

신생아 호흡곤란 증후군에서 동맥관 개존 동반유무에 따른 임상적 경과 비교

경희대학교 의과대학 소아과학교실

성주희 · 이현주 · 홍현기 · 배종우 · 최용묵

Comparison of Clinical Courses According to the Existence of Patent Ductus Arteriosus in Respiratory Distress Syndrome

Ju Hee-Seong, M.D., Hyeon Joo-Lee, M.D., Hyun Kee-Hong, M.D.
Chong-Woo Bae, M.D. and Yong-Mook Choi, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University, Seoul, Korea

Purpose : To compare perinatal characteristics, clinical courses, and overall morbidity between respiratory distress syndrome(RDS) with patent ductus arteriosus(PDA) and RDS without PDA in neonates.

Methods : Eighty-three neonates who were diagnosed and treated for RDS in the neonatal intensive care unit(NICU) from Jan. 2000 to Dec. 2002 were included in this study. RDS was complicated with PDA(group A) in 17 patients and not complicated in 66(group B). PDA was diagnosed by echocardiogram in neonates with congestive heart failure symptom, cardiac murmur or chest X-ray findings of cardiomegaly or pulmonary edema. A retrospective study was undertaken of the perinatal characteristics and overall morbidity in group A and group B.

Results : The birth weight and gestational periods of group A were less compared with group B. There was more perinatal asphyxia in group A. Incidence of overall morbidity such as bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage and death was higher in group A. Intravenous indomethacin was administered in 17 PDA infants.

Conclusion : The perinatal characteristics in the two groups showed a significant difference. Incidence of overall morbidity in the two groups showed significant differences, however, there is no simple conclusion to draw because we didn't do multifactorial analyses to rule out other many risk factors affecting morbidity, such as gestational weeks or birth weight. (J Korean Pediatr Soc 2003; 46:1080-1084)

Key Words : Respiratory distress syndrome, Patent ductus arteriosus, Indomethacin, New-born Infant

서 론

신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS)은 폐 표면활성물질의 부족과 폐의 미숙성에 기인하여, 폐포가 팽창하지 못해 출생 후 지속적인 호흡부전에 빠지는 임상 증후군이다¹⁾. 이 병은 주로 미숙아에 호발하며, 미숙아를 포함한 신생아 집중치료의 범주에서 사망률이 높아 미숙아 관리에서 가장 중요한 질환 중의 하나이다²⁾. 이 병의 치료에서 과거 고식적

인 치료법에서 발전하여, 최근 이 질병의 중요 병인인 부족한 폐 표면활성제를 경기도적으로 투여하는 보충요법이 개발되고, 새로운 방법의 인공환기요법도 발전하였고, 기타 전반적인 보조요법도 발전하여, 과거 20년 전에 비해 이 질환의 사망률 감소와 예후의 개선이 현저하게 발전을 이루어 왔다³⁻⁶⁾.

신생아 RDS에서 급성기나 만성기에 여러 장기에 합병증을 동반할 수 있는데, 급성기에는 흉부에 기흉, 기종격동, 두부에 뇌실내 출혈, 순환기에 동맥관 개존(patent ductus arteriosus, PDA), 심근 부전, 순환부전, 괴사성 장염, 신장의 신부전, 각종 감염증, 황달의 악화 등이 생길 수 있으며, 만성기에는 영양장애, 담즙성 황달, 발육부전, 만성 폐질환, 미숙아 망막증 등이 생길 수 있다⁴⁻⁷⁾.

접수 : 2003년 7월 9일, 승인 : 2003년 9월 8일
책임저자 : 배종우, 경희대학교병원 소아과
Tel : 02)958-8304 Fax : 02)969-4311
E-mail : baecwkmc@zaigen.co.kr

이 중에서 폐의 발육이 미숙하고 폐포의 팽창이 어려운 RDS의 상태에서 인공 폐 표면활성제의 경기도적 공급에 의해, 폐의 팽창이 급속히 일어나고 이에 따라 동맥관을 통한 폐 혈류의 증가로 PDA가 생길 수 있다. 이 때 PDA가 생기면 폐는 폐부종을 초래할 수 있고, 이에 따라 인공 폐 표면활성제 투여로 인해 호전된 폐가 다시 악화되는 계기가 될 수 있다. 그러므로 인공 폐 표면활성제 투여 후 일시적으로 호전되었다가 다시 악화되는 요인 중에서 PDA에 의한 폐부종이 가장 중요하다⁸⁾. RDS에서 인공 폐 표면활성제 투여 후 PDA가 합병되는 경우에는 이것의 내과적 결찰이 이루어져야 근본적인 병인 RDS가 다시 호전될 수 있는 것이다. 이를 위해 약물요법인 인도메타신을 투여하여 PDA가 내과적으로(수술적인 방법이 아닌 의미로) 결찰되면 예후가 개선된다.

저자들은 RDS 환자의 임상 경과 중에서 PDA가 동반된 군과 동반되지 않은 군을 비교하여, 이들의 임상양상과 경과를 비교 관찰하여 두 군 사이에 차이점이 있는지를 검토함으로써, 향후 RDS 환자의 관리에서 PDA 동반에 따른 효율적인 관리의 정보를 얻기 위하여 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2000년 1월부터 2002년 12월까지 경희대학교병원 신생아 집중치료실에서 신생아 RDS로 진단되어 치료한 총 83례를 대상으로 하였다. 총 83례 중에서 PDA를 동반한 군(A군)은 17례(20%), PDA를 동반하지 않은 군(B군)은 66례(80%)였다.

2. 방 법

1) RDS의 진단

병력, 출생 후 청색증, 신음, 호흡곤란, 빈호흡, 무호흡증 등의 임상적 소견, 출생 직후 촬영한 흉부 방사선 소견상 granular density, air bronchogram, total white-out 등의 RDS에서 나타나는 특징적인 소견을 보이고, 동맥혈 가스분석 상에서 대사성 산증 등의(대사적) 이상을 보이면서, 출생 직후에 위액을 채취하여 stable micro-bubble test를 실시하여 weak 이하의 소견을 보이는 경우를 RDS로 진단하였다.

2. RDS에서 인공 폐 표면활성제의 경기도적 보충요법

RDS로 진단된 환자 중에서 흉부 방사선 소견상 Bomsel 분류⁹⁾(stage I, II, III, IV)에서 stage II 이상의 소견을 보이고, 임상적 양상에서 인공환기요법의 각종 지표 중에서 FiO₂ 0.4 이상이 요구되는 경우에 출생 후에 인공 폐 표면활성제를 경기도적으로 투여하였고, 필요에 따라 2-3회 더 사용한 경우도 있었다.

3. PDA의 진단

Yeh 등¹⁰⁾의 진단기준에 따라 임상적으로는 청색증, 호흡곤란,

흉부함몰, 빈호흡 등이 더욱 심해지고, 청진 상 심잡음이 들리며, 흉부 사진 상 heaving이 심해지는 소견들과, 방사선 소견 상에서 폐부종이 심해지거나 CT 비율(cardiothoracic ratio)이 증가하거나 심장 크기가 전에 사진에 비해 5% 증가되는 경우, 심잡음과 검사에서 PDA를 확인한 경우 등이다.

4. 방 법

후향적 방법으로 증례들의 임상기록지를 검토하여, 두 군 사이의 임상적 양상과 경과의 차이점을 분석하였고, 두 군 사이의 비교는 student t-test와 Fisher's Exact Test(P<0.05; significant)의 통계적 방법으로 검토하였다.

결 과

1. PDA 동반 군(A군)에서 PDA 합병시 보인 임상 소견

PDA가 합병된 A군에서 PDA 동반시 보인 임상 소견은 호흡곤란, 빈호흡, 흉부함몰, heaving, 심잡음, 폐 부종, 심장 확대 등의 소견을 보였다. 각각 임상양상의 빈도는 Table 1과 같다.

2. 두 군 사이의 환자의 주산기 특성(Table 2)

총 83례의 RDS에서, A군 17례와 B군 66례의 주산기 병력의 특성을 요약하면 Table 2와 같다. 즉 두 군 사이에 출생체중과 재태기간에 의미 있게 차이가 있어 A군에서 B군에 비해 재태기간이 짧고 출생체중이 낮아 미숙의 정도가 심할수록 PDA의 발

Table 1. Clinical Manifestation in Respiratory Distress Syndrome with Patent Ductus Arteriosus

Symptom	No. of cases(%) (n=66)
Heart murmur	14(82)
Pulmonary edema	11(65)
Tachypnea	10(59)
Chest retraction	9(53)
Cardiomegaly	8(47)
Heaving	6(35)
Dyspnea	5(29)

Table 2. Comparison of Perinatal Characteristics of Neonates with Respiratory Distress Syndrome with Patent Ductus Arteriosus(PDA)(Group A) and without PDA(Group B)

Characteristics	Group A (n=17)	Group B (n=66)	P-value
Birth weight(gm)	1,259±414	1,949±859	<0.001
Gestational periods(days)	210±23	230±27	<0.01
Maternal corticosteroid Tx	3(18%)	4(6%)	NS
Cesarian section	13(76%)	50(76%)	NS
Perinatal asphyxia	11(65%)	14(21%)	<0.05
Apgar score(1 min)	3.9±1.8	5.4±1.8	NS
Apgar score(5 min)	5.8±2.0	6.7±1.7	NS

NS : not significant, Tx : treatment

Table 3. Comparison of Clinical Course of Neonates in Group A and B

Characteristics	Group A (n=17)	Group B (n=66)	P-value
Chest X-ray findings (Bomssel : III, IV)	11(65%)	35(53%)	NS
Surfactant Tx	16(94%)	41(62%)	<0.05
Single dose	9(56%)	30(73%)	NS
Multiple dose	7(44%)	11(27%)	NS
Initial a/APO2	0.38±0.17	0.42±1.7	NS
Artificial ventilation(days)	27.4±37.0	7.7±16.9	<0.05

Table 4. Comparison of Complication and Mortality of Neonates in Group A and B

	Group A (n=17)	Group B (n=66)	P-value
Chronic lung disease	7(41)	4(6)	0.001
Intraventricular hemorrhage	13(76)	23(35)	0.01
Necrotizing enterocolitis	5(29)	2(3)	0.001
Retinopathy of prematurity	2(12)	0(0)	<0.001
Sepsis	13(76)	18(27)	<0.05
Cholestatic jaundice	5(29)	3(4.5)	<0.01
Rickets	5(29)	2(3)	<0.01
Death(within 28 days)	2(18)	13(20)	NS

생 빈도가 높았다. 산모에서 태아의 폐 성숙도를 높이기 위해 사용한 부신피질호르몬 투여는 A군은 3례, B군은 4례에서 사용하였고 두 군의 차이는 없었다. 제왕절개술 분만은 A군, B군에서 각각 76%, 76%로 두 군의 차이는 없었다. 주산기 가사의 빈도는 A군 65%, B군 21%로 A군에서 의미 있게 높았다. 1분 아프가 점수는 A군에서 3.9±1.8, B군에서 5.4±1.8로 A군에서 의미 있게 낮았으나 5분 아프가 점수는 의미 있게 차이가 없었다.

3. 초기 방사선 소견, 인공 폐 표면활성제 투여, 인공 환기요법의 기간의 비교(Table 3)

초기 흉부 방사선 소견상 Bomssel 분류로 stage III, IV 이상인 경우는 A군에서 65%, B군에서 53%로 의미 있는 차이는 없었다. RDS의 치료로 인공 폐 표면활성제를 투여한 경우는 A군에서 94%, B군에서는 62%로 A군에서 더 높은 빈도를 보이고 있었다. 인공 호흡기 사용기간도 A군, B군 각각 27.4±37.0, 7.7±16.9(일)로 의미있게 차이가 있었다.

4. 두 군간 합병증 및 사망률 비교(Table 4)

A, B군에서 경과 중 합병한 질환과 사망의 비교는 Table 4과 같다. 신생아 RDS의 합병증인 만성 폐질환, 뇌실내 출혈, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 구루병, 폐혈증, 담즙성 황달의 빈도가 B군에 비하여 A군에서 높았고 사망률은 A, B군 각각, 18%, 20%로 비슷하였다.

고 찰

1983년 Ellison 등¹¹⁾이 합동 연구를 통하여 출생 체중에 따른 PDA의 발생률을 보고한 바 있는데 500-999 gm의 신생아에서 42%, 1,000-1,499 gm에서 20.6%, 1,500-1,750 gm에서 7%의 발생률을 보였고 남녀 비는 비슷하였다고 한다. 이와 같이 RDS에 합병한 PDA의 발생률은 출생체중이 감소할 수록 증가하는 것을 알 수 있는데 저출생 체중아에서 PDA의 발생률의 관련성은 다른 보고¹²⁾를 통해서도 알려진 바 있다. 본 저자들의 연구에서도 두 군에서 출생체중과 재태기간이 유의하게 차이가 있음을 알 수 있었다.

PDA의 진단은 임상 증상, 신체 진찰, 흉부 방사선 검사, 심초음파, 심도자술 등으로 한다. 1981년 Yeh 등¹⁰⁾이 발표한 PDA의 진단 기준을 보면 맥박이 bounding하고 흉골좌연에서 수축기성 혹은 지속성 심잡음이 들리는 경우를 provisional diagnosis of PDA라고 하였다. 심혈관계 부전을 cardiovascular dysfunction(CVD) score로 평가하였는데 심박수, 심잡음의 주기, 말초 동맥의 bounding의 정도, 전흉부 박동, 흉부 방사선 소견에서 CT 비율의 5가지의 진단 항목에서 해당점수(0-2점)를 더하여 계산하였다.

저자들의 대상에서는 RDS로 진단하여 폐표면활성제를 사용한 후 호흡곤란, 빈호흡, 흉골함몰, 거상, 심잡음의 임상징후를 보이거나 흉부 방사선 소견에서 폐부종, 심장비대가 관찰되는 경우에 심초음파를 실시하여 PDA로 진단하였다.

PDA의 임상증상은 주로 크기와 폐혈관 저항에 의존한다. 크기가 작은 경우 대동맥에서 폐동맥으로의 혈류에 매우 저항적이어서 폐혈류는 정상적이다. 크기가 커질수록 높은 압력의 대동맥에서 폐동맥으로의 혈류가 증가하여 폐고혈압이 올 수 있고 이런 폐동맥 환류 증가로 좌심실 용적의 부하가 증가하여 심실비대가 온다. 전신 혈압이 폐혈관 저항보다 높은 한 단락의 방향은 좌우 방향으로 PDA의 95%는 좌우 방향이다. 출생 후 PDA가 닫히는 기전은 첫 호흡을 함과 동시에 혈액 내 산소 분압이 올라가서 이것이 직접 동맥관을 수축시켜 닫히게 되는데 심한 RDS를 보이는 극소 저출생체중아에서 동맥관은 보통 열려 있게 된다. 이런 시기에 단락은 양측성 또는 우->좌로 존재한다. RDS가 호전되어 폐동맥 혈압이 감소하면 단락은 좌->우로 형성되어 좌심실 용적 과부하(volume overload)에 의한 심부전과 폐울혈이 발생한다. 특히 미숙아의 경우 모세혈관 벽의 미성숙으로 인해 좌심방과 폐정맥의 압력이 높지 않아도 폐액의 삼출로 인한 부종과 간질성 부종이 온다고 한다.

저체중일 수록 좌우단락에 의한 심부전이 더 일찍 올 수가 있는데 폐혈관 bed의 근육 발달로 충분한 저항이 생기기 전에 출생하므로 폐혈관저항이 더욱 낮아 좌우단락이 더욱 커진다. 양압 인공환기 요법으로 저산소증과 산혈증이 교정되면서 폐혈관 저항이 더 낮아져 단락이 더욱 커지게 된다. 또한 출생시에 가

사가 있었다면 심근 수축을 저하시켜 좌심실의 용적과부하가 더욱 가중된다^{13, 14}. 본 연구에서 PDA를 동반한 RDS군에서 신생아 가사는 65%로, 동반하지 않은 군의 21%보다 유의하게 높은 수치를 보였고 폐표면활성제 사용과 인공 호흡기 사용기간에 있어도 유의한 차이가 있음을 알 수 있다.

RDS가 호전되어도 지속적인 무호흡, 심첨부의 과도한 박동, 넓은 맥압, 도약맥, 흉골 좌상연에서 수축기 혹은 지속적 잡음이 있고 동맥혈 PCO₂ 상승, 산소 의존도 등이 높아지며, 흉부 X선상 심장이 커져 있고 폐혈관 음영이 증가하며, 간비대 등의 임상 징후가 있으면 PDA를 의심해 보아야 한다. M-mode 심초음파에서 left atrial-to-aortic root ratio가 커지고 color doppler 심초음파에서 혈류의 정도와 방향을 알 수 있다¹⁴. 심잡음이 청진되는 “symptomatic ductus”와 달리 심잡음이 들리지 않는 소위 “silent ductus”는 미숙아 첫날에 특히 RDS가 있는 경우에 흔하다고 한다¹⁵. 이런 “silent ductus”를 일찍 진단하여 치료하는 것은 아직 논쟁의 여지가 많다¹⁶.

PDA의 결찰은 수술적 방법과 내과적 방법이 있는데, 수술은 극소 저출생 체중아에서 일반적으로 바람직하지 않지만 어느 연령에서도 할 수 있다. 내과적 방법으로 인도메타신 사용이 일반적인데, 그 시점과 적응증이 시술소마다 약간의 차이가 있을 수 있다.

인도메타신은 프로스타글란딘 억제제로서 프로스타글란딘은 동맥관 평활근의 산소에 대한 반응을 방해하기 때문에 그의 억제가 동맥관을 수축하게 된다. 생후 7일에서 10일 사이에 투여시 가장 성공적이라고 하고 수분 제한은 순환 혈류량을 감소시키므로서 동맥관의 용적 과부하를 감소시킬 수 있다. Yeh 등¹⁰의 보고에 의하면 인도메타신 정주치료의 성공률은 거의 90%라고 한다. 인도메타신 치료의 효과는 재태기간, 출생 체중, 혈액 가스 소견, 투여 방법, 호흡 방법 등 여러 인자에 의해 영향을 받기 때문에 그 기여도를 평가하기 어렵고 또한 25%에서 저절로 닫히는 것을 감안하면 PDA가 저절로 호전되지 않는 환자의 86%에서 호전이 일어난다고 한다¹⁰. 인도메타신 치료의 가장 흔한 합병증은 사구체 여과율 감소와 동반한 일시적인 꺾노이다. 1979년 Halliday 등¹⁷에 의한 보고에 의하면 치료 환자의 67%에서 소변량이 1/3로 줄었다 하며 47%에서 혈청 크레아티닌 상승을 보였다고 한다. 대개 24-72시간 안에 소변량이 치료 전으로 돌아오게 된다. 인도메타신을 받은 미숙아에서 소변에서 프로스타글란딘의 배출이 감소하는데 furosemide는 신장에서 프로스타글란딘의 생산과 배출을 증가시키므로 이를 함께 투여하면 이러한 신장의 부작용을 예방할 수 있다¹⁸. 1982년 Harris 등¹⁹은 인도메타신 치료 후에 발생하는 괴사성 장염, 뇌실내 출혈의 빈도가 치료받지 않은 군과 비교할 때 유의한 차이는 없었다고 하였다. 미숙아 망막증이 올 수 있는데 미숙아 망막증은 인도메타신이 동맥관에서 산소에 대한 감수성을 변화시키는 것과 비슷한 기전으로 생긴다. 장기적인 후유증 여부를 알기 위해 성장, 시력, 청각, 신경발달, 정신적, 신체적 분야에서의 검사가 이루어져야

한다²⁰. 만성폐질환으로부터의 생존을 향상은 PDA를 결찰 전에 오래동안 내과적인 치료를 하는 경우보다 일찍 인도메타신이나 수술적 결찰을 하는 경우에 더 높다고 한다²¹.

본 연구 결과에 의하면 PDA가 동반된 RDS군에서 만성폐질환, 뇌실내 출혈, 괴사성 장염 등의 합병증의 발생률이 높았으나 유병률에 영향을 주는 임신 주수나 출생체중과 같은 다른 여러 위험인자를 배제하기 위한 다인자 분석을 하지 않았기 때문에 단순히 결론짓기가 어렵다.

그리고 이러한 합병증이 RDS 때문인지 PDA가 동반되었기 때문에 생긴 것인지 인도메타신 등 치료의 부작용 때문인지 등을 알 수가 없으므로 PDA가 동반된 군에서 단순히 유병률과 사망률이 높다고 말하기는 어렵기에 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 한다고 사료된다.

요 약

목 적 : 저자들은 RDS 환자의 임상 경과 중에서 PDA가 동반되는 군과 동반되지 않은 군을 비교하여, 이들의 주산기 병력의 특성, 임상 양상과 경과를 비교 관찰하여 두 군 사이에 차이점이 있는지를 검토함으로써, 향후 RDS 환자의 관리에서 PDA 동반에 따른 효율적인 관리의 정보를 얻기 위하여 본 연구를 실시하였다.

방 법 : 2000년 1월부터 2002년 12월까지 경희대학교병원 신생아 집중치료실에서 신생아 RDS로 진단되어 치료한 총 83례를 대상으로 하였다. 총 83례 중에서 PDA를 동반한 군(A군)은 17례, PDA를 동반하지 않은 군(B군)은 66례였다. PDA는 울혈성 심부전의 임상증상을 보이거나, 청진상 심잡음이 들리며, 방사선 소견상에서 폐부종이 심해지거나 CT ratio가 증가되는 경우에 심초음파를 하여 진단하였다. 후향적 방법으로 증례들의 임상 기록지를 검토하여, 두 군 사이의 임상적 양상과 경과의 차이점을 분석하였다.

결 과 : A군에서 B군에 비해 재태기간이 짧고 출생 체중이 낮아 미숙의 정도가 심할수록 PDA의 발생 빈도가 높았다. 주산기 가사의 빈도는 A군에서 의미있게 높았다. 만성 폐질환, 뇌실내출혈, 괴사성 장염, 미숙아 망막증, 구루병, 패혈증, 담즙성 황달의 빈도가 B군에 비하여 A군에서 높았다.

결 론 : 두 군의 주산기 병력의 특성은 유의한 차이를 보임을 알 수 있었고 만성 폐질환 등의 합병증의 발생이 유의한 차이를 보였으나 후자의 경우 재태기간을 포함한 여러 인자를 고려하여야 하므로 앞으로 더 많은 연구가 이루어져야 한다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am J Dis Child 1959; 97:517-23.

- 2) 배중우. 신생아 호흡곤란 증후군. *Medical Postgraduates* 2002; 30:235-48.
- 3) 배중우, 김민희. 신생아 호흡곤란 증후군. *진단과 치료* 2001;21: 409-18.
- 4) 배중우. 신생아 호흡곤란 증후군. *대한소아과학회 소아과 연수강좌*; 1997; 서울. 서울: 대한소아과학회 1997.
- 5) 배중우. 신생아 호흡곤란 증후군에서 인공폐표면활성제 보충요법. *대한주산의학회 제9차 학술대회*; 1994; 서울. 서울: 대한주산의학회 1994.
- 6) Wauer RR. Respiratory distress syndrome. In Wauer RR editor, *Surfactant therapy*, 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1998:2-20.
- 7) 배중우. Pulmonary surfactant 기초와 임상. *초판, 제일의학* 1993:87-101.
- 8) Fujiwara T, Konish M, Chida S, Maeta H. Factors affecting response to a postnatal single dose of exogenous surfactant. Report of the 96th Ross Conference on Pediatric Research, Ross Lab, Ohio 1998:83-8.
- 9) Bomsel F. Radiologic study of hyaline membrane disease: 110 cases. *J Radiol Electrol* 1970;51:259-68.
- 10) Yeh TF, Luken JA, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981;98:137-45.
- 11) Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72.
- 12) Jones RWA, Pickering D. Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1977;52:274-81.
- 13) Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J, et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. *J Pediatr* 1980;96:79-87.
- 14) Page GG. Patent ductus arteriosus in the premature neonate. *Heart Lung* 1985;14:156-62.
- 15) Friedman WF, Nicholson JH. Patent ductus arteriosus in respiratory distress syndrome. *Pediatr Cardiol* 1983 4(suppl 1):1.
- 16) Vincenzo Z, Ornella M, Daniele T, Mariateresa R, Massimo R, Giovanni S, et al. Early screening and treatment of silent patent ductus arteriosus in prematures with RDS. *J Perinat Med* 1991;19:291-5.
- 17) Halliday HL, Hirata T, Brady JP. Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant: Results and complications. *Pediatrics* 1979;64:154-9.
- 18) Yeh TF, Wilks A, Singh J, Betkerur M, Lilien L, Pildes RS. Furosemide prevents the renal side effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982;101:433-7.
- 19) Harris JP, Merritt TA, Alexson CG, Longfield L, Manning J. Parenteral indomethacin for closure of the patent ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1982;136:1005-8.
- 20) Yeh TF, Goldberg HR, Henek T, Thalji A, Pildes RS. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1982;136:803-7.
- 21) Merritt TA, Harris JP, Roghmann K, Wood B, Campanella V, Alexson C, et al. Early closure of the patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1981;99:281-6.