# Duktus Botalli u nedonoščadi

**Bartovčak, Paula**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:473732

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Paula Bartovčak**

# Duktus Botalli u nedonoščadi

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Paula Bartovčak

# Duktus Botalli u nedonoščadi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje, Klinike za Pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Ruže Grizelj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/ 2015.

# POPIS KRATICA

| | |
|---|---|
| BNP: | natriuretski peptid tip-B (engl. *B-type natriuretic peptide*) |
| BPD: | bronhopulmonalna displazija (engl. *Bronchopulmonal dysplasia*) |
| CPAP: | kontinuirani pozitivni tlak (eng. *Continuous positive airway pressure*) |
| cTnT: | izoforma troponina T |
| ELBWI: | nedonoščad izvanredno male tjelesne težine (eng. *Extremely low birthweight infants*) |
| GD: | gestacijska dob |
| iNO: | inhalacijski dušik-II-oksid (eng. *Inhaled nitric oxide*) |
| IVK: | intraventrikularno krvarenje |
| LVO: | (eng. *Left ventricular output*) |
| MAP | srednji tlak u dišnim putovima (engl. *Mean airway pressure*) |
| NEK: | nekrotizirajući enterokolitis |
| NT-pro-BNPN: | terminalni dio proBNP peptida (eng. *N-terminal-pro-BNP*) |
| PAP: | plućni arterijski tlak (engl. *Pulmonary artery pressure*) |
| PDA: | perzistirajući duktus arteriozus (engl. *Patent ductus arteriosus*) |
| PEEP: | pozitivni tlak na kraju izdisaja (eng. *Positive end expiratory pressure*) |
| $PGE_2$: | prostaglandin $E_2$ |
| $PGI_{2:}$ | prostaciklin $I_2$ |
| PVL: | periventrikularna leukomalacija |
| PVP: | plućni venski tlak (eng. *Pulmonary venous pressure*) |
| PVR: | plućna vaskularna rezistencija (eng. *Pulmonary vascular resistency*) |
| Qp: | plućni protok |
| $Q_s$: | sistemni protok |
| RCT: | randomizirana klinička istraživanja (eng. *Randomized controlled trial*) |
| RDS: | sindrom respiratornog distresa |

| | |
|---|---|
| RM: | rodna masa |
| ROP: | retinopatija prematuriteta |
| SVC: | gornja šuplja vena (eng. *superior vena cava*) |
| TGFβ: | transformacijski faktor rasta β (eng. *Transforming growth factor-β*) |
| VEGF: | vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *Vascular endothelial growth factor*) |

SADRŽAJ

**1. SAŽETAK .....**

**2. SUMMARY .....**

**3. UVOD ..... 1**

**4. FETALNI KRVOTOK I KARDIOVASKULARNA PRILAGODBA NAKON PORODA ..... 2**

*4.1. Fiziologija zatvaranja duktusa Botalli ..... 3*

*4.2. Incidencija spontanog zatvaranja duktusa Botalli ..... 5*

**5. KLINIČKA SLIKA ..... 7**

*5.1. Perzistirajući duktus Botalli i bronhopulmonalna displazija ..... 10*

**6. DIJAGNOSTIKA ..... 12**

*6.1. Ehokardiografija ..... 12*

*6.2. Biokemijski markeri ..... 15*

**7. LIJEČENJE ..... 16**

*7.1. Liječenje nedonoščadi s perzistirajućim duktusom Botalli ..... 19*

7.1.1. Protok krvi kroz pluća (Qp) ..... 19

7.1.2. Djelovanje na PVP ..... 20

7.1.3. Djelovanje na PVR ..... 20

*7.2. Edem pluća ..... 21*

*7.3. Što odgađa zatvaranje duktusa? ..... 23*

**8. ZAKLJUČAK ..... 24**

**9. POPIS LITERATURE ..... 26**

**10. ZAHVALE ..... 35**

**11. ŽIVOTOPIS ..... 36**

**Paula Bartovčak**

**Duktus Botalli u nedonoščadi**

# 1. SAŽETAK

Duktus arteriozus (Botalli) je fiziološki spoj aorte i pulmonalne arterije u fetusa čije zatvaranje nakon rođenja označava potpunu prilagodbu krvotoka izvanmaterničnim uvjetima. Perzistirajući duktus arteriosus (PDA) u nedonoščadi povezan je s nastankom mnogih komplikacija kao što su bronhopulmonalna displazija, sindrom respiratornog distresa te povećana smrtnost. Koncepciju da je perzistirajući duktus sam po sebi štetan treba odbaciti. Sama činjenica postojanja velike stope spontanog zatvaranja PDA (pogotovo u nedonoščadi RM >1000 g), nedostatak dugoročne koristi od farmakološkog i kirurškog zatvaranja duktusa te razvoj komplikacija izazvanih terapijom postavlja pitanje treba li nedonoščad uopće podvrgavati terapiji. Ipak, prisutnost PDA se ne bi smjelo ignorirati. Tijekom „vremena čekanja“ do spontanog zatvaranja duktusa liječenje bi se trebalo temeljiti na smanjenju lijevo-desnog pretoka i srčanog zaopterećenja (eng. *afterload*) lijekovima kao što su kaptopril i nitroprusid, povećanju srednjeg tlaka u dišnim putovima primjenom PEEP-a ili CPAP-a te smanjenju hidrostatskog tlaka i tlaka u lijevom atriju restrikcijom unosa tekućine i primjenom diuretika.

Ključne riječi: *duktus arteriozus Botalli*, nedonošče, bronhopulmonalna displazija, lijevo-desni pretok, plućni tlak

**Paula Bartovčak**

**Ductus Botalli in infants**

# 2. SUMMARY

Ductus Botalli is a physiological part of intrauterine bloodstream which connects aorta and pulmonary artery because of the undeveloped fetal lungs. Its' closure signifies final transition of intrauterine bloodflow to extrauterine conditions. Persistently patent ductus arteriosus (PDA) may increase the possibility of developing various complications such as bronchopulmonar dysplasia, respiratory distress syndrome and death. Nevertheless, we should dismiss opinion that PDA is harmful by itself. High rate of spontaneous PDA closure (especially in infants >1000g), shortage of long-term effects of pharmacological or surgical treatment and development of complications caused by therapy raise the question on the usefulness of treatment. In any case, the presence of PDA should not be neglected. Any therapy with the aim of PDA closure should be avoided. There are various measures of infant care during the time of waiting for PDA to close. Therapy should be based on decreasing of left to right shunt and cardiac afterload with medications such as captopril and nitroprusside; increasing the mean airway pressure using PEEP or CPAP; decreasing the hydrostatic pressure and left atrial pressure by fluid restriction and administration of diuretics.

Key words: PDA, infant, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary, left to right shunt, pulmonary pressure

# 3. UVOD

Nedonoščad s perzistirajućim arterijskim duktusom (PDA) ima veću prevalenciju brojnih akutnih i kroničnih bolesti kao npr. teških oblika respiratornog distres sindroma (RDS) i bronhopulmonalne displazije (BPD), a povećana im je i smrtnost. Zbog toga je pažnja dugo vremena bila usmjerena na ranu terapijsku intervenciju u cilju zatvaranja PDA, bilo farmakološkim i/ili kirurškim putem, u očekivanju da će zatvaranjem duktusa nestati i komplikacije s kojima se povezuje. Unatoč visoke terapijske učinkovitosti u zatvaranju duktusa, komplikacije nisu nestale, a niti se umanjile. Meta-analize svih do danas objavljenih istraživanja nisu pokazale dugoročnu korist od zatvaranja PDA. Štoviše, sve je više dokaza da ovakav terapijski pristup ima štetan učinak. Koncepciju da je PDA sam po sebi štetan za nedonošče treba odbaciti. PDA prvenstveno treba smatrati znakom, a ne direktnim uzrokom kroničnih stanja i bolesti s kojima često koegzistira. Umjesto nepotkrijepljenog ustrajanja na ranom zatvaranju PDA, neonatolozi trebaju naučiti tolerirati njegovu prohodnost i fokusirati se na prepoznavanje i liječenje uzroka i posljedica njegovog postojanja. U razdoblju koje slijedi potrebno je razviti bolje dijagnostičke metode koje će pravovremeno prepoznati one bolesnike s hemodinamski značajnim PDA koji su u povećanom riziku od nastanka komplikacija i kojima bi zatvaranje duktusa predstavljalo prednost. Do tog vremena, odgovor na pitanje liječiti ili ne liječiti PDA u nedonoščeta koje ne pokazuje klinički oporavak ne može biti jednoznačan.

# 4. FETALNI KRVOTOK I KARDIOVASKULARNA PRILAGODBA NAKON PORODA

Kisikom obogaćena krv iz placente ulazi u fetalnu cirkulaciju putem pupčane vene. Manji dio oksigenirane krvi prolazi kroz jetru gdje se u sinusoidnim kapilarama miješa s krvi iz portalnog optoka, a veći se dio preko duktusa venozusa ulijeva u donju šuplju venu i desni atrij. Iz desnog atrija većina krvi bogate kisikom odmah prelazi u lijevi atrij kroz otvoreni foramen ovale gdje se miješa s malom količinom venske krvi iz pluća, ulazi u lijevi ventrikul te iz njega u ascedentni dio aorte. Kako su koronarne arterije i karotidne arterije prvi ogranci aorte, krv bogata kisikom opskrbljuje srčani mišić i mozak. Deoksigenirana krv iz gornje šuplje vene ulazi u desni atrij pa u desni ventrikul. Iz desnog ventrikla ulazi u plućnu arteriju, no zbog kolabiranih fetalnih pluća i visokog otpora u plućnim krvnim žilama većina krvi iz plućne arterije skreće kroz duktus Botalli u descedentni dio aorte. U descedentnom dijelu aorte miješa se s krvlju iz proksimalnih dijelova tijela te kao takva, sada sa zasićenošću kisikom od 58%, preko ilijakalnih arterija i dvije pupčane arterije vraća se natrag u placentu.

Promjene u fetalnom optoku krvi nakon rođenja, posljedica su naglog pada plućnog vaskularnog otpora koje nastaje uspostavom disanja te porasta sistemnog vaskularnog otpora zbog porasta oksigenacije i presijecanja pupkovine. Deseterostruko povećanje protoka krvi kroz pluća povećava tlak u lijevom atriju, što već nakon prvih udaha funkcionalno zatvara foramen ovale i prekida desno-lijevi pretok koji je postojao u fetalno doba. Duktus Botalli ostaje otvoren još nekoliko sati, ali je strujanje krvi kroz njega sada suprotnog smjera nego u fetalno doba. Zatvaranje duktusa Botalli označava potpunu prilagodbu krvotoka izvanmaterničnim uvjetima života.

## 4.1 Fiziologija zatvaranja duktusa Botalli

Iako je duktus Botalli histološki sličan susjednoj pulmonalnoj arteriji i descendentnom dijelu aorte, postoje razlike koje imaju važnu ulogu u njegovom fiziološkom zatvaranju. Dok je središnji sloj aorte i pulmonalne arterije dominanto građen od koncentričnih slojeva elastičnog tkiva, središnji je sloj duktusa Botalli dodatno građen i od longitudinalnih i spiralnih slojeva glatkog mišićja, a intima od nepravilnih i zadebljanih „neointimalnih jastučića" građenih od glatkog mišićja i endotelnih stanica. Stanice glatkog mišićja duktusa arteriozusa mjesto su najveće osjetljivosti na kisik te ovisno o parcijalnom tlaku kisika endotelne stanice otpuštaju vazoaktivne tvari koje mijenjaju tonus duktusa.

Prohodnost duktusa Botalli u fetusa regulirana je niskom koncentracijom kisika i visokom koncentracijom vazodilatirajućih prostanoida, posebno prostaglandina $E_2$ ($PGE_2$) i prostaciklina $I_2$ ($PGI_2$). U krvi fetusa $PGE_2$ i $PGI_2$ prisutni su u višim koncentracijama jer se proizvode u placenti, a fetalna ih pluća smanjeno odstranjuju. (Schneider, Moore 2006).

Mehanizmi koji dovode do funkcionalnog zatvaranja duktusa nakon poroda ovise o zrelosti tj. gestacijskoj dobi.

U terminske novorođenčadi porast parcijalnog tlaka kisika ($PaO_2$) i pad koncentracije cirkulirajućih vazodilatatora ($PGE_2$, $PGI_2$) nakon poroda, potiče kontrakciju stanica glatkog mišićja duktusa Botalli što dovodi do funkcionalnog zatvaranja duktusa unutar nekoliko sati. Uspješna kontrakcija stvara lokaliziranu „hipoksičnu zonu", uzrokuje smrt stanica i produkciju faktora rasta TGFβ i VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor - VEGF*). Sve to rezultira vaskularnim remodeliranjem i anatomskim zatvaranjem duktusa (Clyman et al. 1999).

Isto se ne događa u prijevremeno rođene djece. Odgođeno ili spriječeno postnatalno zatvaranje duktusa Botalli u nedonoščadi nastaje zbog smanjene osjetljivosti duktalnih mišićnih stanica na kisik (Weir et al. 2005; Keck et al. 2005; Weir et al. 2008) i njihove povećane osjetljivosti na $PGE_2$, NO, i endotelin 1 (Liu et al. 2008), medijatora koji preko povećanja intracelularne koncentracije cAMP-a i cGMP-a dovode do relaksacije glatkog mišićja duktusa. Nepotpunoj konstrikciji duktusa doprinosi i nezrelost kalijevih i kalcijskih kanala (Thébaud et al. 2004; Thébaud et al. 2008) te smanjena aktivnost sustava Rho/Rho kinaza. (Kajimoto et al. 2007). Neuspjeh lokalnog formiranja hipoksične zone u nedonoščadi uzrokovan nepotpunom i nedostatnom kontrakcijom sprječava i pravo anatomsko zatvaranje duktusa. Upravo se tako može objasniti sklonost ponovnog otvaranja duktusa nakon ehokardiografski dokazanog zatvaranja (Weiss et al. 1995).

Prema dosadašnjim istraživanjima, čini se da trombociti igraju ključnu ulogu u konačnom zatvaranju i luminalnom remodeliranju kontrahiranog duktusa. Echtler et al. predlažu model u kojem je reverzibilna i nepotpuna konstrikcija duktusa početni korak u potpunom zatvaranju. Luminalna stijenka duktusa poprima protrombotski fenotip, dolazi do aktivacije endotela, odlaganja von Willebrandovog faktora i fibrinogena te na kraju, odvajanja endotelnih stanica od unutarnje elastične lamine pri čemu dolazi do izlaganja kolagena. Ovaj proces pokreće nakupljanje trombocita koji cirkuliraju u lumenu duktusa. Formirani trombocitni čep zatvara ostatni dio nepotpuno kontrahiranog duktusa te ubrzava remodulaciju tj. zatvaranje lumena (Echtler et al. 2010).

Dokazano je da inducirana disfunkcija adhezije trombocita ili defekti u biogenezi trombocita ometaju zatvaranje duktusa arteriozusa (Echtler et al. 2010) Zanimljivo je da indometacin ili ibuprofen, lijekovi koje se koriste u zatvaranju PDA, povećavaju trombocitima posredovanu trombozu (Struthmann et al. 2009; Antman et al. 2007;

Sheffield et al. 2009) kao i da je zatvaranje duktusa indometacinom manje uspješno u trombocitopenične nedonoščadi (Boo et al. 2006)

## 4.2 Incidencija spontanog zatvaranja duktusa Botalli

Incidencija spontanog zatvranja duktusa Botalli razlikuje se ovisno o gestacijskoj dobi, rodnoj masi i prisustvu komorbiditeta. Spontano zatvaranje duktusa Botalli možemo očekivati u 50% donošene novorođenčadi u prvom danu života, u 90% u prva dva dana, te u gotovo svih do četvrtog dana života. Kod nedonoščadi je zatvaranje duktusa usporeno. Duktus se spontano zatvara u gotovo sve nedonoščadi GD ≥30 tj. tijekom prvog tjedna života. Kod nedonoščadi GD <30 tj. spontano se zatvaranje može očekivati tijekom cijelog neonatalnog razdoblja, pa i kasnije. U 86% nedonoščadi RM ≤1500g spontano zatvaranje nastupit će do kraja prve godine života (Herrman et al. 2009) (Tablica 1).

Tablica 1. Spontano zatvaranje duktusa arteriosusa (%) u odnosu na gestacijsku dob, rodnu masu i kronološku dob. Prema Clyman et al. 2012

| | KRONOLOŠKA DOB | | |
|---|---|---|---|
| | **4 dana** | **7 dana** | **Otpust iz bolnice** |
| **GD (tj.)** | | | |
| >38 | 100 | 100 | 100 |
| **≥**30 | 90 | 98 | 98 |
| 27-28 | 22 | 36 | |
| 25-26 | 20 | 32 | |
| 24 | 8 | 13 | |
| **RM (g)** | | | |
| 1000-1500 | 35 | 67 | 94 |
| <1000 | 21 | 34 | |

GD - gestacijska dob, RM - rodna masa

Valja istaknuti činjenicu da svakim tjednom nakon 23. tjedna gestacijske dobi izgledi za spontano zatvaranje duktusa rastu 1.5 puta (Koch et al. 2006).

*Čimbenici koji povećavaju incidenciju otvorenog duktusa Botalli:*

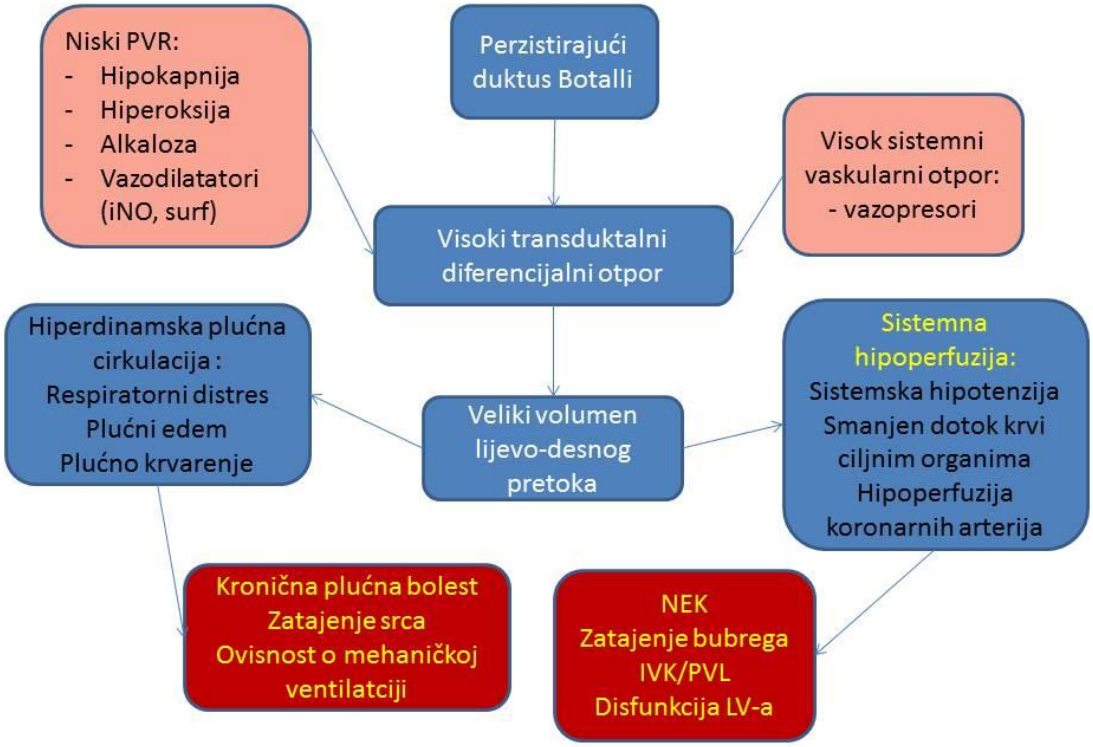
- kasna novorođenačka sepsa
- povećani unos tekućine tijekom prvog dana života (Bell, Acarregui 2001)
- primjena fototerapije i furosemida (Green et al. 1983, Rosenfeld et al. 1986) iako to neka istraživanja demantiraju (Andriessen et al. 2009, Lee et al. 2010).
- supstitucija surfaktanta (Kääpä et al. 1993; Reller et al. 1991; Reller et al. 1993; Alpan, Clyman 1995).
- nedonoščad prenatalno izložena indometacinu (Norton et al. 1993).

*Čimbenici koji smanjuju incidenciju otvorenog duktusa Botalli:*

- novorođenčad ne-bijele rase
- prentalna primjena glukokortikoida

# 5. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika perzistirajućeg duktusa Botalli ovisi o njegovoj veličini i stupnju lijevo-desnog pretoka. Hemodinamski značajan lijevo-desni pretok višestruko povećava pulmonalni protok, volumenom opterećuje lijeve srčane šupljine i smanjuje sistemni protok i perfuziju organa (Slika 1).




Slika 1. Prikaz odnosa hemodinamski značajnog duktusa Botalli i neonatalnih bolesti. PVR, plućna vaskularna rezistencija; iNO, inhalacijski dušik–II-oksid; surf, surfaktant; NEK, nekrotozirajući enterokolitis; IVK, intraventrikularno krvarenje; PVL, periventrkularna leukomalacija; LV, lijevi ventrikul. Prema: A. Sehgal, P.J. McNamara 2012.g.

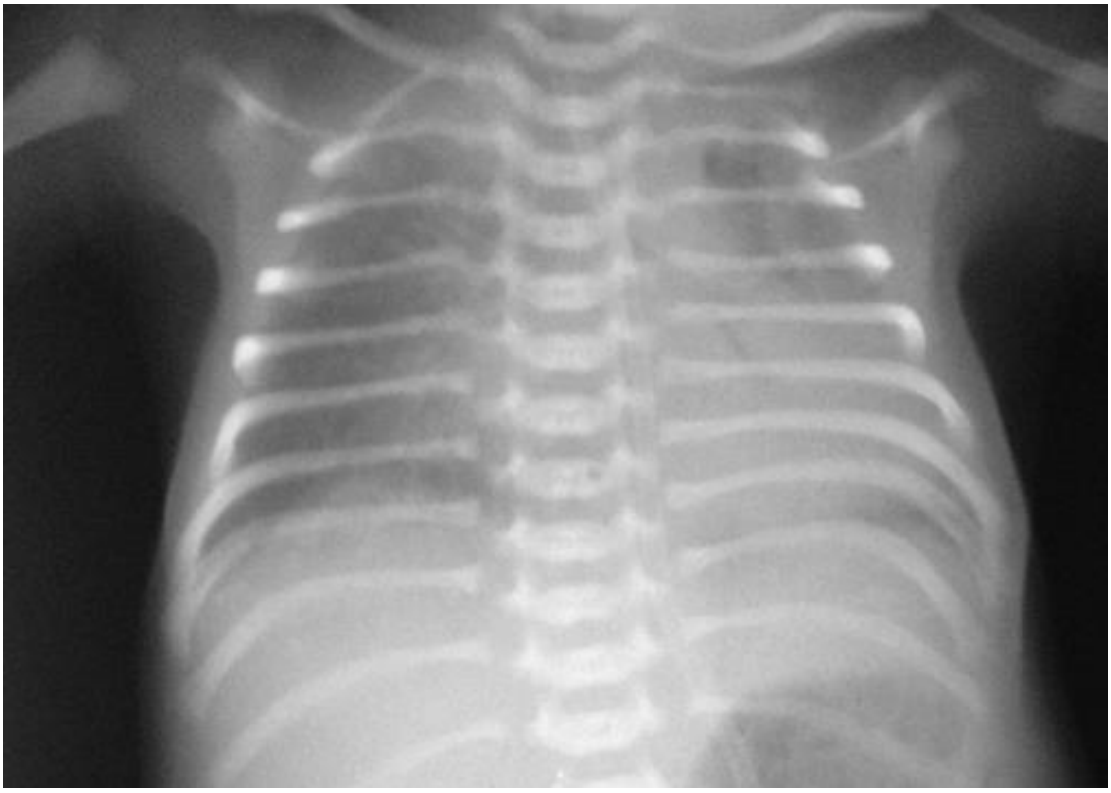
Stanje povećanog protoka krvi kroz pluća zbog otvorenog duktusa Botalli povećava rizik nastanka intersticijskog i alveolarnog plućnog edema, osobito u nedonoščadi s respiratornim distres sindromom (RDS) u koje je onkotski tlak plazme

nizak, kapilarni tlak povišen i kapilarna propusnost povećana. Edem pluća smanjit će plućnu popustljivost i biti razlogom prolongirane mehaničke ventilacije i veće incidencije bronhopulmonalne displazije (BPD) (De Felice et al. 2009).

U nedonoščadi RM <1500 g nije rijetka pojava i srčane disfunkcije zbog volumnog opterećenja lijevog srca koja, udruženo s fenomenom „duktalne krađe“ tj. bijega krvi niz duktus tijekom dijastole, uzrokuje hipoperfuziju vitalnih organa te nastanak komorbiditeta poput intraventrikularnog krvarenja (IVK), periventrikularne leukomalacije (PVL), nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEK) te prerenalnog i u konačnici i renalnog zatajenja (Noori et al. 2009).

U nedonoščadi s hemodinamski značajnim duktusom Botalli simptomi nastaju najčešće tijekom prvog tjedna života. Supstitucija surfaktanta snižavanjem plućnog vaskularnog otpora povećava lijevo-desni pretok kroz duktus, pa se simptomi mogu javiti u ranom periodu nakon primjene surfaktanta (Seppänen et al.1994; Clyman et al. 1982; Kääpä et al. 1993). Šum je najčešće čujan nad cijelim prekordijem, najjače u lijevoj infraklavikularnoj regiji te nad gornjim lijevim rubom sternuma. Neposredno po porodu, zbog visokog plućnog vaskularnog otpora gradijent između plućne i sistemne cirkulacije nije velik i šum se najčešće ne čuje (Hammerman et al. 1986; Skelton et al. 1994). Padom plućnog arterijskog tlaka, bilo spontano ili češće nakon supstitucije surfaktanta, šum duktusa postaje čujan bilo kao ejekcijski sistolički ili kao kontinuirani sistoličko-dijastolički šum (Gibbonsov šum), ovisno o gradijentu tlaka između pulmonalnog i sistemnog optoka. Što je gradijent tlaka između plućnog i sistemnog optoka veći, to je auskultacijski nalaz izraženiji. Kod široko otvorenog duktusa i izjednačenih tlakova šum je prikriven i prvi simptomi njegove hemodinamske značajnosti mogu biti iznenadna pojava ili progresija respiratornog zatajenja koja

najčešće zahtijeva započinjanje mehaničke ventilacije ili povećanje inicijalnih tlakova prodisavanja. Kliničku sliku karakterizira pojava tahidispneje, cirkulacijska nestablnost, oligurija i hepatomegalija. Krvni tlak je divergentan (visok sistolički i nizak dijastolički tlak), puls je nabijajući (pulsus altus et celer), u laboratorijskim nalazima dominira respiratorna acidoza, a na preglednoj rentgenskoj snimci nalazimo povećanu sjenu srca, plućnu pleonemiju i/ili difuznu kongestiju plućnog parenhima sa znakovima plućnog edema (Slika 2).



Slika 2. Pregledna snimka srca i pluća u nedonoščeta s radiološkim znakovima hemodinamski značajanog PDA: proširena sjena srca i difuzno i homogeno zasjenjenje plućnog parenhima zbog pleonemije (arhiv Zavoda za neonatologiju i intenzivno liječenje - KBC Zagreb)

## 5.1. Perzistirajući duktus Botalli i bronhopulmonalna displazija

Ventrikuli nedonoščadi posjeduju manju rastezljivost od ventrikula terminske novorođenčadi (Friedman 1972). Zbog toga će u situaciji distenzije lijevog ventrikula zbog hemodinamski značajnog duktusa Botalli, tlak u lijevom ventrikulu na kraju dijastole biti veći pri manjim ventrikularnim volumenima u odnosu na terminsku novorođenčad. Povećanje tlaka u lijevom ventrikulu retrogradno će uzrokovati povećanje venskog tlaka u plućima i nastanak plućne kongestije i edema. Povećanje plućnog optoka s druge strane uzrokuje povećanje plućnog arterijskog tlaka (Perez Fontan et al. 1987) što povećava transudaciju tekućine u plućni intersticij (Alpan et al. 1991). Zbog smanjenog prekapilarnog arterijskog tonusa nedonoščad je u većem riziku od nastanka intersticijskog edema u odnosu na terminsku novorođenčad (Perez Fontan et al. 1987; McCurnin et al. 2008).

Sve što smanjuje prekapilarni tonus (npr. intrauterini zastoj rasta, supstitucija surfaktanta) povećava stupanj lijevo-desnog pretoka, mijenja distribuciju plućnog hidrostatskog tlaka prema mjestima kapilarne filtracije te vodi ranijem nastanku plućnog edema i hemoragije (Rakza et al. 2007; Alpan, Cylmann 1995; Raju, Langenberg, 1993). S druge strane, primjena dopamina (Bouissou et al. 2008; Fouron et al. 1985) i transfuzija koncentrata eritrocita zbog povećanja prekapilarne vazokonstrikcije odnosno viskoznosti krvi smanjit će lijevo-desni pretok kroz duktus Botalli i redistribuirati tlak uzvodno, dalje od plućnih kapilara.

Nizak onkotski tlak plazme i povećana kapilarna permeabilnost u nedonoščadi s RDS-om dodatno pospješuje eksudaciju tekućine u intersticijski prostor i alveole, a

intraalveolarni eksudat inaktivira ono malo surfaktanta u nezrelim plućima i egzarcebrira kliničku sliku hiposurfaktoze (Ikegami et al. 1983).

Potreba za povećanom frakcijom udahnutog kisika (FiO2) i većim tlakovima prodisavanja kako bi se nadvladala smanjena plućna rastezljivost uzrokovana perzistirajućim duktusom Botalli smatraju se mogućim čimbenicima u nastanku BPD-a (Clyman et al. 1996; Brown, 1979; Cotton et al. 1978). Međutim, na temelju randomiziranih kontroliranih istraživanja (RCT) vrlo je malo dokaza koji bi podržali ovakvu hipotezu.

# 6. DIJAGNOSTIKA

## 6.1. Ehokardiografija

Na hemodinamski značajan duktus Botalli ukazuju sljedeći ehokardiografski nalazi:

- omjer promjera lijevog atrija i izlazišta aorte ≥1.4 u parasternalnoj uzdužnoj osi
- promjer duktusa Botalli ≥1.4 mm/kg tjelesne mase
- uvećanje lijevog ventrikula
- reverzni dijastolički protok u silaznoj aorti (Tacy et al. 2009.)
- indeks otpora prednje cerebralne arterije ≥ 0.9 m/s izmjeren Dopplerom kao znak fenomena cerebralne krađe krvi
- turbulencija u plućnoj arteriji tijekom cijelog kardijalnog ciklusa (Sehgal, McNamara 2009).

Promatranjem smjera pretoka krvi i mjerenjem brzine mlaza krvi niz duktus može se odrediti visina tlaka u plućnom vaskularnom bazenu. Bidirekcijski ili isključivo desno-lijevi pretok krvi niz duktus ukazuje na suprasistemni tlak u plućnoj cirkulaciji.

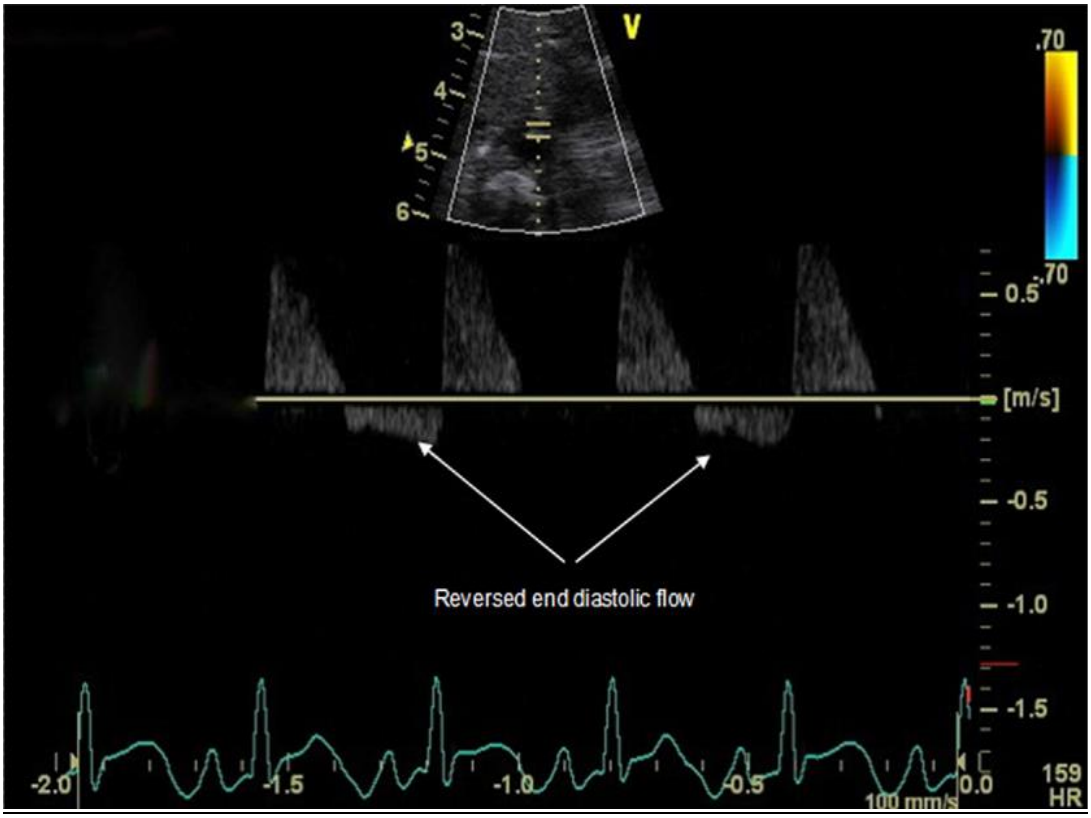
Ipak, ehokardiografski nalazi mogu biti varljivi i treba ih promatrati u kontekstu kliničke slike:

- transduktalni promjer će varirati ovisno o saturaciji kisikom, terapiji surfaktantom ili intravenskom diuretskom liječenju (furosemid) (Friedman et al. 1978; Sehgal et al. 2010; Skinner et al. 1999)
- omjer volumena lijevog atrija i aorte dvojbene je vrijednosti (Iyer, Evans 1994) jer volumen lijevog atrija ovisi o stanju hidracije novorođenčeta
- bez obzira na promjer duktusa, zbog visokog plućnog otpora razlika tlaka duž duktus ne mora biti visoka te volumen transduktalnog pretoka može biti zanemariv

- ehokardiografska dvodomenzionalna procjena u jednoj točki ne reflektira arhitekturu cijelog duktusa
- promjer pulmonalnog ušća < 1.7 mm, koje se smatra beznačajnim, ne isključuje mogućnost značajnog transduktalnog pretoka i nastanka hemodinamskih posljedica
- veliki volumen lijevo-desnog transatrijskog pretoka u slučaju postojanja atrijskog septalnog defekta smanjit će opterećenje lijevog srca i normalizirat će udarni volumen lijevog ventrikula

Povećani minutni volumen lijevog ventrikula nije garancija adekvatnog sistemnog krvnog protoka. Hajjar et al. pokazuju da je duktalni pretok direktno proporcionalan omjeru minutnog volumena lijevog ventrikula i protoka kroz gornju šuplju venu (LVO/SVC) i smatraju da taj omjer može biti bolji pokazatelj duktalnog pretoka jer nije pod utjecajem transatrijskog pretoka. Omjer minutnog volumena lijevog ventrikula i protoka gornje šuplje vene ≥4 ukazivao bi na hemodinamsku značajnost duktusa. LVO/SVC dobro korelira s omjerom volumena lijevog atrija i aorte, promjerom duktusa, srednjom brzinom strujanja i završnom dijastoličkom brzinom u lijevoj plućnoj arteriji (El Hajjar et al. 2005).

U hemodinamski značajnih duktusa, transduktalni pretok povećava se tijekom dijastole i dovodi do značajne redukcije neto protoka kroz silaznu aortu ili reverznog protoka krvi tijekom dijastole (Slika 3).




Slika 3. Prikaz fenomena "duktalne krađe", dijastoličkog reverznog protoka krvi u renalnoj arteriji. Prema: A. Sehgal, P.J.McNamara, 2012

U takvim situacijama zatvaranje duktusa može povećati protok kroz descedentnu aortu i do 33%. Postoji linearna korelacija između omjera pulmonalnog protoka prema sistemskom protoku (Qp/Qs) i omjera reverznog i anterogradnog protoka (R/F) (Serwer et al. 1982). Smanjenje i/ili reverzija protoka tijekom dijastole u mezenterijskoj i cerebralnoj cirkulaciji uzrokuje fenomen „dijastoličke krađe krvi" (Freeman-Ladd et al. 2005) i u nedonoščadi GD <31 tj. može predstavljati rizični čimbenik za nastanak nekrotizirajućeg enterokolitisa, intrakranijalne hemoragije i bubrežne insuficijencije (Groves et al. 2008).

## 6.2. Biokemijski markeri

Biomarker NT-proBNP (engl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) je inaktivni nusprodukt BNP-a (engl. *brain natriuretic peptide*) kojeg miokard klijetke otpušta pri tlačnom i volumnom opterećenju. Razina NT-proBNP-a prati ehokardiografske znakove hemodinamske značajnosti: povišena je pri hemodinamski značajnom duktusu arteriosusu i smanjuje se nakon farmakološkog zatvaranja duktusa (El-Khuffash et al. 2007). Slično tome mijenja se i razina troponina (cTnT-a) (El-Khuffash, Molloy 2008). Nedonoščad s PDA i intraventrikularnim krvarenjem III/IV stupnja ima više razine NT-proBNP-a i cTnT-a u plazmi nego ona nedonoščad bez intrakranijalnih komplikacija. Uporaba biomarkera u procjeni hemodinamske značajnosti duktusa Botalli i njihov prognostički značaj zahtijeva dodatna klinička istraživanja kako bi našao primjenu u svakodnevnoj praksi (Sehgal, McNamara, 2012).

# 7. LIJEČENJE

Povezanost RDS-a i PDA u nedonoščadi prvi je puta opisana 1959. godine (Burnard 1959.). U narednom periodu sve se više širio spektar bolesti, stanja i neželjenih ishoda vezanih s PDA poput teških oblika RDS-a, prolongirane mehaničke ventilacije, plućnog krvarenja, bronhopulmonalne displazije, nekrotizirajućeg enterokolitisa, bubrežne insuficijencije, intraventrikularnog krvarenja, periventrikularne leukomalacije, cerebralne paralize i povećanog mortaliteta.

Uvriježilo se mišljenje da su navedeni morbiditeti posljedica hemodinamski značajnog lijevo-desnog pretoka kroz duktus, povećanog protoka krvi kroz plućnu mikrocirkulaciju i posljedične sistemne hipoperfuzije.

Neupitna povezanost ovih bolesti i stanja u nedonoščadi s PDA dovela su do hipoteze da PDA igra uzročnu ulogu u njihovom nastanku i da bi se njegovim zatvaranjem navedene komplikacije mogle spriječiti.

Nakon što se ranih 70-ih godina prošlog stoljeća kirurško podvezivanje duktusa u nedonoščadi pokazalo izvedivim, a objavile se i prve serije bolesnika kojima je duktus uspješno zatvoren primjenom nesteroidnih antireumatika, u svakodnevnu su kliničku praksu uvedene razne terapijske smjernice kojima je cilj bio isti - zatvoriti PDA. Vladalo je čvrsto uvjerenje da će to biti korisno za bolesnike i da su iz tog razloga takve intervencije dobre i neophodne.

Ukoliko se isključe istraživanja koja su uspoređivala međusobnu učinkovitost u zatvaranju PDA (indometacin vs. ibuprofen, kratko vs. prolongirano liječenje indometacinom itd.), do danas je objavljeno ukupno 49 randomiziranih kontroliranih istraživanja (RCT) koja su obuhvatila ukupno 4728 nedonoščadi s PDA. Iako su ova istraživanja imala za primarni cilj ispitati učinak terapije na zatvaranje duktusa i nastanak IVK, sva su objavila podatke o jednom ili više sekundarnih ishoda (mortalitet,

BPD, mortalitet ili BPD, NEK, sepsa, PVL, retinopatija prematuriteta - ROP, neurorazvojni ishod, mortalitet).

Osim nedvojbene učinkovitosti farmakološke i kirurške intervencije u zatvaranju PDA, niti jedna meta-analiza do danas objavljenih istraživanja nije dokumentirala bilo kakvu kratkoročnu, pa niti dugoročnu korist za zdravlje ovih bolesnika (Benitz, 2010; Cooke et al. 2003; Fowlie, Davis 2002; Malviya et al. 2008; Mosalli, Alfaleh 2008; Ohlsson 2010; Shah, Ohlsson 2006). Dapače, postoji sve veća zabrinutost zbog gomilanja dokaza o neželjenim učincima kako kirurškog (Chorne et al. 2007; Clyman et al. 2009), tako i farmakološkog (Gournay et al. 2004; Paquette et al. 2006) liječenja.
Niti jedna Cochrane-ova meta-analiza (profilaktičko zatvaranje PDA kirurškom ligacijom (Mosalli, Alfaleh, 2008), indometacinom (Fowlie, Davis, 2002) ili ibuprofenom (Shah, Ohlsson, 2006), terapijsko zatvaranje PDA indometacinom (Cooke et al. 2003) ili ibuprofenom (Ohlsson et al. 2010) i usporedba kirurškog u odnosu na farmakološko zatvaranje (Malviya et al. 2008)) nije našla dokaza koji bi govorili u prilog dugoročne koristi od zatvaranja duktusa. Kod profilaktičke (ne i terapijske) primjene indometacina nađena je manja incidencija IVK >2 stupnja i PVL (Fowlie, Davis, 2002), ali bez utjecaja na kasniji neurorazvojni ishod (Schmidt et al. 2001; Ment et al. 2000)

Niti meta-analiza koja je obuhvatila bolesnike iz svih 49 RCT-a nije dokazala dugogročnu korist od terapijskog zatvaranja PDA, bez obzira na način kako su istraživanja grupirana (prema indikaciji: profilaktičko ili terapijsko liječenje; odabiru liječenja: indometacin/ibuprofen/kirurško podvezivanje; njihovom kombinacijom; postnatalnoj dobi bolesnika prilikom terapijske intervencije; periodu u kojem se istraživanje odvijalo: prije ili poslije surfaktanta (Benitz 2010)). Ova meta-analiza izdvojila je samo dva značajna učinka:

- smanjenje incidencije PDA (učinkovito zatvaranje)
- smanjenje incidencije IVK >II stupnja, no bez utjecaja na kasniji neurorazvojni ishod

Osim što intervencije usmjerene na zatvaranje duktusa nemaju nikakve kratkoročne niti dugoročne koristi, one nisu niti sasvim bezopasne. Suprotno očekivanom brzom respiratornom oporavku, kirurško podvezivanje duktusa često je povezano s oštećenjem sistoličke funkcije lijevog ventrikula, a može dovesti i do značajne kardiocirkulatorne insuficijencije (Mosalli, Alfaleh 2008; Ment 2000). Prema istraživanju u kojem je provedeno profilaktičko kirurško podvezivanje PDA u bolesnika RM <1000 g, u skupini bolesnika kojima je duktus podvezan bilo je značajno više onih koji su mehanički ventilirani dulje od 45 dana, koji su zahtijevali dodatni kisik i mehaničku ventilaciju u dobi od 36 tj. korigirane gestacijske dobi u odnosu na bolesnike kontrolne skupine ($P<0,05$ za svaki ishod) (Clyman et al. 2009).

U bolesnika kojima je duktus kirurški podvezan značajno je češća pojava BPD-a (Chorne et al. 2007; Clyman et al. 2009; Van Overmeire et al. 2001), ROP-a (Van Overmeire et al. 2001) i neurorazvojnog poremećaja (Van Overmeire et al. 2001).
Nisu zanemarive ni komplikacije samog kirurškog zahvata poput dijafragmalne pareze ili eventracije (Shah SS, Ohlsson 2006; Kabra et al. 2007; Mandhan et al. 2009), hilotoraksa (Kabra et al. 2007; Mandhan et al. 2009; Mandhan et al. 2006), doživotne pareze/paralize lijeve glasnice (Chorne et al 2007; Clement et al. 2008; Smith et al. 2009 ) te nastanka skolioze u kasnijoj životnoj dobi (Clyman et al. 2009; Smith et al. 2009).

S druge strane, indometacin može uzrokovati nastanak spontane intestinalne perforacije, (Shorter, Liu 1999; Watterberg et al. 2004; Fanos et al. 2005) oštećenje

bubrežne funkcije (Cassady et al, 1989; Van Bel et al. 1989) te poremećaj cerebrovaskularne autoregulacije (Teixeira et al. 2008). Slične neželjene učinke, iako blaže i rjeđe, ima i ibuprofen (Schmidt et al. 2006).

Premda istraživanja argumentirano ukazuju da terapijske intervencije usmjerene na zatvaranje duktusa nemaju kratkoročne i dugoročne koristi, to ne znači da se prisustvo PDA može ignorirati tj. da ne postoje situacije u kojima će zatvaranje PDA biti korisno za bolesnika.

## 7.1. Liječenje nedonoščadi s perzistirajućim duktusom Botalli

Sve je više pokazatelja da je toleriranje PDA u nadi spontanog zatvaranja ili njegovo kasnije zatvaranje na temelju jasnih kliničkih kriterija dobra terapijska strategija. U većine nedonoščadi, osobito one RM >1000 g, s vremenom dolazi do spontanog zatvaranja duktusa. Tijekom "vremena čekanja" potrebno je poduzeti sve raspoložive mjere kojima možemo utjecati na pulmonalni (Qp) i sistemni (Qs) protok krvi jer edem pluća, "krađa" sistemnog protoka krvi ili kongestivno srčano zatajenje koji nastaju zbog velikog L-D pretoka kroz PDA imaju značajan utjecaj na dugoročni ishod.

### 7.1.1. Protok krvi kroz pluća ($Q_p$)

Protok krvi kroz pluća ovisi o plućnoj vaskularnoj rezistenciji (PVR) i razlici između plućnog arterijskog (PAP) i plućnog venskog tlaka (PVP) prema formuli:

Qp = PAP - PVP/ PVR

Djelovanje na PAP: Kod široko otvorenog PDA, PAP je gotovo izjednačen sa sistemnim arterijskim tlakom. Primjena lijekova koji smanjuju srčano zaopterećenje

(eng. afterload) npr. kaptopril, nitroprusid ili milrinon smanjit će lijevo-desni pretok kroz PDA.

### 7.1.2. Djelovanje na PVP

PVP ovisi o odnosu ekstravaskularnog i intravaskularnog tlaka što odgovara tlaku u alveolama i lijevom atriju. Povećanje intraalveolarnog tlaka povećanjem tlaka na kraju ekspirija mehaničkom ventilacijom (eng. positive end expiratory pressure - PEEP ili continous positive airway pressure - CPAP) iznad tlaka u LA smanjit će razliku tlakova i posljedično plućni pretok. Osim navedenog mehanizma, plućni će se protok smanjiti i zbog povećanja PVR koje nastaje direktnim mehaničkim rastezanjem i sužavanjem alveolarnih kapilara. Manipulalcija CPAP-om ili PEEP-om zahtjeva oprez jer nastanak hiperinflacije (osim što potiče proinflamatorni odgovor u plućima i nastanak BPD-a) može osujetiti venski povrat u srce i smanjiti minutni volumen.

*Dakle, u liječenju nedonoščadi s hemodinamski značajnim PDA potrebno je smanjiti srčano zaopterećenje i povećati srednji tlak u dišnim putovima (eng. mean airway pressure - MAP).*

### 7.1.3. Djelovanje na PVR

Plućna vaskularna rezistencija određena je plućnim vaskularnim tonusom. Vazokonstrikciju plućnih arteriola izaziva niski pH, hiperkarbija i alveolarna hipoksija, dok vazodilatacija nastaje pod utjecajem alkaloze, hipokarbije, alveolarne hiperoksije te lijekova poput iNO-a, blokatora kalcijevih kanala, prostanoida (prostaciklin) i inhibitora fosfodiesteraze-5 (sildenafil). PVR i protok krvi kroz pluća značajno ovise i o stupnju viskoznosti krvi tj. hematokritu. Iako nije potkrijepljeno čvrstim dokazima, održavanje

hematokrita na razini od 45-55% moglo bi povoljno djelovati na smanjenje protoka krvi kroz pluća u ovih bolesnika.

*U liječenju nedonoščadi s hemodinamski značajnim PDA poželjnim se smatraju stanja blage acidemije, permisivne hiperkapnije, kontrolirane hipoksemije ($SO_2$ ne manje od 91%) i visokoznosti krvi (hct 45-55%).*

## 7.2. Edem pluća

Edem pluća jedan je od značajnih medijatora nastanka oštećenja plućnog parenhima i BPD-a (Rheinlaender et al. 2010). Prekomjerni protok krvi kroz pluća samo je jedan od faktora koji pogoduje njegovom nastanku. Istraživanja na tek rođenim životinjama pokazala su da do plućnog edema neće doći niti pri vrlo velikom L-D hemodinamskom opterećenju (Qp/Qs 3:1) ukoliko istovremeno ne postoji neki od dodatnih predisponirajućih faktora kao npr. prekomjerni unos tekućine, smanjeni onkotski tlak plazme ili bakterijska infekcija.

Neto izlaz tekućine u intersticij pluća određen je Starlingovom jednadžbom tj. ovisi o odnosu intravaskularnog i ekstravaskularnog hidrostatskog i onkotskog tlaka.

Izlazu tekućine u intersticijski i alveolarni prostor pogoduje:

- povišeni intravaskularni hidrostatski tlak (PAP ili PVP),
- smanjeni intersticijski hidrostatski tlak i
- smanjeni serumski onkotski tlak

Od koristi je svaka terapija koja smanjuje PAP ili tlak u lijevom atriju (LA). Smanjenje tlaka u LA postiže se redukcijom vaskularnog volumena tj. restrikcijom unosa tekućine u organizam i davanjem diuretika, povećanjem venskog kapaciteta primjenom morfija i nitrovazodilatatora ili kardiotonicima.

Smanjivanje alveolarne površinske napetosti supstitucijom surfaktanta ili održavanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta primjenom PEEP-a ili CPAP-a smanjit će hidrostatski tlak u intersticiju i potaknuti nestanak intersticijskog i alveolarnog edema.

Održavanje normalnog onkotskog tlaka plazme omogućit će mobilizaciju intersticijske i alveolarne tekućine u intravaskularni prostor. U ekstremno nezrele nedonoščadi to je često teško ostvariti unatoč dostatnom i pravovremeno započetom parenteralnom i/ili enteralnom proteinsko-kalorijskom unosu. Osim što ne pomaže u podizanju i održavanju onkotskog tlaka, parenteralna infuzija albumina posjeduje i neželjeni učinak na respiratornu funkciju u vidu produljene ovisnosti o kisiku (Shorter et al. 1999). Porast razine albumina u serumu moguće je postići primjenom svježe smrznute plazme uz agresivnu diuretsku terapiju.

Rizik nastanka BPD-a značajno je veći ukoliko je uz PDA prisutna infekcija (Watterberg et al. 2004). Pogubno djelovanje upalnih medijatora na integritet kapilarnog endotela plućne vaskulature uzrokom je ekstravazacije tekućine i koloida u plućni intersticij.

*U liječenju nedonoščadi s hemodinamski značajnim PDA potrebno je obratiti pažnju na stupanj hidracije, razinu albumina u serumu i liječiti infekciju.*

Bijeg krvi kroz široko otvoreni duktus u pluća smanjuje sistemni protok i kompromitira perfuziju vitalnih organa (crijeva, jetre, bubrega i mozga). Dostatna sistemna perfuzija ostvarit će se primjenom postupaka koji smanjuju protok krvi kroz pluća (gore navedeni), povećanjem predopterećenja (eng. preload) i osiguranjem dobre inotropne potpore. Potrebno je pažljivo odvagati količinu unosa tekućine u organizam, a u tu svrhu ponekad je dobro kontrolirati središnji venski tlak.

Ishemiju organa u stanjima hemodinamski značajnog PDA mogu potaknuti ili dodatno pogoršati stanja poput alkaloze (ishemija mozga), anemije (smanjeni dotok kisika u tkiva) te primjene nefrotoksičnih lijekova, uključujući inhibitore ciklooksigenaze (indometacin, ibuprofen) i angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE).

## 7.3. Što odgađa zatvaranje duktusa?

a) Prekomjerni unos tekućine

Prekomjerni unos tekućine u organizam odgodit će ili spriječiti normalno postnatalno zatvaranje duktusa (Fanos et al. 2005). Prema nekim istraživanjima, to se najčešće događa kada unos tekućine tijekom prvog tjedna života u prosjeku iznosi 170-180 ml/kg/dan (Van Bel et al. 1989). U tu se svrhu preporuča redukcija unosa tekućine, do 80 ml/kg/dan tijekom prvog dana života uz postupno povećanje do 150 ml/kg/dan do početka drugog tjedna života.

b) Primjena diuretika

Furosemid posjeduje dilatacijski učinak na duktus. PDA se češće nalazi u nedonoščadi liječene furosemidom u odnosu na onu liječenu tiazidskim diureticima (Kavvadia et al. 2000) (iako i tiazidi ostvaruju diuretski učinak preko povećane produkcije prostaglandina).

*U liječenju nedonoščadi s PDA potrebno je ograničiti unos tekućine u organizam uz istovremenu primjenu dostatnog volumena i proteinsko-kalorijskog unosa kako bi se održao tlak i podržao rast. Diuretike treba izbjegavati.*

# 8. ZAKLJUČAK

Iako je proteklo više od pola stoljeća otkako je po prvi puta opisano odgođeno zatvaranje duktusa u nedonoščadi i objavljeno 49 kliničkih istraživanja (RCT), ne postoje dokazi koji bi potkrijepili naširoko ukorijenjenu praksu zatvaranja PDA u nedonoščadi.

Dokumentirano odsustvo koristi od terapijskog zatvaranja PDA ukazuje da bolesti i stanja koja su čvrsto povezana s postojanjem PDA (teški oblici RDS-a, BPD, NEK, IVK, PVL itd.) nisu njegova posljedica, već da se u podlozi njihova postojanja možda nalazi isti uzrok, bilo da je to prematuritet sam po sebi, prenatalni/postnatalni sistemni upalni odgovor ili nešto treće.

Od objavljivanja nekih od gore navedenih studija do danas promijenio se terapijski pristup, pa čak i sama populacija bolesnika koju liječimo (ELBWI), pa se zbog toga nameću sljedeća pitanja:

- koje je liječenje optimalan izbor za nedonošče s PDA?
- da li postoji nedonoščad u koje su plućni edem, kongestivno srčano zatajenje ili bijeg krvi iz sistemne cirkulacije toliko teški da zatvaranje duktusa postaje neophodno?
- kako pravovremeno prepoznati takvu nedonoščad i kako ih liječiti?
- da li su promjene kliničke prakse (antenatalni steroidi, bolja ventilacija itd.) stvorile drugačiju kohortu bolesnika koja bi mogla profitirati od ranog terapijskog zatvaranja indometacinom?

Do pojave novih i dokazano boljih terapijskih opcija za liječenje nedonoščadi s PDA, danas se najboljim čini (Gonzalez et al. 1996):

- suzdržavanje od bilo koje terapijske intervencije direktno usmjerene na zatvaranje duktusa u nedonoščadi RM >1000 g,

- odgađanje intervencije u nedonoščadi manje rodne mase,
- uz istovremeno provođenje mjera koje su indirektno usmjerene na zatvaranje duktusa.

Takav pristup značajno smanjuje izloženost bolesnika potencijalno štetnim učincima terapije zatvaranja duktusa bez opasnosti od nastanka dugoročnih posljedica.

# 9. LITERATURA


1. Alpan G, Scheerer R, Bland RD, et al. (1991) Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. Pediatr Res. 30:616–21. [PubMed: 1805159]
2. Alpan, G.; Clyman, RI. (1995) Cardiovascular effects of surfactant replacement with special reference to the patent ductus arteriosus. In: Robertson, B.; Taeusch, HW., editors. Surfactant Therapy for Lung Disease: Lung Biology in Health and Disease. New York: Marcel Dekker, Inc.; p. 531-545.
3. Andriessen P, Struis NC, Niemarkt H, et al. (2009) Furosemide in preterm infants treated with indomethacin for patent ductus arteriosus. Acta Paediatr. 98:797–803. [PubMed: 19187396]
4. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. (2007) Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians—a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 115(12):1634 –1642
5. Bell EF, Acarregui MJ. (2001) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 3
6. Benitz WE. (2010) Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? J Perinatol 30:241-52.
7. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong- Junina F. (2006) Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J.* 47(9):763–768
8. Bouissou A, Rakza T, Klosowski S, et al. (2008) Hypotension in preterm infants with significant patent ductus arteriosus: effects of dopamine. J Pediatr. 153:790–4. [PubMed: 18675433]
9. Brown E. (1979) Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. J. Pediatr. 95:865–66. [PubMed: 490263]
10. Burnard ED. (1959) A murmur that may arise from the ductus arteriosus in the human baby. Proc R Soc Med 52:77-8.
11. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G et al. (1989) A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. N Engl J Med 320:1511-6.

12. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. (2007) Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. Pediatrics 119:1165-74.
13. Clement WA, El-Hakim H, Phillipos EZ, Cote JJ. (2008) Unilateral vocal cord paralysis following patent ductus arteriosus ligation in extremely low-birth-weight infants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 134:28-33.
14. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips III JB. (2009) The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. J Pediatr. 154:873-6.
15. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, et al. (1999) Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res.* 45(1):19 –29
16. Clyman RI. (1996) Commentary: Recommendations for the postnatal use of indomethacin. An analysis of four separate treatment strategies. J. Pediatr. 128:601–07. [PubMed: 8627430]
17. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. (2012) Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all?Semin Perinatol. 36(2):123-9.
18. Clyman RI, Jobe A, Heymann M, Ikegami M, Roman C, Payne B, Mauray F.J (1982) Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. Pediatr. 100(1):101-7.
19. Cooke L, Steer P, Woodgate P. (2003) Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2 :CD003745.
20. Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW, et al. (1978) Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr. 93:647–51. [PubMed: 702245]
21. De Felice C, Bechelli S, Tonni G, Hansmann G. (2009) Systematic underestimation of oxygen delivery in ventilated preterm infants. *Neonatology.* 98(1):18 –22
22. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. (2010) Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* 16(1): 75– 82
23. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, et al. (2005) Severity of the ductal shunt: A comparison of different markers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 90:F419-F422,

24. El-Khuffash AF, Amoruso M, Culliton M, et al. (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: A prospective observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 92:421-422
25. El-Khuffash AF, Molloy EJ (2008) Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. J Pediatr 153:350-353
26. Fanos V, Benini D, Verlato G, Errico G, Cuzzolin L. (2005) Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. Fundam Clin Pharmacol 19:187-93
27. Fouron JC, Bard H, Riopel L, et al. (1985) Circulatory changes in newborn lambs with experimental polycythemia: comparison between fetal and adult type blood. Pediatrics. 75:1054–60. [PubMed: 4000779]
28. Fowlie PW, Davis PG. (2002) Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev (3):CD000174.
29. Freeman-Ladd M, Cohen JB, Carver JD, et al. (2005) The hemodynamic effects of neonatal patent ductus arteriosus shunting on superior mesenteric artery blood flow. J Perinatol 25:459-462
30. Friedman Z, Demers LM, Marks KH, et al. (1978) Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. J Pediatr 93:512-515
31. Friedman, WF. (1972) The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In: Friedman, WF.; Lesch, M.; Sonnenblick, EH., editors. Neonatal Heart Disease. Grune and Stratton; New York: p. 21-49
32. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claure N, Bancalari E. (1996) Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 128:470-8
33. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, Lacy SP, Ittenbach R, Stephens P et al. (2003) A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. Pediatrics 112:1298-301.
34. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM et al. (2004) Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 364:1939-44.

35. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, et al. (1983) Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 308:743–748. [PubMed: 6828120]
36. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB et al. (2008) Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? Pediatr Res 63:89-94
37. Hammerman C, Strates E, Valaitis S (1986) The silent ductus: its precursors and its aftermath. Pediatr Cardiol. 7(3):121-7.
38. Herrman K, Bose C, Lewis K, et al. (2009) Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 94:F48–F50. [PubMed: 18450808]
39. Ikegami M, Jacobs H, Jobe A. (1983) Surfactant function in respiratory distress syndrome. J. Pediatr. 102:443–47. [PubMed: 6687477]
40. Iyer P, Evans N (1994) Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. Arch Dis Child 70:F112-F117
41. Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. (1993) Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. J Pediatr 123:115.
42. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. (2007) Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. J Pediatrb 150:229-34, 234 e221.
43. Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, et al. (2007) Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation.* 115(13):1777–1788
44. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. (2000) Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 83:F91-6.

45. Keck M, Resnik E, Linden B, et al. (2005) Oxygen increases ductus arteriosus smooth muscle cytosolic calcium via release of calcium from inositol triphosphate-sensitive stores. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 288(5):L917–L923
46. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. (2006) Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics. 117:1113–1121. [PubMed:16585305]
47. Lee BS, Byun SY, Chung ML, et al. (2010) Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. Neonatology. 98:191–199. [PubMed: 20234144]
48. Lippmann M, Nelson RJ, Emmanouilides GC, Diskin J, Thibeault DW. (1976) Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. Br J Anaesth 48:365-9.
49. Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. (2008) Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. Pediatr Res. 64(5):477– 481
50. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. (2008) Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev (3):CD003951.
51. Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. (2009) Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. Congenit Heart Dis 4:34-7.
52. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R et al. (2006) Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. J Thorac Cardiovasc Surg 132:672-4.
53. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, et al. (2008) Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. Pediatrics. 121:945–56. [PubMed: 18450898]
54. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC et al. (2000) Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics 105:485-91.
55. Mosalli R, Alfaleh K. (2008) Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 11:CD006181.

56. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. (2009) Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. Pediatrics 123:e138
57. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. (1993) Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. N Engl J Med. 329(22):1602–1607
58. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. (2010) Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev (4):CD003481.
59. Paquette L, Friedlich P, Ramanathan R, Seri I. (2006) Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. J Perinatol 26:486-92.
60. Perez Fontan JJ, Clyman RI, Mauray F, et al. (1987) Respiratory effects of a patent ductus arteriosus in premature newborn lambs. J Appl Physiol. 63:2315–24. [PubMed: 3436866]
61. Raju TNK, Langenberg P. (1993) Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy—a metaanalysis. J. Pediatr. 123:603–10. [PubMed: 8410518]
62. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, et al. (2007) Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. J Pediatr. 151:624–8. [PubMed: 18035142]
63. Reller MD, Buffkin DC, Colasurdo MA, et al. (1991) Ductal patency in neonates with respiratory distress syndrome. A randomized surfactant trial. Am. J. Dis. Child. 145:1017–1020. [PubMed: 1877559]
64. Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. (1993) Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. J. Pediatr. 122:S59–S62. [PubMed: 8501549]
65. Rheinlaender C, Helfenstein D, Pees C, Walch E, Czernik C, Obladen M et al. (2010) Neurodevelopmental outcome after COX inhibitor treatment for patent ductus arteriosus. Early Hum Dev 86:87-92.
66. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, et al. (1986) Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. Pediatrics. 78:10–14. [PubMed: 3725477]
67. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S et al. (2001) Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants.N Engl J Med 344:1966-72.

68. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C et al. (2006) Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). J Pediatr 148:730-4.
69. Schneider DJ, Moore JW. (2006) Patent ductus arteriosus.*Circulation.* 114(17):1873–1882
70. Sehgal A, Mak W, Dunn M, et al. (2010) Haemodynamic changes after delivery room surfactant administration to very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 95:F345-F351
71. Sehgal A, McNamara PJ. (2009) Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr.* 168(8):907–914
72. Sehgal A, McNamara PJ (2012) The ductus arteriosus: a refined approach! Semin Perinatol. 36(2):105-13.
73. Seppänen M, Kääpä P, Kero P. (1994) Acute effects of synthetic surfactant replacement on pulmonary blood flow in neonatal respiratory distress syndrome. Am J Perinatol 11:382.
74. Serwer GA, Armstrong BE, Anderson PA (1982) Continuous wave Doppler ultrasonographic quantitation of patent ductus arteriosus flow. J Pediatr 100:297-299,
75. Shah SS, Ohlsson A. (2006) Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev (1): CD004213.
76. Sheffield MJ, Schmutz N, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. (2009) Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements. *J Perinatol.* 29(1): 39-43
77. Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, Harmon BJ. (1999) Indomethacin-associated bowel perforations: a study of possible risk factors. J Pediatr Surg 34:442-4.
78. Skelton R, Evans N, Smythe J (1994) A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. J Paediatr Child Health. 30(5):406-11.

79. Skinner JR, Hunter S, Poets CF, et al. (1999) Haemodynamic effects of altering arterial oxygen saturation in preterm infants with respiratory failure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 80:F81-F87,
80. Smith ME, King JD, Elsherif A, Muntz HR, Park AH, Kouretas PC. (2009) Should all newborns who undergo patent ductus arteriosus ligation be examined for vocal fold mobility? Laryngoscope 119:1606-09.
81. Struthmann L, Hellwig N, Pircher J, et al. (2009) Prothrombotic effects of diclofenac on arteriolar platelet activation and thrombosis in vivo. *J Thromb Haemost.* 7(10): 1727–1735
82. Tacy TA. (2009) Abnormalities of the ductus arteriosus and pulmonary arteries. In: Lai WL, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. West Sussex, United Kingdom: Wiley-Blackwell;283–296
83. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, Van Arsdell G, McNamara PJ. (2008) Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. J Perinatol 28:803-10.
84. Thébaud B, Michelakis ED, Wu XC, et al. (2004) Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation.* 110(11):1372–1379
85. Thébaud B, Wu XC, Kajimoto H, et al. (2008) Developmental absence of the O2 sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O2 constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 63(2):176–181
86. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. (1989) Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. Pediatrics 84:802-7.
87. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. (2001) Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr. 138:205-11.
88. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC et al. (2004) Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics 114:1649-57.

89. Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. (2005) Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med.* 353(19):2042–2055
90. Weir EK, Obreztchikova M, Vargese A, Cabrera JA, Peterson DA, Hong Z. (2008) Mechanisms of oxygen sensing: a key to therapy of pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *Br J Pharmacol.* 155(3):300 –307
91. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. (1995) Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 127(3):466–471

# 10. ZAHVALE

Od srca zahvaljujem mentorici, docentici Ruži Grizelj na uloženom trudu, vremenu i dobroj volji tijekom pisanja ovog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, posebno Ivanu, na potpori i razumijavanju za vrijeme cijelog studija.

# 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.06.1991. godine u Zagrebu. Završila sam šestogodišnju osnovnu glazbenu školu Rudolf Matz svirajući klavir. Nakon završene osnovne škole upisala sam Prirodoslovnu-matematičku (V. gimnaziju) u Zagrebu. Medicinski fakultet upisujem 2009. godine. Na fakultetu sam aktivni član Studentske Kardiološke sekcije od 2012. godine u sklopu koje sam organizirala javnozdravstveni projekt „Minuta do zdravlja“, humanitarni koncert „Veliko srce malom srcu“ te sudjelovala kao instruktor u EKG radionicama koje je organizirala sekcija. Demonstrator sam iz kliničke propedeutike u akademskoj godini 2014/2015. Prisustvovala sam Neurokirurškom kongresu 2014. Godine u Zagrebu s plakatima: Matas M, Zlatar P, Bartovčak P, Bobić M, Sekulić A: “High inspiratory oxygen concentration during neurosurgical anaesthesia offers no protection against postoperative vomiting and wound infection” i Zlatar P, Bartovčak P, Bobić M, Matas M, Sekulić A: “Sitting position neurosurgery: does venous air embolism prolongue the length of stay in neurosurgical intensive care unit?” Izvrsno se služim engleskim jezikom te osnovama njmačkog i španjolskog.