

Original Article

Oral acetaminophen administration for patent ductus arteriosus (PDA) closure in preterm neonates

Mahmood Samadi¹, Zahra Nabaee¹, Manizheh Mostafagharebaghi¹, Majid Mahalei¹, Elham Sheykhsharan², Kayvan Mirnia^{3*}

¹Pediatric Health Research Center, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

²Department of Bacteriology and Virology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Childrens Medical center Tehran university of Medical science

*Corresponding author; E-mail: kayvanmirnia@yahoo.com

Received: 3 Feb 2020 Accepted: 12 Apr 2020 First Published online: 23 Jun 2021
Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(3):254-259

Abstract

Background: Patent Ductus Arteriosus (PDA) is considered one of the most prevalent types of congenital heart disease. The closure of the ductus arteriosus physiologically occurs at the first 48-72 hours after the birth in healthy term infants. Different causes can result in the pathological opening of ductus arteriosus. This study aims to investigate the effect of oral acetaminophen on the closure of PDA in preterm neonates.

Methods: The present study is a trial without control. Forty-five preterm neonates with a gestational age of <32 weeks were studied. Acetaminophen was orally administered with a dose of 10mg/kg every 6 hours for three days. Closure of ductus arteriosus was considered as the success of treatment. Data were analyzed using SPSS 15. Data were reported as (frequency-percent) and mean \pm SD. To evaluate the normal distribution of data, we used a Kolmogorov-Smirnov test. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

Results: The study population consisted of 20 male and 25 female infants with the mean gestational age of 28.95 ± 1.66 weeks. Cesarean-born infants and vaginal-born infants consisted 17.8% and 82.2% of the study population, respectively. The proportion of PDA closure after administration of oral acetaminophen was 82.3%.

Conclusion: The current study indicates that oral acetaminophen is highly effective in closing PDA. Considering its trivial side effects, it has the potency to be a convenient option for treating this condition.

Keywords: Oral acetaminophen, Patent ductus arteriosus, Preterm neonate

How to cite this article: Samadi M, Nabaee Z, Mostafagharebaghi M, Mahalei M, Sheykhsharan E, Mirnia K. [Oral acetaminophen administration for patent ductus arteriosus (PDA) closure in preterm neonates]. Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(3):254-259. Persian.

مقاله پژوهشی

تجویز استامینوفن خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس

محمد صمدی^۱، زهرا نبئی^۲، منیژه مصطفی قره باغی^۳، مجید محله ای^۴، الهام شیخ ساران^۵، کیوان میرنیا^{۶*}

^۱ مرکز تحقیقات بهداشت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ مرکز طبی کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
^{۴*} نویسنده مسئول؛ ایمیل: kayvanmirnia@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۴ پذیرش: ۱۳۹۹/۱/۲۴ انتشار برخط: ۱۴۰۰/۴/۲
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۲۵۹-۲۵۴(۳):۴۳:۱۴۰۰

چکیده

زمینه: باز ماندن مجرای شریانی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی مادرزادی به شمار می‌آید. بسته شدن این مجرا در حالت فیزیولوژیک معمولاً ۴۸-۷۲ ساعت ابتدایی عمر در نوزادان ترم سالم اتفاق می‌افتد. دلایل مختلفی باعث باز ماندن پاتولوژیک مجرای شریانی می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات تجویز استامینوفن خوراکی در بسته شدن PDA در نوزادان نارس می‌باشد.

روش کار: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بدون شاهد بود که در آن ۴۵ نوزاد نارس با سن کمتر از ۳۲ هفته مورد مطالعه قرار گرفتند. استامینوفن خوراکی با دوز 10mg/kg q6hr به مدت سه روز تجویز گردید. موفقیت درمان، بسته شدن مجرای شریانی در نظر گرفته شد. داده‌های حاصل از مطالعه توسط نرم افزار SPSS.15 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. داده‌ها به صورت (فراوانی - درصد) و میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنادار محسوب گردید.

یافته‌ها: جمعیت مورد مطالعه شامل ۲۰ نوزادان مذکر و ۲۵ نوزادان مونث بودند که میانگین سن حاملگی نوزادان $28/95 \pm 1/66$ هفته بود. ۸ مورد (۱۷/۸ درصد) از نوزادان مورد مطالعه حاصل زایمان سزارین و ۳۷ مورد (۸۲/۲ درصد) درصد حاصل زایمان طبیعی بودند. بسته شدن مجرای شریانی بدنبال تجویز استامینوفن ۸۲/۳ درصد بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد استامینوفن خوراکی اثربخشی بالایی در بسته شدن PDA دارد و با توجه به عوارض جانبی کم می‌تواند داروی مناسبی برای درمان این وضعیت باشد.

کلید واژه‌ها: استامینوفن خوراکی، مجرای شریانی باز، نوزاد نارس

نحوه استناد به این مقاله: صمدی م، نبئی ز، مصطفی قره باغی م، محله ای م، شیخ ساران ا، میرنیا ک. تجویز استامینوفن خوراکی در بسته شدن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. ۲۵۹-۲۵۴(۳):۴۳:۱۴۰۰

حق تألیف برای مؤلف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر گردیده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

بسته شدن مجرای شریانی قسمت حساس تطابق گردش خون پس از زندگی خارج رحمی می‌باشد. بازماندن این مجرا جزء بیماری‌های شایع مادرزادی قلب محسوب می‌شود (۱). بازماندن مجرای شریانی (PDA) در نوزادانی که هنگام تولد وزن بسیار پائینی دارند (Very Low Birth Weight, VLBW) عارضه‌ای رایج بوده که در ۵۵ درصد موارد وجود دارد (۲). PDA با مکانیسم ایجاد شانت چپ به راست و افزایش جریان خون شریان ریوی، سبب احتقان و ادم ریوی شده و تبادل اکسیژن را مختل می‌کند به گونه‌ای که نوزاد نیاز به حمایت بیشتر از طریق ونتیلاتور را خواهد داشت. تهویه مکانیکی طولانی مدت با افزایش ریسک دیسپلازی برونکوپولمونر همراه است (۳). از طرفی تداوم PDA باعث افزایش بروز خونریزی داخل بطنی می‌شود (۴). دزدی دیاستولیک از طریق مجرای شریانی باعث هیپوپرفیوژن شبکه اسپلانکنیک شده و ریسک انتروکولیت نکرولوز را افزایش می‌دهد (۵). در حال حاضر برای بسته شدن PDA از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز، ایبوپروفن وریدی یا خوراکی و ایندومتاسین وریدی استفاده می‌شود. در ایران ایبوپروفن خوراکی و تزریقی موجود است که میزان موفقیت آن در بستن مجرای شریانی ۷۰ تا ۸۵ درصد است (۶). از آنجاییکه درمان با ایبوپروفن و ایندومتاسین با محدودیت‌هایی همراه است، نیاز به کشف روش‌های درمانی جایگزین برای بستن PDA در نوزادان نارس بیش از پیش احساس می‌شود. پس از کشف اتفاقی Hammerman و پرنسارش از اثر استامینوفن در بسته شدن PDA تمایل به استفاده از استامینوفن برای بستن مجرای شریانی باز در نوزادان نارس بیشتر شد (۷). نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهد که استامینوفن خوراکی و داخل وریدی اثر خوبی در بسته شدن PDA دارند، به ویژه هنگامی که NSAIDs منع مصرف یا ناتوانی در بستن مجرا داشته باشد (۸). با این حال، در این مطالعات، استامینوفن در گروه ناهمگون نوزادان با داده‌های اکوکاردیوگرافی محدود بر روی PDA مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعه یورتوتان و همکاران نشان شد که استامینوفن می‌تواند احتمالاً گزینه مناسب برای درمان PDA در نوزادان نارس باشد. اگر استامینوفن در یک مجموعه بزرگ مؤثر باشد، به دلیل خطر کم عوارض جانبی و هزینه پایین ممکن است جایگزین مناسبی در درمان PDA باشد (۹). الگرت و همکاران در یک بررسی نشان دادند اگر چه استامینوفن یک ضد درد مؤثر و ایمن در نوزادان ترم و نزدیک ترم است اما اثربخشی و ایمنی آن برای بستن PDA نامطمئن است زیرا دارو در دوزهای بالا تجویز می‌شود و تاکنون مطالعات کمی در این زمینه و بر روی این جمعیت موجود است (۱۰).

نکات کاربردی

مطالعه حاضر با رضایت آگاهانه والدین نوزادان به انجام رسیده است.

در این مطالعه با توجه کتراندیکاسیون استفاده از مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز بر آن هستیم تا به دنبال داروی جایگزین NSAID باشیم. در حال حاضر استامینوفن وریدی در بازار ایران با نام تجاری APOTEL موجود است ولی با توجه به ماده نگهدارنده آن که بنزیل الکل می‌باشد و در نوزادان ریسک تشنج را بالا می‌برد (۱۱). از این رو بر آن شدیم تا تاثیر استامینوفن خوراکی را که فاقد این ماده می‌باشد را سنجیده و استامینوفن خوراکی را به عنوان داروی جایگزین بررسی کنیم.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بدون شاهد بود که پس از تصویب در شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و کسب مجوز از کمیته اخلاق (کد: ۹۳۴۶) در بیمارستان الزهرا تبریز از سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۷ بر روی ۴۵ نوزاد ۳۲ هفته و کمتر انجام شد. نوزادان ۳۲ هفته و کمتر که دارای PDA باز علامت دار بودند (۱۲) و همچنین نوزادانی که کتراندیکاسیون مصرف ایبوپروفن را داشتند که شامل: نارسایی کلیه، کراتینین بالای ۱/۸ میلی گرم بر دسی لیتر (۱۳)، $IVH > 2$ ، خونریزی فعال، ترومبوسیتوپنی کمتر از ۶۰۰۰۰، اختلالات کواگولاسیون، بیلی روبین در Moderate Risk Zone (۱۴). Proven Or Suspected Nec، نوزادان دارای بیماری مادرزادی قلبی وابسته به PDA، موارد سندرم‌ها، افزایش فشار شریان ریوی با شانت راست به چپ، نوزادانی که عدم تحمل گوارشی داشتند، سپسیس و انسداد گوارشی. برای بستن PDA از قطره استامینوفن خوراکی بدون الکل استفاده شد (مارک رازک). استامینوفن با دوز 10mg/kg q6hr به مدت سه روز تجویز شد (۱۵) و در آخر روز سوم اکوی قلبی به عمل می‌آمد. در مواردی که PDA باز بود درمان سه روز دیگر ادامه می‌یافت به شرط آن که افزایشی در مقادیر ALT و AST مشاهده نگردد (۱۶). سپس اکوی مجدد به عمل می‌آمد. یک ساعت بعد از تجویز استامینوفن دمای بدن اندازه‌گیری می‌شد. در صورت کاهش دما به زیر ۳۶/۵ °C دمای وارمر یک درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یافت. دمای بدن هر ۶ ساعت اندازه‌گیری شد (۱۷). پیامد اولیه مورد نظر بسته شدن PDA و پیامد ثانویه ثبت عارضه به دنبال تجویز استامینوفن بود. داده‌های حاصل از مطالعه توسط نرم افزار SPSS.15 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. داده‌ها به

جدول ۲: بیماری زمینه ای مادر

جدول ۲: بیماری زمینه ای مادر (۴۵ مورد)	
۷ (۱۵/۶ درصد)	پره اکلامپسی
۴ (۸/۹ درصد)	دکولمان
۴ (۸/۹ درصد)	چند قلوئی
۰	بریچ
۴ (۸/۹ درصد)	برادی کاردی
۳ (۶/۷ درصد)	مادر دیابتیک
۳ (۶/۷ درصد)	نازایی
۰	کورئوآمینیت
۳ (۶/۷ درصد)	PROM عفونی
۰	پلی هیدروآمینوس
۰	الیگو هیدروآمینوس
۱ (۲/۲ درصد)	IUGR
۴ (۸/۹ درصد)	خونریزی
۲ (۴/۴ درصد)	جفت سر راهی
۰	مرده زایی
۱۰ (۲۲/۲ درصد)	فاقد بیماری زمینه ای

جدول ۳: بررسی موفقیت درمان.

جدول ۳: بررسی موفقیت درمان (۴۵ مورد)	
۳۷ (۸۲/۳ درصد)	بلی
۸ (۱۷/۷ درصد)	خیر

جدول ۴: بررسی مدت اقامت در بیمارستان و پیامد نوزادان.

جدول ۴: بررسی مدت اقامت در بیمارستان و پیامد نوزادان (۴۵ مورد)	
۲۸/۲±۵۷/۱۰	مدت اقامت (میانگین±انحراف معیار)
۶ (۱۳/۳ درصد)	فوت
۳۹ (۸۶/۷ درصد)	پیامد نوزاد ترخیص

بحث

در مطالعه حاضر ۴۵ نوزاد نارس مبتلا به باز بودن مجرای شریانی با سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. میزان موفقیت بدنبال درمان با استامینوفن در حدود ۸۰ درصد و این میزان در گروه بروفن بر اساس مقالات ایرانی ۹۲ درصد می باشد. در مطالعه ما استامینوفن با دوز ۱۰ به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت به بیماران تجویز شد و نتایج حاصل از مطالعه مادر مقایسه با نتایج مطالعات دیگران نشانگر تاثیر بالای استامینوفن در بسته شدن مجرای شریانی در نوزادان نارس کمتر از ۳۲ هفته می باشد. ۸ مورد از نوزادان مورد بررسی دچار IVH شده که می تواند ناشی از نارسی باشد ولی باز ماندن مجرای شریانی خود ریسک فاکتوری برای خونریزی مغزی می باشد از آنجاییکه این مطالعه طوری طراحی شده که در شرایط اضطرار استامینوفن خوراکی تجویز شده بنابراین گروه شاهدی برای کنترل این عارضه نداشتیم. در ۴ مورد افزایش ایزوله AST را داشتیم که خود بخود بهبودی داشت و با علام هیپاتوتوکسیسیته همراه نبود که این مشکل نیازمند بررسی بیشتر می باشد زیرا که

صورت (فراوانی - درصد) و میانگین ± انحراف معیار گزارش شد. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. تعداد نمونه براساس نمونه گیری در طول مطالعه محسوب گردید. قبل از تجویز استامینوفن از والدین رضایت آگاهانه کتبی اخذ گردید و به آنان اطمینان داده شد که کسب اطلاعات با هدف پژوهشی انجام می شود و عدم رضایت برای شرکت در این مطالعه تأثیری در روند درمان نخواهد داشت. والدین اجازه داشتند در هر زمان از مطالعه خارج شوند.

یافته ها

در مطالعه حاضر، تعداد ۴۵ نوزاد مبتلا به PDA با سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته وارد مطالعه شدند. ۸ مورد (۱۷/۸ درصد) از نوزادان مورد مطالعه حاصل زایمان سزارین و ۳۷ مورد (۸۲/۲ درصد) حاصل زایمان طبیعی بودند.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و علائم بالینی همراه با بیماری

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک و علائم بالینی همراه با بیماری (۴۵ مورد)	
۲۰ (۴۴/۴ درصد)	مذکر
۲۵ (۵۵/۶ درصد)	مونث
۲۸/۱±۹۵/۶۶	سن حاملگی (هفته)
۱۲۴۱/۵۶±۳۶۵/۹۴	وزن (گرم)
۳۷ (۸۲/۲ درصد)	زایمان طبیعی
۸ (۱۷/۸ درصد)	سزارین
۴	آپگار دقیقه اول
۷	آپگار دقیقه پنجم
۲۲ (۴۸/۹ درصد)	دارد
۲۳ (۵۱/۱ درصد)	ندارد
۰	تاکی کاردی مداوم
۱۵ (۳۳/۳ درصد)	نبض باند
۲۱ (۴۲/۲ درصد)	افزایش نیاز تنفسی
۳ (۶/۷ درصد)	خونریزی ریه
۰	کاردیومگالی
۰	احتقان ریوی
۲۶ (۵۷/۸ درصد)	دارد
۱۹ (۴۲/۲ درصد)	ندارد

مدت اقامت در بیمارستان ۲۸/۵۷±۲/۱۰ روز بود. ۶ مورد (۱۳/۳ درصد) از نوزادان فوت کردند که علت فوت سپسیس گزارش شد. علی رغم اینکه ۴ مورد افزایش ایزوله در AST در نوزادان گزارش شد هیچ یک از بیماران علائمی دال بر اثرات هیپاتوتوکسیسیته و نفروتوکسیسیته نداشتند. با در نظر گرفتن بسته شدن مجرا به عنوان موفقیت درمان، بررسی موفقیت درمان بدنبال درمان با استامینوفن ۸۲/۳ درصد بود.

استفاده از آن می‌تواند مزایای بیشتری نسبت به بروفن داشته باشد.

قدردانی

بدین وسیله تشکر و قدردانی خود از تمام افرادی که در طول این مطالعه همکاری لازم داشته اند را اعلام می‌داریم.

ملاحظات اخلاقی

این طرح تحقیقاتی به تاریخ ۹۳/۴/۲ در صد و شصتیمین جلسه کمیته اخلاق مطرح و مشروط به اخذ رضایت آگاهانه از والدین نوزاد مورد تایید قرار گرفت. کد تایید طرح ۹۳۴۶ می‌باشد.

منابع مالی

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به انجام رسیده است.

منافع متقابل

مولفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مولفان

م.ص، زن و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه و تالیف را بر عهده داشته و مقاله را خوانده و نسخه نهایی آن را تایید کرده اند.

امنیت داروی تجویزی نوزادان نارس در اولویت اول درمانی می‌باشد. در مطالعه ازدمیر و همکاران نشان داده شد که مجرای شریانی با استامینوفن خوراکی به طور موفقیت آمیزی در پنج از هفت بیمار (۷۱/۴ درصد) بسته می‌شود (۱۸). در سال ۲۰۱۱ هم‌مرن و همکاران نشان دادند بستن شدن PDA پس از ۴۸ ساعت در تمام نوزادان درمان شده با استامینوفن اتفاق می‌افتد (۷). بر اساس مطالعات الخوفاش و همکاران، بسته شدن PDA ممکن است به مدت زمان درمان و نحوه مصرف وابسته باشد، همچنین قدرت استامینوفن کمتر از ایندومتاسین تشخیص داده شد (۱۹). سینها و همکاران اظهار داشته اند که درمان با استامینوفن با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن نوزادان هر ۸ ساعت باعث موفقیت ۱۰۰ درصدی در بسته شدن PDA می‌شود که هیچ همراهی با عوارض درمانی ندارد (۲۰). از آنجاییکه مطالعات محدودی در زمینه تجویز خوراکی استامینوفن وجود دارد انتخاب نوزادان بگونه ای بود که تجویز ایبوپروفن برای آنها کتراندیکه بود لذا گروه کنترلی برای مقایسه اثر بخشی دارو و مقایسه عوارض ناخواسته نبود. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی از گروه کنترل (ایبوپروفن خوراکی) استفاده شود. در حال حاضر سطح درمانی خونی استامینوفن در نوزادان نارس موجود نمی‌باشد پس در مطالعات بعدی سطح خونی اندازه گیری شود. مقالاتی وجود دارد که استامینوفن با دوز بالاتری تجویز می‌شود که پیشنهاد می‌گردد سطح سرمی استامینوفن همراه با آنزیمهای کبدی همزمان اندازه گرفته شود. خوشبختانه میانگین سن حاملگی مطالعه ما ۲۸ هفته می‌باشد ولی بهتر است در مطالعات آتی زیر ۳۰ هفته یا زیر یک کیلوگرم جداگانه ارزیابی شوند.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد داروی استامینوفن توان بالایی در بستن PDA دارد، از طرفی به دلیل عوارض ناخواسته محدود،

References

1. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):123-9. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.022
2. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117(4):1113-21. doi: 10.1542/peds.2005-1528
3. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):27-32. doi: 10.1111/chd.12691
4. Jaleel MA, Rosenfeld CR. Patent ductus arteriosus and intraventricular hemorrhage: a complex association. *J Pediatr.* 2013;163(1):8-10. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.043
5. Patel BK, Shah JS. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systemic review. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:562594. doi: 10.5402/2012/562594
6. Neumann R, Schulzke SM, Buhner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin

- for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012;102(1):9-15. doi: 10.1159/000335332
7. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618-21. doi: 10.1542/peds.2011-0359
 8. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD010061. doi: 10.1002/14651858.cd010061
 9. Yurttutan S, Oncel MY, Arayici S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(8):825-7. doi: 10.3109/14767058.2012.755162
 10. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):575-80. doi: 10.1136/adc.2010.204552
 11. L.C. Neonates exposed to excipients: concern about safety. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2018;7(1).
 12. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2017;5:147. doi: 10.3389/fped.2017.00147
 13. Pacifici GM. Differential renal adverse effects of ibuprofen and indomethacin in preterm infants: a review. *Clin Pharmacol*. 2014;6:111-6. doi: 10.2147/CPAA.S59376
 14. Thibaut C, Hazard A, Huon C, Desfrere L. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding during the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infant. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 3:7-9. doi: 10.3109/14767058.2011.609326
 15. Al-Lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res*. 2018;46(2):811-8. doi: 10.1177/0300060517722698
 16. Allegaert K, Rayyan M, De Rijdt T, Van Beek F, Naulaers G. Hepatic tolerance of repeated intravenous paracetamol administration in neonates. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(5):388-92. doi: 10.1111/j.1460-9592.2008.02535.x
 17. Hopchet L, Kulo A, Rayyan M, Verbesselt R, Vanhole C, de Hoon JN, et al. Does intravenous paracetamol administration affect body temperature in neonates? *Arch Dis Child*. 2011;96(3):301-4. doi: 10.1136/adc.2010.203778
 18. Ozdemir OM, Dogan M, Kucuktasci K, Ergin H, Sahin O. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(2):276-9. doi: 10.1007/s00246-013-0770-9
 19. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res*. 2014;76(3):238-44. doi: 10.1038/pr.2014.82
 20. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. *J Clin Neonatol*. 2013;2(1):30-2. doi: 10.4103/2249-4847.109245