 23.2% tilvika í þessari rannsókn eins og sést í **Töflu 7**.

Niðurstöður T prófa m.t.t. meðgöngulengdar fyrir **Töflu 1, 2, 4 og 5** eru dregnar saman í **Töflu 3 og 6**. Niðurstöðurnar eru í samræmi við það sem sést hefur í öðrum rannsóknum, börn sem fæðast eftir styttri meðgöngu eru markvert líklegri til að greinast með opna fósturslagrás (5, 13, 52, 145), þurfa lyfjameðferð (12, 14, 15) og skurðaðgerð (13, 122) en ólíklegra er að lyfjameðferð skili árangri (142, 146, 147).

Samkvæmt **Töflu 6, 8 og 9** eru börn fæðast eftir styttri meðgöngulengd eru léttari við fæðingu og greinast með glærhimnusjúkdóm líklegri en önnur að greinast með opna fósturslagrás. Eftir að leiðrétt er fyrir meðgöngulengd var ekki lengur marktækur munur á hópnum eins og sést í **Töflu 10 og 11** nema hvað varðar glærhimnusjúkdóm, sem er í samræmi við aðrar rannsóknir (16, 17). Hvenær opin fósturslagrás byrjar að vera viðvarandi er álitaefni, hún hefur verið skilgreind sem viðvarandi eftir 10 daga (12) en meðferð byrjar oft mun fyrr ef einkenni koma fram. Meðaltími sem leið þar til að lyfjagjöf var hafin í þessari rannsókn var 6.69 dagar og miðgildið 5.5 dagar eins og sést í **Töflu 19**. Í flestum tilfellum var ekki verið að meðhöndla “viðvarandi” opna fósturslagrás. Skilgreining á hsPDA og opinna fósturslagrás og skilyrði fyrir að hefja meðferð eru mismundi eftir rannsóknum (43) og því erfitt að samræma niðurstöður rannsókna.

Í **Töflu 12** er lýsing á helstu gildum sem tengjast því hvenær fósturslagrás lokast án meðferðar. Það eru umtalsverðir vankanntar á þessum tölum; það skekkir tölurnar þegar lyf eru gefin snemma og fósturslagrásinni ekki gefinn tími til að lokast án meðferðar og eftirlit er oft af skörum skammti hjá börnum sem ekki hafa klínísk einkenni opinna fósturslagrásar. Í nokkrum tilvikum voru börnin með lítið op á fósturslagrás þegar þau voru ómuð og svo ekki ómuð næst fyrr en við útskrift sem var allt að 40

dögum seinna.

Samkvæmt **Töflu 6, 14 og 15** eru börn sem eru léttari við fæðingu og með styttri meðgöngulengd ólíklegri en önnur til að fósturslagrás lokist án meðferðar. Einnig voru léttburar og lægra Appgar eftir 3. mínútu líklegri til að þurfa meðferð til að fósturslagrásin lokist. Til að leiðrétta fyrir meðgöngulengd var framkvæmd pörun. **Tafla 16 og 17** sýna niðurstöður pörunnar. Aðeins Appgar eftir 3. mínútu var enn marktækt breytilegt milli hópanna. Þetta eru ekki tengsl sem mikið er ritað um og þarfnast frekari rannsókna. Ef afl rannsóknarinnar hefði verið meira er líklegt að léttburar hefðu verið markvert líklegri til að þurfa meðferð við opinni fósturslagrás. Í rannsóknum er oft talað um hlutfall lokanna, t.d. indómetasín með lokun í 70-85% tilvika (56, 73, 74), íbúprófen í kringum 70-85% (56, 106) og svo framvegis en lítið er um stórar rannsóknir um hve mikil aukning á tíðni lokunnar er miðað við ef ekkert er viðhafst (56, 78). Einhverjar rannsóknir hafa skoðað tíðni lokana með stuðningsmeðferð og hafa tíðnir á borð við 60-95% í undir 1500 g og 34-50% í undir 1000 g komið fram en þó ber að hafa í huga að þessar rannsóknir eru litlar (12, 15, 144). Tíðnin á Vökudeildinni var 19.2% undir 1500 g og 14.7% undir 1000 g en þar var beitt meira íhlutandi meðferðaráætlun.

Samkvæmt **Töflu 6, 20 og 21** voru börn sem voru með styttri meðgöngutíma og minni fæðingarþyngd og lægra Appgar eftir 3. mínútu líklegri til að þurfa lyfjameðferð. Til að leiðrétta fyrir meðgöngulengd var framkvæmt pörun. Í **Töflu 21 og 22** eru niðurstöður hennar. Ekki fannst lengur markverður munur á hópunum en ef afl rannsóknarinnar hefði verið meiri hefði léttburahlutfall hugsanlega verið markvert mismunandi milli hópanna.

Í **Töflu 24** er hlutfall lyfjanna sem börnin fengu en indómetasín var notað á fyrrihluta rannsóknartímabilsins en íbúprófen á seinna. Samkvæmt **Töflu 6, 32 og 33** var lyfjameðferð líklegri til að skila árangri hjá börnum sem fæddust þyngri og eftir lengri meðgöngu. Ef leiðrétt var fyrir meðgöngulengd þá var ekki lengur munur milli barnanna eins og sést í **Töflu 34 og 35**. Pörun fyrir árangri lyfjameðferðar m.t.t. meðgöngulengdar var fámenn en þó eru niðurstöðurnar skýrar.

Hvenær fyrsta lyfjagjöf er gefin og hvort betri niðurstöður náist ef lyfjagjöf hefst snemma er álitamálið (16, 18, 31, 39, 40, 52, 76-79). Í **Töflu 19** má sjá helstu gildi um hvenær lyfjagjöf hófst. Helst bera að nefna miðgildið 5.5 daga. Til að skoða hvort munur væri á árangri lyfjameðferðar og tíðni skurðaðgerðar var börnunum sem fengu lyf skipt í tvo hópa, lyf fyrir og með 5. degi og börn sem fengu eftir 5. dag. Þessir hópar eru bornir saman í **Töflu 20**. Ekki fannst lengur markverður munur á árangri lyfjameðferðar né tíðni skurðaðgerðar sem er í samræmi við Fowlie P. et.al. (31) en passar ekki jafn vel við Liebowitz M. et.al. (79). Þessar tvær rannsóknir eru þó að skoða fyrirbyggjandi meðferð á móti einkenameðferð.

Í **Töflu 24** sést að þó það séu fleiri sem fengu einn lyfjakúr er ekki markverður munur á hópunum. Í **Töflu 27** er skoðað hvort mismunur sé á  $\leq 1$  lyfjakúr og  $> 1$  lyfjakúr varðandi árangur af lyfjameðferð og þörf á skurðaðgerð. Ekki kemur á óvart að  $\leq 1$  lyfjakúr sé með markvert betri árangur af lyfjameðferð en  $> 1$  lyfjakúr en tíðni lokunnar með seinni kúr er þó í lægri kanntinum í þessari rannsókn (3, 13). Áhugavert þykir þó að ekki sé markverður munur á þörf á skurðaðgerð milli hópanna í ljósi þess að markverður munur er á árangri. Hugsanlega eru þessar niðurstöður vegna lítás þýðis. Einnig var skoðað hvort einhver forspágildi um þörf á fleiri en einum lyfjakúr væri hægt að finna. Í **Töflu 28 og 29** sést að enginn markverður munur fannst á hópunum.

Nokkuð kemur á óvart hve mikill munur er á virkni indómetasíns og íbúprófens eins og sést í **Töflu 36**, sérstaklega ef litið er til annarra sambærilegra rannsókna (11, 13, 51, 56, 59, 66, 73, 74, 106, 115). Þegar skoðað var hvort munur væri milli indómetasín og íbúprófen hópanna í **Töflu 37 og 38** sést að börnin sem fengu indómetasín voru með markvert lengri meðgöngulengd og fengu lyf fyrr ásamt því að hlutfallega fleiri léttburar voru í indómetasín hópnum. Árangursmunurinn var skoðaður frekar með tilliti til meðgöngulengdar í **Töflu 40**. Þar sést að meðgöngulengd hefur ekki markverð áhrif á árangur lyfjanna. Í ljósi þessara niðurstaðna var ákveðið að skoða árangursmuninn með tvíkosta lógítískri aðfallsgreiningu. Þar kom í ljós að meðgöngulengd með lyfjum hafði ekki markverð áhrif á árangur lyfjameðferðar. Indómetasín hafði markvert betri áhrif en íbúprófen en útskýringargildi aðfallsgreiningarinnar var ekki mikið.

Athuga þarf sérstaklega muninn milli hópanna í aldri barns við fyrstu lyfjagjöf ef skoða á lokunartíðni. Í **Töflu 39** má sjá miðgildi aldurs þegar barn fær fyrsta lyfjaskammt hjá indómetasín 3.5 dagar og íbúprófens 8. dagar. Möguleiki er á að fósturslagrásin lokist án meðferðar (12, 15) á mismunartímanum. Í þessari rannsókn eru til að mynda 9 einstaklingar þar sem fósturslagrásin lokaðist án meðferðar milli 4. og 8. dags (34.62 % allra lokana án meðferðar) eins og sést í **Töflu 13**.

Samkvæmt **Töflu 42 og 43** var fósturslagrásin líklegri til að opnast aftur hjá börnum sem fæddust léttari og eftir styttri meðgöngu sem er í samræmi við aðrar rannsóknir (3, 120) Þörun 5 sem var þörun eftir endurofnun m.t.t. meðgöngulengdar var aðeins með 11 börnum í hvorum hóp og ekkert markvert fékkst út úr henni.

Samkvæmt **Töflu 45 og 46** voru börn sem fæddust léttari, greindust með glærhimnusjúkdóm og lágt Appgar eftir 3. mínútu markvert líklegri til að þurfa skurðaðgerð. Til að leiðrétta fyrir meðgöngulengd var þörun framkvæmd. Í **Töflu 47 og 48** sést að fæðingarþyngd, hvaða lyf barnið fékk, glærhimnusjúkdómshlutfall og Appgar eftir 3. mínútu hafði ekki lengur markverð áhrif. Ef meira afl hefði verið í rannsókninni gæti Appgar eftir 3. mínútu hafa orðið martækt.

Það er fullljóst að opinn fósturslagrás hefur ekki verið full rannsökuð og þó þessi rannsókn stígi mikilvægt skref í kortlagningu sjúkdómsins á Íslandi er margt ógert. Parasetamól er nýleg viðbót við lyfjaflórana við opinni fósturslagrás (13, 55, 60). Hægt væri að byggja á þessari rannsókn þegar parasetamól er skoðað ef það kemur í notkun á Vökudeild Barnaspítala Hringins. Það væri einnig gott að gera aðra rannsókn byggða svipað upp á lengra tímabili til að bæta afl rannsóknarinnar. Langtíma rannsóknir á opinni fósturslagrás hafa ekki verið gerðar á Íslandi en rannsókn á þeim börnum sem þurftu meðferð við opinni fósturslagrás og langtímahorfur barnanna væri hægt að framkvæma. Árangursmunur indómetasíns og íbúprófens er áhugaverður og ekki í samræmi við aðrar rannsóknir. Það væri best að gera framsýna slembða rannsókn til að staðfesta þessar niðurstöður og komast að því hvort munurinn sé raunverulegur og ef svo er þá hvers vegna.

Niðurstöður rannsóknarinnar undirstrika að minnstu börnin eru í mestri áhættu að vera með viðvarandi opna fósturslagrás og að hún lokist síður. Það virðist vera í lagi að bíða með lyfjameðferð ef ástand barnsins leyfir en hugsanlega þarf að endurskoða verkferla varðandi ákvarðanatöku um skurðaðgerð á Barnaspítala Hringins.

## 5. Heimildaskrá

1. Sadler TWTW. Langmans's Medical Embryology 12 ed. United States: Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c2012.; 2012. 384 p.
2. Fink BW. Congenital heart disease: Year Book Medical Pub; Subsequent edition 1991. 224 p.
3. Clyman RI. Patent Ductus Arteriosus in the premature infant. Avery's Diseases of the Newborn 2005. p. 816-26.
4. Clyman RI. Developmental Physiology of the Ductus Arteriosus. In: A. Walker AL, editor. Fetal and Neonatal Cardiology. Saunders, Philadelphia 1990. p. 64-75.
5. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. J Pediatr. 1981;98(3):443-8.
6. Richard J Schanler M. Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns. .
7. Waleh N, Kajino H, Marrache AM, Ginzinger D, Roman C, Seidner SR, et al. Prostaglandin E2--mediated relaxation of the ductus arteriosus: effects of gestational age on G protein-coupled receptor expression, signaling, and vasomotor control. Circulation. 2004;110(16):2326-32.
8. Gupta S, Prasanth K, Chen CM, Yeh TF. Postnatal Corticosteroids for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease in the Preterm Newborn. International Journal of Pediatrics. 2012;2012.
9. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Ballard PL, Rudolph AM, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. The American journal of physiology. 1981;241(3):H415-20.
10. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. Pediatric research. 1998;43(5):633-44.
11. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. Experimental and Therapeutic Medicine. 2016;12(4):2531-6.
12. 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):1113-21.
13. Valerio E, Valente MR, Salvadori S, Frigo AC, Baraldi E, Lago P. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. European journal of pediatrics. 2016;175(7):953-66.
14. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. J Pediatr. 1984;104(6):915-20.
15. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. American journal of perinatology. 2008;25(10):661-6.
16. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. J Pediatr. 1995;127(5):774-9.
17. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001;107(1):E1.
18. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 2016;137(1).
19. Vick GW, 3rd, Satterwhite C, Cassady G, Philips J, Yester MV, Logic JR. Radionuclide angiography in the evaluation of ductal shunts in preterm infants. J Pediatr. 1982;101(2):264-8.
20. Kimball TR, Ralston MA, Khoury P, Crump RG, Cho FS, Reuter JH. Effect of ligation of patent ductus arteriosus on left ventricular performance and its determinants in premature neonates. Journal of the American College of Cardiology. 1996;27(1):193-7.
21. Joseph B Philips III M, FAAP. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants Uptodate: Uptodate; [updated 01.03.18; cited 2018

- 14.04.18]. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants].
22. 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. *Pediatrics international*. 2006;48(3):305-12.
  23. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137(1):68-72.
  24. Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatric research*. 1991;30(6):616-21.
  25. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2009;154(6):873-6.
  26. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(4):1333-46.
  27. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9520):1421-31.
  28. Brown ER, Stark A, Sosenko I, Lawson EE, Avery ME. Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. *J Pediatr*. 1978;92(6):982-4.
  29. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, 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(6):1345-50.
  30. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr*. 2006;148(6):730-4.
  31. Fowlie P, Davis P. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2003;88(6):F464-6.
  32. Lipman B, Serwer GA, Brazy JE. Abnormal cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1982;69(6):778-81.
  33. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*. 1978;187(1):1-7.
  34. Sehgal A, McNamara PJ. Coronary artery perfusion and myocardial performance after patent ductus arteriosus ligation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;143(6):1271-8.
  35. Way GL, Pierce JR, Wolfe RR, McGrath R, Wiggins J, Merenstein GB. ST depression suggesting subendocardial ischemia in neonates with respiratory distress syndrome and patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1979;95(4):609-11.
  36. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr*. 2008;153(3):350-3.
  37. Jaleel MA, Rosenfeld CR. Patent Ductus Arteriosus and Intraventricular Hemorrhage: A Complex Association. *The Journal of Pediatrics*. 163(1):8-10.
  38. Addock LM. Clinical manifestation and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn. *Uptodate*.
  39. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):485-91.
  40. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics*. 2008;121(2):e233-8.
  41. Perlman JM, Rollins N, Burns D, Risser R. Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. *Pediatrics*. 1993;91(2):474-80.



42. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Payne B. Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostaglandin E2. *J Pediatr.* 1983;102(6):907-11.
43. Ibrahim TK, Haium AA, Chandran S, Rajadurai VS. Current controversies in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian pediatrics.* 2014;51(4):289-94.
44. El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *J Pediatr.* 2015;167(6):1354-61.e2.
45. Tan ZH, Baral VR. Principles of Clinical Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Neonates. *Current pediatric reviews.* 2016;12(2):83-97.
46. Vettukattil JJ. Editorial: Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Neonates. *Current pediatric reviews.* 2016;12(2):78-82.
47. Rostas SE, McPherson CC. Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus: Current Options and Outstanding Questions. *Current pediatric reviews.* 2016;12(2):110-9.
48. Hillman M, Meinarde L, Rizzotti A, Cuestas E. Inflammation, High-sensitivity C-reactive Protein, and Persistent Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Revista espanola de cardiologia (English ed).* 2016;69(1):84-5.
49. Meinarde L, Hillman M, Rizzotti A, Basquiera AL, Tabares A, Cuestas E. C-reactive protein, platelets, and patent ductus arteriosus. *Platelets.* 2016;27(8):821-3.
50. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, 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(1):36-42.
51. Bardanzellu F, Neroni P, Dessi A, Fanos V. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? *BioMed research international.* 2017;2017:1438038.
52. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine.* 2001;344(26):1966-72.
53. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1978;92(3):467-73.
54. Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome. Effects of pulmonary compliance and ventilation. *The American review of respiratory disease.* 1991;143(2):236-9.
55. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1618-21.
56. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Archives of disease in childhood.* 2013;98(6):462-6.
57. Park MK, Kuehl TJ, Hayashi S. Differential effects of prostaglandins on mesenteric and cerebral arteries isolated from premature newborn baboons. *European journal of pediatrics.* 1987;146(1):61-2.
58. Anderson RJ, Berl T, McDonald KD, Schrier RW. Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. *The Journal of clinical investigation.* 1975;56(2):420-6.
59. Oncel MY, Erdeve O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World Journal of Clinical Pediatrics.* 2016;5(1):75-81.
60. Roofthoof DW, van Beynum IM, de Klerk JC, van Dijk M, van den Anker JN, Reiss IK, et al. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *European journal of pediatrics.* 2015;174(11):1433-40.
61. Black MJ, Sutherland MR, Gubhaju L, Kent AL, Dahlstrom JE, Moore L. When birth comes early: effects on nephrogenesis. *Nephrology (Carlton, Vic).* 2013;18(3):180-2.

62. Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1991;64(6):777-84.
63. Kluger J, Cody RJ, Laragh JH. The contributions of sympathetic tone and the renin-angiotensin system to severe chronic congestive heart failure: response to specific inhibitors (prazosin and captopril). *The American journal of cardiology*. 1982;49(7):1667-74.
64. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *The New England journal of medicine*. 1976;295(10):526-9.
65. Levenson DJ, Simmons CE, Jr., Brenner BM. Arachidonic acid metabolism, prostaglandins and the kidney. *The American journal of medicine*. 1982;72(2):354-74.
66. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Aune D, Mbuagbaw L, Veroniki AA, et al. Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(7):e011271.
67. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug-induced acute kidney injury in neonates. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28(2):180-7.
68. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1983;103(6):979-84.
69. Pace-Asciak C. Activity profiles of prostaglandin 15- and 9-hydroxydehydrogenase and 13-reductase in the developing rat kidney. *The Journal of biological chemistry*. 1975;250(8):2795-800.
70. Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, Antonucci R, Zaffanello M, Dessi A, et al. Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2011;24 Suppl 1:50-2.
71. Fanos V, Antonucci R, Zaffanello M, Mussap M. Neonatal drug induced nephrotoxicity : old and next generation biomarkers for early detection and management of neonatal drug-induced nephrotoxicity, with special emphasis on uNGAL and on metabolomics. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(27):4595-605.
72. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *The New England journal of medicine*. 1976;295(10):530-3.
73. Dash SK, Kabra NS, Avasthi BS, Sharma SR, Padhi P, Ahmed J. Enteral paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian pediatrics*. 2015;52(7):573-8.
74. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European journal of pediatrics*. 2017;176(2):233-40.
75. Bel FV, Zoeren DV, Schipper J, Gult GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*. 1990;116(6):965-70.
76. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(7):Cd000174.
77. Bada HS, Green RS, Pourcyrous M, Leffler CW, Korones SB, Magill HL, et al. Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 1989;115(4):631-7.
78. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2015;20(4):272-7.
79. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr*. 2017;187:119-26.e1.

80. van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118(4 Pt 1):621-6.
81. Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW, Radde IC, Soldin SJ. Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1979;95(4):583-7.
82. Leung MP, Chau K-t, Hui P-w, Tam AYC, Chan FL, Lai C-l, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics.* 1988;113(6):1044-9.
83. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Doppler assessment of human neonatal gut blood flow velocities: postnatal adaptation and response to feeds. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 1992;15(1):6-12.
84. Malcolm DD, Segar JL, Robillard JE, Chemtob S. Indomethacin compromises hemodynamics during positive-pressure ventilation, independently of prostanoids. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985).* 1993;74(4):1672-8.
85. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biology of the neonate.* 1999;76(4):242-52.
86. Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. *Pediatric research.* 1985;19(11):1160-4.
87. Dorinsky PM, Hamlin RL, Gadek JE. Alterations in regional blood flow during positive end-expiratory pressure ventilation. *Critical care medicine.* 1987;15(2):106-13.
88. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *The New England journal of medicine.* 1981;304(7):387-92.
89. Sehgal A, Ramsden CA, McNamara PJ. Indomethacin impairs coronary perfusion in infants with hemodynamically significant ductus arteriosus. *Neonatology.* 2012;101(1):20-7.
90. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. *Pediatrics.* 1989;84(5):802-7.
91. Austin NC, Paireudeau PW, Hames TK, Hall MA. Regional cerebral blood flow velocity changes after indomethacin infusion in preterm infants. *Archives of disease in childhood.* 1992;67(7 Spec No):851-4.
92. McCormick DC, Edwards AD, Brown GC, Wyatt JS, Potter A, Cope M, et al. Effect of indomethacin on cerebral oxidized cytochrome oxidase in preterm infants. *Pediatric research.* 1993;33(6):603-8.
93. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Reynolds EOR, Cope M, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *The Lancet.* 1990;335(8704):1491-5.
94. Altman DI, Powers WJ, Perlman JM, Herscovitch P, Volpe SL, Volpe JJ. Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. *Annals of Neurology.* 1988;24(2):218-26.
95. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Lin J, Angert RM, Mian U. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus.* 2013;50(2):88-92.
96. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2005;123(7):991-9.
97. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 2003;111(2):339-45.
98. Good WV, Hardy RJ, Dobson V, Palmer EA, Phelps DL, Quintos M, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics.* 2005;116(1):15-23.
99. Northover BJ. Indomethacin—A calcium antagonist. *General Pharmacology: The Vascular System.* 1977;8(5):293-6.

100. Scharf SM, Ingram RH, Jr. Influence of abdominal pressure and sympathetic vasoconstriction on the cardiovascular response to positive end-expiratory pressure. *The American review of respiratory disease*. 1977;116(4):661-70.
101. Docherty JC, Wilson TW. Indomethacin increases the formation of lipooxygenase products in calcium ionophore stimulated human neutrophils. *Biochemical and biophysical research communications*. 1987;148(2):534-8.
102. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke*. 1992;23(8):1132-7.
103. Zuckerman SL, Mirro R, Armstead WM, Shibata M, Leffler CW. Indomethacin reduces ischemia-induced alteration of blood-brain barrier transport in piglets. *The American journal of physiology*. 1994;266(6 Pt 2):H2198-203.
104. Isner JM, Walsh K, Symes J, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J, et al. Arterial gene therapy for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*. 1995;91(11):2687-92.
105. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation*. 1998;97(1):99-107.
106. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *Jama*. 1996;275(7):539-44.
107. Corff KE, Sekar KC. Clinical Considerations for the Pharmacologic Management of Patent Ductus Arteriosus with Cyclooxygenase Inhibitors in Premature Infants. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics : JPPT*. 2007;12(3):147-57.
108. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *The New England journal of medicine*. 2000;343(10):674-81.
109. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics*. 2008;121(5):945-56.
110. Hummler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in  $\alpha$ ENaC-deficient mice. *Nature Genetics*. 1996;12:325.
111. Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, Pusceddu M, Fanos V. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2010;23 Suppl 3:34-7.
112. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1997;131(4):549-54.
113. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1999;135(6):733-8.
114. Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, Costa S, Marra R, De Luca D. Does Ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatrics*. 2009;124(2):480-4.
115. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Iranian journal of pediatrics*. 2016;26(4):e3975.
116. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13926-31.

117. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21(3):201-32.
118. Oncel MY, Erdevi O. Safety of therapeutics used in management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Current drug safety*. 2015;10(2):106-12.
119. Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, Vanhole C, Devlieger H, Tibboel D. Intra- and interindividual variability of glucuronidation of paracetamol during repeated administration of propacetamol in neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2005;94(9):1273-9.
120. Ivey HH, Kattwinkel J, Park TS, Krovetz LJ. Failure of indomethacin to close persistent ductus arteriosus in infants weighing under 1000 grams. *British heart journal*. 1979;41(3):304-7.
121. Gross RE, Hubbard JP. Landmark article Feb 25, 1939: Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. By Robert E. Gross and John P. Hubbard. *Jama*. 1984;251(9):1201-2.
122. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, 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;38(3):492-6.
123. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, 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. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(3):229-34. e1.
124. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative v pharmacologic treatment. *Journal of pediatric surgery*. 1987;22(12):1171-4.
125. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: complications of pharmacological and surgical treatment. *Journal of perinatal medicine*. 2001;29(4):327-34.
126. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, Van Arsdell G, McNamara PJ. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(12):803-10.
127. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):231-4.
128. Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GY. Optimal management of patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 g. *Journal of pediatric surgery*. 1993;28(9):1137-9.
129. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, 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;320(23):1511-6.
130. 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):1165-74.
131. McCurnin DC, Yoder BA, Coalson J, Grubb P, Kerecman J, Kupferschmid J, et al. Effect of Ductus Ligation on Cardiopulmonary Function in Premature Baboons. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(12):1569-74.
132. Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Shaul PW, Clyman RI. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatric research*. 2008;63(3):299-302.
133. Wagner HR, Ellison RC, Zierler S, Lang P, Purohit DM, Behrendt D, et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in 268 preterm infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;87(6):870-5.
134. Szymonowicz W, Yu VY. Periventricular haemorrhage: association with patent ductus arteriosus and its treatment with indomethacin or surgery. *Australian paediatric journal*. 1987;23(1):21-5.
135. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *American journal of perinatology*. 2003;20(6):313-20.

136. Surgery and the tiny baby: sensorineural outcome at 5 years of age. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *Journal of paediatrics and child health*. 1996;32(2):167-72.
137. Mann D, Qu JZ, Mehta V. Congenital heart diseases with left-to-right shunts. *International anesthesiology clinics*. 2004;42(4):45-58.
138. Meier S, Eble B, Stapleton G, Morales D, Chang A, Andropoulos D. Mesenteric oxyhemoglobin desaturation improves with patent ductus arteriosus ligation. *Journal of perinatology*. 2006;26(9):562.
139. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33.
140. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatrics*. 2013;13:59.
141. Fierson WM. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95.
142. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? *Seminars in Perinatology*. 2012;36(2):123-9.
143. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2017;139(4).
144. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M- R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2007;92(4):F244-7.
145. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-30.
146. Rennie JM, Doyle J, Cooke RW. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Archives of disease in childhood*. 1986;61(3):233-8.
147. Achanti B, Yeh TF, Pildes RS. Indomethacin therapy in infants with advanced postnatal age and patent ductus arteriosus. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 1986;9(4):250-3.