

Patent Duktus Arteriozus Tanısında Biyokimyasal Belirteçlerin Rolü

The Role of Biomarkers in the Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus

İstemi Han ÇELİK *, Ömer ERDEVE **

* Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

** Ankara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Ünitesi

ÖZET

Preterm bebeklerde duktus arteriozusun kapanmasının gecikmesi morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Ekokardiyografi halen hemodinamik anlamlı PDA (haPDA) tanısında altın standart olarak kullanılsa da son yıllarda çeşitli biyokimyasal belirteçler haPDA tanısında kullanılmaya başlanmıştır ve umut vermektedir. Bu belirteçler haPDA tanısının dışında tedavi kararı verirken, ekokardiyografik bulgulara destek olarak ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu belirteçlerden B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP en sık çalışılan belirteçler olup, haPDA'sı olan prematürelde plazma ve idrarda yükselirler ve tedavi sonrası normal değerlere girerler. Atrial natriüretik peptid ve troponin T daha az sıklıkla kullanılan belirteçlerdir. Son yıllarda endotelin-1 (ET-1), C-terminal pro-ET-1, nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin ve kalp yağ asidi bağlayıcı protein gibi belirteçler üzerinde çalışılmış ve yararlı oldukları öne sürülmüştür. Sonuç olarak, idrar veya plazmada çalışılan bu belirteçlerin haPDA tanı, tedavi kararı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yararlı oldukları düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: patent duktus arteriozus, biyokimyasal belirteçler, tanı, tedavi

SUMMARY

Delay in the closure of patent ductus arteriosus (PDA) leads to high morbidities and mortality in preterm infants. Echocardiography is still gold standard technique in the diagnosis of hemodynamically significant PDA (hsPDA) but recently promising biomarkers have been used to diagnose hsPDA. These markers support echocardiographic findings in the therapeutic decision-making process, and treatment efficacy can be evaluated by these markers. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP were mostly studied biomarkers. They increase in plasma and urine of premature infants with hsPDA, and decrease after treatment. Atrial natriuretic peptide and troponin T are less frequently used markers. Recently, endothelin-1 (ET-1), C-terminal pro-ET-1, neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and heart fatty acid binding protein (H-FABP) have been studied and found useful in the diagnosis of hsPDA. In conclusion, these markers were thought to be useful in the decision-making processes for the diagnosis, and treatment and evaluating treatment efficacy of hsPDA.

Key words: patent ductus arteriosus, biomarkers, diagnosis, treatment

GİRİŞ

Preterm bebeklerde duktus arteriozusun kapanmasının gecikmesi morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Patent duktus arteriozus (PDA) 30. gestasyon haftasının altında % 33 oranında görülürken, 28. gestasyon haftasının altında bu oran % 60'a yükselmektedir^(1,2). Hemodinamik olarak anlamlı PDA (haPDA) pulmoner akımda artışa neden olarak superior mezenterik, serebral ve renal arterlerde hipoperfüzyona neden olmaktadır. Sistemik kan akımında meydana gelen bu değişiklik konjestif kalp yetmezliği, pulmoner kanama, mekanik ventilatör süresinde uzama, nekrotizan enterokolit, böbrek yetmezliği,

intrakraniyal kanama ve ölüme yol açmaktadır⁽³⁻⁶⁾.

haPDA tanısında kullanılan klinik bulgular arasında sistolik üfürüm, hiperaktif prekordiyum, genişlemiş nabız, hipotansiyon ve etkilenen uç organlara ait apne, pulmoner ödem, idrar çıkarımında azalma, batın distansiyonu gibi bulgular vardır. Ekokardiyografi hâlen haPDA tanısında altın standart olarak kullanılsa da son yıllarda çeşitli biyokimyasal belirteçler haPDA tanısında kullanılmaya başlamıştır ve umut vermektedir⁽⁵⁻⁶⁾. Ekokardiyografi en sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, tüm yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra PDA tedavi kararı vermek her zaman kolay

Alındığı tarih: 30.01.2013

Kabul tarihi: 11.06.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İstemi Han Çelik, Halkkent Mahallesi Fatih Sultan Mehmet Bulvarı No: 23, 33240 Mersin

e-posta: istemihancelik@gmail.com

olmamakta; klinik ve ekokardiyografik bulguların yanı sıra biyokimyasal belirteçlerin kullanılması tedavi kararının verilmesin de yardımcı olmaktadır ⁽⁷⁾. Bu derlemede haPDA tanısı konulması ve tedavi kararı verilmesine yardım için kullanılan biyokimyasal belirteçleri değerlendirmeyi amaçladık.

B-tipi Natriüretik Peptid

B-tipi natriüretik peptid (BNP) kardiyak miyozitler tarafından basınç ve hacim yüküne yanıt olarak üretilir ve salınır. Vazodilatör, diüretik ve natriüretik olarak etki eder ve renin-anjiyotensin ve aldosteron sistemini baskılar 12, 13. BNP pro-BNP olarak üretilerek BNP ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP)'e parçalanır. BNP'nin yarı ömrü 20 dk. iken, NT-proBNP'nin 1 saattir.

Birçok çalışmada haPDA ile BNP seviyeleri korele bulunmuştur. Puddy ve ark. ⁽⁸⁾ prematüre bebeklerde 3., 5. ve 7. günlerde BNP değerlerinin değerlendirmiş ve haPDA olan bebeklerde 3. günde daha yüksek BNP değerleri (2012 vs 42 pg/ml) saptanmış ve PDA kapanması sonrasında BNP seviyeleri düşmüştür. Prematüre bebeklerde postnatal 3. günde BNP seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada Choi ve ark. ⁽⁹⁾ BNP seviyelerinin haPDA'sı olanlarda 2896 pg/ml, asemptomatik PDA'sı olanlarda 489 pg/ml tespit ederken, PDA'sı olmayanlarda bu değer 82 pg/ml olarak gözlenmiştir. Sanjev ve ark. ⁽¹⁰⁾ ise postnatal 7. günde daha yüksek BNP seviyeleri (509 vs 60 pg/ml) bildirmiştir. NT-proBNP El-Khuffash ve ark. ⁽¹¹⁾ tarafından değerlendirilmiştir. Postnatal 12. saatte gruplar arasında fark yokken, 48. saatte haPDA olan grupta daha yüksek değerler (6792 vs 1127 pmol/L) bulmuşlar ve tedavi sonrası düşme olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada eşik değer 5000 pmol/L olarak hesaplanmıştır. Yine aynı çalışmanın devamında hastalar postnatal 2. yılda değerlendirilmiş, daha yüksek NT-proBNP (9209 vs 1664 pmol/L) değerleri olan hastalarda ölüm ve nörogelişimsel gerilik daha yüksek oranda bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Cen ve ark. ⁽¹³⁾ ise seri BNP ölçümlerinin PDA'a bağlı şantın değişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ramakrishnan ve ark. ⁽¹⁴⁾ plazma NT-proBNP düzeylerini 100 preterm bebekte 2., 3. ve 7. günde ölçmüş ve 2 ve 3. günlerde pik yaparken 7. günde düşme olduğunu, ancak PDA'sı olan bebeklerde beklenen düşmenin gerçekleşmediğini göstermiştir. Bu çalışmada eşik değer

2850 pmol/L olarak belirlenmiş ve PDA tedavisi sonrası ortalama 3003 pmol/L olan NT-proBNP değeri 839 pmol/L'e düşmüştür. Hammerman ve ark. ⁽¹⁵⁾ ise PDA tedavisi uygulanan hastalarda başlangıç NT-proBNP seviyeleri benzer olsa da tedaviye yanıt vermeyen hastaların tedavi sonrası daha yüksek NT-proBNP düzeyleri olduğunu göstermiş, ancak tedaviye yanıt gösterebilecek bir korelasyon tespit edememişlerdir. Martinovici ve ark. ⁽¹⁶⁾ 10.000 pg/ml üzerindeki NT-proBNP düzeylerinin PDA tanısında % 100 pozitif prediktif ve % 87 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiş ve yüksek değerlerin preterm bebeklerde duktusun spontan kapanıp kapanmayacağını tahmin etmede kullanılabileceğini, ancak yine de tedavi kararı verirken kullanılmamasını önermişlerdir. Attridge ve ark. ⁽¹⁷⁾ BNP düzeylerini dikkate alarak haPDA tedavisinde indometazin doz miktarını belirlemiş ve BNP düzeyi 100 pg/ml altında olan hastalarda doz atlanmış ve her iki grubun klinik sonuçları benzer olarak bulunmuştur. Banoli ve ark. ⁽¹⁸⁾ ise NT-proBNP seviyelerinde % 80'den fazla düşüşün PDA kapanması ile korele olduğunu bildirmiştir.

İdrarda NT-proBNP

Son yıllarda idrarda NT-proBNP ölçümü gündeme gelmiştir. Noninvazif bir metod olması nedeniyle özellikle prematüre bebeklerde kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Sonuçlar diürezden etkilenmemektedir, ancak böbrek yetmezliği gibi durumlarda sonuçlar yanıltıcı olabilir ⁽¹⁹⁾. Tosse ve ark. ⁽⁶⁾ 37 preterm bebekten oluşan bir çalışma grubunda, PDA tedavisi alan hastalarda idrar NT-proBNP seviyelerinin yaşamın 2-4. günlerinde tedavi almayan gruba göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Czernic ve ark. ⁽²⁰⁾ 136 prematüre bebekte idrar NT-proBNP düzeylerini 2., 7., 14. ve 28. günde ölçmüşler ve haPDA'sı olanlarda ve farmakolojik tedaviye yanıtız hastalarda daha yüksek idrar NT-proBNP ve idrar NT-proBNP/idrar kreatinin oranları olduğunu göstermiştir. İdrar NT-proBNP/kreatinin oranları 2. günden (74 (17-248) µg/g) 28. güne (4 (2-12) µg/g) azalma göstermekteydi ve 14. günde >210 µg/g olması tedaviye yanıtız PDA'yı göstermede % 75 sensitivite ve % 100 spesifiteye sahipti. Çelik ve ark. ⁽²¹⁾ ise 92 prematüre bebekte 14. ve 28. günlerde ölçülen idrar NT-proBNP ve idrar NT-proBNP/idrar kreatinin oranlarının haPDA için farmakolojik tedavi alan 22 hastada 14. günde daha yüksek olduğunu ve 28. günde ise benzer

seviyelerde olduğunu belirtmiştir. On dördüncü gün-deki eşik değer 567 pg/ml olarak belirlenmiş, sensitivitesi % 79 ve spesifitesi % 71 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada tüm hastalar farmakolojik tedaviye yanıt verirken, idrar NT-proBNP ölçümünün ilk defa 14. günde bile yapılsa haPDA'nın kalp fonksiyonları üzerine etkisinin belirlenebileceğini belirtmişlerdir.

Atrial Natriüretik Peptid

Atrial natriüretik peptid (ANP) atriumdan hacim yüküne yanıt olarak salınan ve diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkiye sahip olan bir peptiddir. İl keşfedilen natriüretik peptidler arasında olmasına rağmen, üzerinde pek fazla çalışma yapılmamıştır ve günümüzde sık olarak kullanılmamaktadır. Holstrom ve ark. (22) duktal şant miktarı ile N-terminal pro-ANP ve BNP düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bildirmiş ve her iki peptidin klinik kullanımının yararlı olabileceğini belirtmiştir. Weir ve ark. (23) haPDA'sı olan bebeklerde ortanca ANP değerlerinin tedavi öncesi 1240 pg/ml iken, tedavi sonrası 266 pg/ml'e düştüğünü göstermiştir. Rascher ve ark. (24) sağlıklı preterm bebeklerle karşılaştırıldığında haPDA'lı bebeklerde daha yüksek ANP değerleri (379.5 vb. 40.5) bildirmiştir.

Troponin T

Kardiyak troponin T (TnT) kardiyak hasarın bir göstergesidir ve perinatal asfiksidede kardiyak hasar sonrası ve respiratuvar distres sendromu sırasında yükseldiği gösterilmiştir (25,26). haPDA varlığı koroner akımın diastolik kaçış nedeniyle azalmasına neden olarak miyokardiyal iskemiye yol açar ve TnT artışı gerçekleşir. El-Khuffash ve ark. (27) postnatal 48. saatte haPDA'sı olan bebeklerde daha yüksek TnT (0.43 vs 0.13 µ/L) değerleri tespit etmiş ve bu değerlerin grade 3-4 intraventriküler kanama, ölüm ve zayıf nörogelişim ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11,28). Yine El-Khuffash ve ark. (27) tarafından PDA tedavisi yapılan bebeklerde 48 saatte daha yüksek TnT değerleri varken, tedavi alan hastalarda postnatal 7. günde kontrol grubuna göre TnT değerlerinin benzer olduğunu (0.10 vs 0.07 µ/L) göstermiştir.

C-terminal Pro-Endotelin-1

Endotelin-1 (ET-1) endotel hücreleri tarafından pul-

moner kan akımına sekonder olarak salınarak vazokonstrüktör etki yapar (7,29). Zanardo ve ark. (30) PDA tedavisi sonrasında idrar ET-1 ve arjinin vazopressin düzeylerinde azalma olduğunu bildirmiştir. Yine Zanardo ve ark. (31) PDA tedavisine yanıt veren hastalarda idrar ET-1 seviyeleri azalırken, yanıt vermeyenlerde yüksek olarak kaldığını tespit etmiştir. Kanda ET-1 seviyesi C-terminal pro-endotelin-1 (CT-proET-1) ölçümü ile tespit edilebilir. Letzner ve ark. (32) 25 haPDA ve 41 kontrol hastasından oluşan preterm hasta grubunda, plazma CT-proET-1, NT-proBNP ve bir ANP ürünü olan MR-proANP düzeylerini karşılaştırmıştır. Her üç peptid doğum sonrası 2.-3. günlerde 2-5 kat artmıştı. CT-proET-1 haPDA grubunda anlamlı olarak daha yüksek olup, median 388 pmol/L iken, kontrol grubunda 303 pmol/L'di. Sol atrium aort oranı CT-proET-1 seviyeleri ile korele bulunmuştur.

Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin ve Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

Nötrofil jelatinaz-ilişkili lipokalin (NGAL) lipokalin ailesindedir ve akut böbrek yetmezliği tanısında önemli bir tanısal belirteç haline gelmiştir (33). PDA nedeniyle renal kan akımının azalmasına bağlı olarak NGAL seviyesinde artış gözlemlenir. Capoluongo ve ark. (34) bronkopulmoner displazi ve PDA'sı olan hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısında NGAL düzeylerinin arttığını göstermiştir. Kalp yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) ise iskemi gibi durumlarda hücre içi lipid metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri yansıtmaktadır ve kalp, bağırsak iskemisine bağlı olarak artmaktadır (35). Erişkinlerde konjestif kalp yetmezliği tanısında kullanılmasının yanısıra pediatrik kardiyak cerrahi sonrası miyokardiyal hasarı göstermek için kullanılabilir (36,37).

Tosse ve ark. (6) 37 çok düşük doğum ağırlıklı bebekte idrar NT-proBNP, NGAL ve H-FABP seviyelerinin haPDA'da ki rolünü araştırmıştır. haPDA gelişen bebeklerin yaşamlarının ilk gününde NGAL ve H-FABP seviyeleri haPDA gelişmeyenlere göre daha yüksek bulunurken 2.-4. ve 6.-8. günlerde her üç protein haPDA'sı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ve bu belirteçlerin PDA tedavi kararı vermek için kullanımını önerilmiştir.

Ekokardiyografi PDA tanısında altın standart tanı

Tablo 1. Patent Duktus Arteriozus tanısında kullanılan biyokimyasal belirteçler.

B-tipi Natriüretik Peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP: Plazma ve idrarda
Atrial Natriüretik Peptid (ANP) ve MR-pro-ANP: Plazma ve idrarda
Troponin T: Plazmada
Entotelin-1 (ET-1) ve C-terminal pro-ET-1: Plazma ve idrarda
Nötrofil jelatinaz-ilişkili Lipokalin (NGAL): İdrarda
Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP): İdrarda

yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ancak, tüm YYBÜ'lerinde istenilen her anda ekokardiyografi yapılamamaktadır. Biyokimyasal belirteçler (Tablo 1) ekokardiyografi olanağı olmadığı zamanlarda veya tedavi kararını kesinleştirmek için ekokardiyografi ile kombine olarak kullanılabilmelerinin yanı sıra tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılabilir. Biyokimyasal belirteçler hâlâ rutin kullanıma girmemiştir ve YYBÜ'lerinin birçoğunda bu tetkiklere erişim olası değildir. Ayrıca bu belirteçlere ait eşik değerler kesinleşmemiştir ve çalışmalarda farklı eşik değerler ve normal aralıklar bildirilmektedir. Seri ölçümlerin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, biyokimyasal belirteçler ister plazma ister daha az invaziv olarak idrarda bakılarak ekokardiyografi ile kombine olarak ya da tek başlarına PDA tanısı, tedavi kararı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır ve gelecekteki çalışmaların sonucunda bu belirteçlerin güvenilirliğinin artacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Van Overmeire B, Chemtob S.** The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005;10(2):177-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2004.10.003> PMID:15701582
2. **Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C.** Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Human Development* 2009;85(3):147-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2008.12.008> PMID:19217224
3. **Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K.** Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2005;90(3): F235-9. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.057638> PMID:15846015 PMCid:PMC1721898
4. **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). *The Journal of Pediatrics* 2006;148(6):730-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.01.047> PMID:16769377
5. **Evans N.** Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Seminars in Perinatology* 2012;36(2):114-22. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.021> PMID:22414882
6. **Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, et al.** Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology* 2012;101(4):260-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000334826> PMID:2222353
7. **Hamrick SE, Hansmann G.** Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125(5):1020-30. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3506> PMID:20421261
8. **Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR.** Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond)* 2002;103(1):75-7. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20020046>
9. **Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al.** Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005;115(3):e255-61. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1837> PMID:15687418
10. **Sanjeev S, Pettersen M, Lua J, Thomas R, Shankaran S, L'Ecuyer T.** Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Journal of Perinatology* 2005;25(11):709-13. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211383> PMID:16222347
11. **El-Khuffash AF, Amoroso M, Culliton M, Molloy EJ.** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2007;92(5):F421-2. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.119701> PMID:17712194 PMCid:PMC2675377
12. **El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ.** Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2011;96(2): F133-7. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.185967> PMID:21071684
13. **Chen S, Tacy T, Clyman R.** How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *Journal of Perinatology* 2010;30(12):780-5. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2010.47> PMID:20376057
14. **Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF.** Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 2009;98(8):1254-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01315.x> PMID:19432837
15. **Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A.** N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a

- physiologic biomarker, but is it a clinical tool? *Pediatric Cardiology* 2010;31(1):62-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00246-009-9568-1>
PMid:19859762
16. **Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P, Najem B, Gulbis B, Marechal Y.** Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment. *Pediatric Cardiology* 2011;32(7):953-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00246-011-0020-y>
PMid:21656237
17. **Attridge JT, Kaufman DA, Lim DS.** B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2009;94(3):F178-82.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.147587>
PMid:18981033
18. **Bagnoli F, Rossetti A, Casucci M, Mori A.** Aminoterminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the therapy of patent ductus arteriosus. *Minerva Pediatrica* 2010;62(3 Suppl 1):67-70.
PMid:21089722
19. **Cortes R, Portoles M, Rosello-Lleti E, Martinez-Dolz L, Almenar L, Grigorian L, et al.** Impact of glomerular filtration rate on urinary BNP and NT-proBNP levels in heart failure. *Peptides* 2012; 33(2):354-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2012.01.008>
PMid:22281024
20. **Czernik C, Metze B, Muller C, Buhner C.** Urinary NT-proBNP and ductal closure in preterm infants. *Journal of Perinatology* 2012.
21. **Celik IH, Erdeve O, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U.** Elevated urinary NT-proBNP after pharmacological closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Human Development*. 2012.
22. **Holmstrom H, Hall C, Thaulow E.** Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001;90(2):184-91.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00282.x>
PMid:11236049
23. **Weir FJ, Smith A, Littleton P, Carter N, Hamilton PA.** Atrial natriuretic peptide in the diagnosis of patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 1992;81(9):672-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1992.tb12330.x>
PMid:1421905
24. **Rascher W, Seyberth HW.** Atrial natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood* 1987;62(11):1165-7.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.62.11.1165>
25. **Costa S, Zecca E, De Rosa G, De Luca D, Barbato G, Pardeo M, et al.** Is serum troponin T a useful marker of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia? *Acta Paediatr* 2007;96(2):181-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00104.x>
PMid:17429901
26. **Clark SJ, Newland P, Yoxall CW, Subhedar NV.** Sequential cardiac troponin T following delivery and its relationship with myocardial performance in neonates with respiratory distress syndrome. *European Journal of Pediatrics* 2006;165(2):87-93.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-005-0001-3>
PMid:16228245
27. **El-Khuffash AF, Molloy EJ.** Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *The Journal of Pediatrics* 2008;153(3):350-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.014>
PMid:18534211
28. **El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ.** Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2008;93(6):F407-12.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.133140>
PMid:18285375
29. **Gao Y, Raj JU.** Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological Reviews* 2010;90(4):1291-335.
<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00032.2009>
PMid:20959617
30. **Zanardo V, Vedovato S, Lago P, Trevisanuto D, Favaro F, Faggian D, et al.** Urinary ET-1, AVP and sodium in premature infants treated with indomethacin and ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1552-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-2022-6>
PMid:16133044
31. **Zanardo V, Vedovato S, Chiozza L, Faggian D, Favaro F, Trevisanuto D.** Pharmacological closure of patent ductus arteriosus: effects on pulse pressure and on endothelin-1 and vasopressin excretion. *American Journal of Perinatology* 2008;25(6):353-8.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1078763>
PMid:18509786
32. **Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG, Bucher HU, et al.** Plasma C-terminal pro-endothelin-1 and the natriuretic pro-peptides NT-proBNP and MR-proANP in very preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology* 2012;101(2):116-24.
<http://dx.doi.org/10.1159/000330411>
PMid:21952518
33. **Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52(3):595-605.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.01.020>
PMid:18725016
34. **Capoluongo E, Vento G, Lulli P, Di Stasio E, Porzio S, Vendettuoli V, et al.** Epithelial lining fluid neutrophil-gelatinase-associated lipocalin levels in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia and patency of ductus arteriosus. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2008;21(1):173-9.
PMid:18336743
35. **Pelsters MM, Hermens WT, Glatz JF.** Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2005;352(1-2):15-35.
36. **Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Nozaki N, Hirono O, Watanabe T, et al.** Persistently increased serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation Journal* 2008; 72(1):109-14.
<http://dx.doi.org/10.1253/circj.72.109>
PMid:18159110
37. **Hasegawa T, Yoshimura N, Oka S, Ootaki Y, Toyoda Y, Yamaguchi M.** Evaluation of heart fatty acid-binding protein as a rapid indicator for assessment of myocardial damage in pediatric cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(6):1697-702.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.006>
PMid:15173726