



## Effectiveness of B-type Natriuretic Peptide in Caring for Preterm Infants

Narae Lee, MD,  
Mi-hye Bae, MD,  
Young-Mi Han, MD, PhD,  
Kyung-Hee Park, MD,  
Shin-Yun Byun, MD, PhD

Department of Pediatrics, Pusan  
National University School of  
Medicine, Yangsan, Korea

**Objective:** Volume and pressure loading of the ventricles are associated with increased plasma B-type natriuretic peptide (BNP) levels. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) is a risk factor for life-threatening conditions in preterm infants. We compared follow-up data such as echocardiograms, BNP levels, comorbidities, and prognosis in preterm infants with PDA, and investigated the relationship between maternal prenatal factors and BNP.

**Methods:** This single-center study performed between January 2015 and August 2016 included 63 preterm infants with a gestational age of <35 weeks. We retrospectively evaluated the BNP levels on postnatal day 1, 3, and 7, clinical features, treatment method for PDA, mortality, and maternal prenatal factors.

**Results:** Lower gestational age and smaller birth weight were associated with a higher incidence of hsPDA ( $P<0.01$ ). Postnatal day 3 BNP levels were significantly higher in the hsPDA group. BNP levels were not associated with failure of medication in the hsPDA group. Postnatal day 1 BNP levels were associated with an abnormal umbilical artery flow ( $P=0.017$ ), and deceleration in fetal non-stress test result ( $P=0.01$ ) but not with other maternal states.

**Conclusion:** BNP levels are a useful predictive biomarker for hsPDA in preterm infants during the 3rd days of life; however, they do not help in decision-making regarding treatment. BNP levels on the 1st postnatal day showed a positive correlation with prenatal factors such as abnormal umbilical artery flow and deceleration in fetal NST result.

**Key Words:** Brain natriuretic peptide, Patent ductus arteriosus, Premature infant

**Received:** 8 May 2017

**Revised:** 20 September 2017

**Accepted:** 12 March 2018

### Correspondence to

Shin-Yun Byun, MD, PhD  
Department of Pediatrics, Pusan  
National University Children's  
Hospital, 20 Geumo-ro, Yangsan  
50612, Korea

**Tel:** +82-55-360-2180

**Fax:** +82-55-360-2181

**E-mail:** byun410@hanmail.net

Copyright© 2018 by The Korean Society  
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

## 서론

대부분의 만삭아에서 동맥관은 출생 48시간 이후 닫히게 된다. 하지만 많은 미숙아에서는 동맥관 조직이 프로스타글란딘의 이완효과에 민감도가 증가되어 있고 산소에 대한 민감도가 낮아 자연폐쇄가 지연되기도 한다.<sup>1</sup> 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존의 폐쇄 지연은 뇌실내 출혈, 기관지폐 이형성증, 폐출혈, 괴사성 장염, 사망과 같이 생명을 위협하는 장기적인 예후에 좋지 않은 영향을 미치게 되기 때문에 치료를 필요로 하는 미숙아를 찾아내어 적절한 처치를 하는 것이 중요하다.<sup>2</sup> 심장 초음파검사는 동맥관 개존 여부를 확인하고 체-폐 단락의 양을 도플러검사를 통해 확인할 수 있는 유용한 방법이지만, 검사를 시행하는 사람의 숙련된 기술을 필요로 하고 검사자에 따라 주관이 개입되며, 높은 비용의 장비를 필요로 하는 단점이 있다. 혈장 B-type natriuretic peptide (BNP)는 심장의 심실에서 합성되어 압력 과부하나 용적 팽창에 반응하여 분비되어 세포외액의 조절에 중요한 역할을 하게 된다.<sup>3</sup> 이러한 이유로 동맥관 개존으로 인한 단락의 양을 반영하는 인자로 수년 전부터 연구되어 오고 있다.

본 논문에서는 혈장 BNP 농도를 특정 시기마다 측정하여 동맥관 개존의 경과 및 약물 또는 수술적 치료 이후 농도 변화를 확인하고 다른 주산기 인자들과의 관계를 연구하여 35주 미만의 미숙아에서 그 효용성을 알아 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

2015년 1월부터 2016년 8월까지 부산대학교 어린이병원 신생아집중치료실에서 입원 치료를 받은 재태 주수 35주 미만의 환자 244명 중 생후 48시간 이후 동맥관 개존이 진단되고 출생 직후, 3일, 7일째에 BNP 검사를 모두 시행한 63명을 대상으로 후향적 의무기록지 검토를 하였다. 선천성 심질환을 포함한 기타 선천기형을 가진 경우, 선천성 감염질환, 분만 후 심폐소생술을 시행받은 경우, 동맥관 개존증 결찰술을 제외한 기타 수술을 받은 경우, 첫 ibuprofen 3일간 치료 이후에 추가적인 ibuprofen 투여를 받은 경우, 생후 1, 3, 7일째 혈액검사가 시행되지 않은 환자는 제외하였다.

심비대, 폐부종, 이완기 저혈압, 빈맥, 심첨부의 과도한 박동 등의 증상을 보이고, 생후 48시간 이후에서 생후 72시간 이내에 시행한 심장 초음파를 기준으로 동맥관의 가장 좁은 부위의 직경이  $>1.4$  mm이고 좌심방/대동맥 비가  $>1.5:1$ 으로 좌심방 확장 및 중등도의 단락을 모두 보이면 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증으로 보고 이 경우 약물 치료를 먼저 시행하고 이후 호전이 없으면 수술을 하였다.<sup>2,4,5</sup>

심장 초음파검사는 생후 48시간 이후, 72시간 이내 시행되었으며 두 사람의 검사자에 의하여 시행되었고 GE Vivid-S60 ultrasound scanner (GE Healthcare, Tirat Carmel, Israel) 초음파 기계로 6, 12 Hz의 탐촉자를 이용하여 이차원 초음파검사, 도플러 혈류측정을 이용하였다.

생후 1, 3, 7일째 1 mL의 혈액을 채취하여 K-EDTA 튜브에 담아 1시간 이내에 검사실로 보내져 UniCel® DxI 800 immunoassay system 기계(Beckman Coulter, Brea, CA, USA)를 이용하여 Chemiluminescence Immunoassay 기법으로 검사를 시행하였고 측정 가능한 범위는 0–5,000 pg/mL였다. 약물 치료는 ibuprofen (PEDEA®; Orphan Europe, Puteaux, France)을 사용하여 생후 3일 이후 24시간 간격으로 3회 주입되었고, 첫날은 10 mg/kg, 둘째, 셋째 날은 5 mg/kg를 15분 동안 주입하였다.

환자의 임상적 특징으로는 성별, 재태 주수, 출생 체중, 자궁내 성장지연 여부, 출생 당시 혈소판 수치, 동맥관 개존에 대한 치료 여부와 종류, 사망 여부들을 조사하였고, 주산기 스트레스 관련을 알기 위하여 조기양막파수 여부, 산모의 분만 전 일주일 이내의 C-reactive protein (CRP) 수치, 산모의 전자간증 및 임신성 당뇨 여부, 분만 당일 시행한 비수축검사서 태아의 후기 하강 여부, 분만 24시간 이내 출생 전 마지막 제대동맥의 혈류검사 결과 등을 조사하였다. 비수축검사서 후기하강은 자궁수축 촉진시간보다 늦게 태아 심박동의 감소가 시작되어 자궁수축의 최정점보다 늦게 태아 심박동의 최하점이 나타났다가 자궁수축

이 사라진 뒤에 태아 심박동이 정상 수준으로 서서히 회복되는 것으로 하였으며, 도플러 초음파로 확인한 제대동맥의 혈류검사에서 이완기 말 혈류속도의 소실 및 역전이 보이면 비정상적인 것으로 하였다.

모든 자료의 분석은 R 프로그램(R-3.3.1 version)을 이용하였다. 두 군의 비교는 독립변수가 연속형 변수로 정규 분포하는 경우에는 *t*검정을 시행하고 정규 분포하지 않는 경우에는 Wilcoxon Rank-Sum 검정을 시행하였다. 범주형 자료는 카이제곱 검정과 Fisher's 검정을 시행하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의미가 있다고 판단하였다.

## 결과

### 1. 동맥관 개존 관련 BNP

전체 환자군의 평균 재태 주수는  $30.6 \pm 3.5$ 주였고 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존증(hemodynamically significant patent ductus arteriosus, hsPDA)군이 혈액학적으로 의미 없는 동맥관 개존증(non-hemodynamically significant patent ductus arteriosus, nhsPDA)군보다 재태 주수 및 출생 체중 모두 의미 있게 작았다( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ). 자궁내 성장지연 여부 및 생후 첫날의 혈소판 수치에는 두 군 간에 차이가 없었고, 사망률은 hsPDA군에서 37.1%로 의미 있게 높았다( $P < 0.01$ ) (Table 1).

hsPDA군에서 약물 치료를 받은 환자는 생후 11일째에 치료를 받은 2명을 제외하고는 모두 생후 3일경부터 3일간 치료받

**Table 1.** Comparison of the Clinical Characteristics between Preterm Infants with and without hs Patent Ductus Arteriosus

	nhsPDA (n=28)	hsPDA (n=35)	Total (n=63)	P-value
Male	15 (53.6)	18 (51.4)	33 (52.4)	1.00
Gestational age (wks)	32.4±2.6	29.1±3.6	30.6±3.5	0.00
Birth weight (g)	1,975.0 (1,465.0, 2,180.0)	930.0 (715.0, 1,525.0)	1,460.0 (780.0, 1,975.0)	0.00
IUGR	3 (10.7)	12 (34.3)	15 (23.8)	0.06
Platelet (/ $\mu$ L)	209.2±70.8	206.3±85.2	207.6±78.5	0.88
Treatment				
Ibuprofen	0 (0.0)	33 (94.3)	33 (52.4)	0.00
Surgical ligation	0 (0.0)	11 (31.4)	11 (17.5)	0.00
Death	1 (3.6)	13 (37.1)	14 (22.2)	0.00

Values are presented as number (%), mean±standard deviation, or median with interquartile range.

Abbreviations: hs, hemodynamically significant; nhs, non hemodynamically significant; PDA, patent ductus arteriosus; IUGR, intrauterine growth retardation.

았으며, 수술을 시행받은 환자는 5명은 7일 이내, 3명은 2주 이내, 1명은 3주 이내, 2명은 4주 이내에 행해졌다.

출생 직후 시행한 BNP의 농도는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 생후 3일째 시행한 BNP는 중앙값이 hsPDA군에서 2,760.0 pg/mL로 의미 있는 차이를 보였고( $P=0.01$ ), 생후 7일째에도 의미 있는 차이를 보였다( $P<0.01$ ) (Table 2). 하지만 hsPDA군 35명 중 2명을 제외하고는 모두 생후 3일째에 약물 치료를 받았으며, 5명이 7일 이내에 동맥관 결찰수술을 시행하여, 6명만이 생후 7일째에도 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존이 있었고 이들을 nhsPDA군과 BNP 수치를 비교하였을 때에는 의미 있는 차이가 없었다( $P=0.759$ ).

hsPDA군에서 약물 치료만으로 치료가 종결되었던 군과 약물 치료 여부와 상관 없이 수술까지 시행해야 했던 군으로 나누어 비교하였을 때 약물 치료군과 수술적 치료군의 성별, 재태 주수에는 차이가 없었고 출생 체중의 중앙값은 의미 있는 차이를 보였고( $P=0.04$ ), 자궁내 성장지연 여부, 출생 당시 혈소판 수치, 생후 1, 3일째 BNP 수치는 의미 있는 차이를 보이지 않았으며, 사망률은 수술적 치료군에서 72.7%로 의미 있게 높았다( $P=0.01$ ) (Table 3).

## 2. 주산기 인자 관련 BNP

혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존과 출생 1일째 BNP 수치

는 의미 없는 것으로 확인 되어(Table 2), 출생 1일째 BNP 상승은 분만 전 주산기 인자들과 관련이 있는지를 조사하였다. 조기 양막파수, 전자간증, 임신성 당뇨 여부는 생후 1일째 BNP와는 의미 있는 연관성을 보이지 않았으나, 출생 전 마지막으로 시행한 비수축검사(non-stress test)에서 태아의 후기하강(late deceleration) 발생 여부에 따라 의미 있는 차이를 보였고( $P=0.01$ ), 출생 전 마지막 초음파에서 제대동맥의 이완기 혈류에 결손이나 역류를 보인 경우 의미 있는 차이를 보였다( $P=0.017$ ) (Table 4). 반면 출생 직전 모체의 C-reactive protein 수치는 상관계수 -0.0215로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

## 고찰

BNP는 심장의 용적 부하, 심실의 압력 등에 자극되어 심실에서 주로 합성되어 분비되는 아미노산 구조로, 심장질환을 감별하는 수단으로 소아와 성인에서도 널리 사용되고 있다.<sup>2</sup> 2000년대 초반부터 BNP 농도와 동맥관 개존과의 연관성에 대한 연구들이 활발히 이루어졌다.<sup>6,7</sup> 저자들은 BNP 수치로 35주 미만의 미숙아들에 있어 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존에서 먼저 약을 사용할지 아니면 수술을 바로 하는 것이 좋을지 알아보기 위해 생후 1, 3, 7일째 BNP 농도를 측정하는 연구를 시작

**Table 2.** Changes of B-type Natriuretic Peptide in Preterm Infant with nhs Patent Ductus Arteriosus and hs Patent Ductus Arteriosus

BNP (pg/mL)	nhsPDA (n=28)	hsPDA (n=35)	Total (n=63)	P-value
Day 1	204.5 (143.5, 359.0)	212.0 (117.5, 670.5)	211.0 (133.0, 612.0)	0.917
Day 3	426.0 (266.0, 1475.5)	2760.0 (889.5, 4835.5)	1385.0 (369.0, 3783.5)	0.001
Day 7	76.0 (37.0, 185.5)	261.0 (125.5, 1173.5)	188.0 (65.0, 568.0)	0.000

Values are presented as median with interquartile range.

Abbreviations: nhs, non hemodynamically significant; hs, hemodynamically significant; BNP, B-type natriuretic peptide; Day, postnatal day.

**Table 3.** Descriptive Characteristics of Preterm Infant with Patent Ductus Arteriosus According to Treatment

	Ibuprofen (n=24)	Surgical ligation (n=11)	Total (n=35)	P-value
Male	10 (41.7)	8 (72.7)	18 (51.4)	0.179
Gestational age (wks)	29.9±3.3	27.5±3.6	30.6±3.5	0.055
Birth weight (g)	1,238.3±530.7	857.3±382.7	1,467.9±660.0	0.040
IUGR	8 (33.3)	4 (36.4)	12 (34.3)	0.787
Platelet (μL)	199.0±84.0	222.2±89.7	207.6±78.5	0.463
BNP (pg/mL)				
Day 1	183.0 (93.5, 612.0)	434.0 (169.5, 735.0)	211.0 (133.0, 612.0)	0.256
Day 3	1,712.0 (506.5, 4,575.5)	4,787.0 (2,835.0, 4,901.0)	1,385.0 (369.0, 3,783.5)	0.114
Death	5 (20.8)	8 (72.7)	13 (37.1)	0.010

Values are presented as number (%), mean±standard deviation, or median with interquartile range.

Abbreviations: IUGR, intrauterine growth retardation; BNP, B-type natriuretic peptide; Day, postnatal day.

**Table 4.** Compare the First Postnatal Day B-type Natriuretic Peptide in Preterm Infant with Patent Ductus Arteriosus by Perinatal Factors

	Absent	Present	P-value
PROM	212.0 (128.0, 586.0) (n=45)	204.5 (151.0, 773.0) (n=18)	0.568
Preeclampsia	203.5 (129.0, 541.0) (n=52)	213.0 (155.0, 667.5) (n=11)	0.745
Gestational DM	203.5 (130.0, 644.0) (n=58)	283.0 (217.0, 434.0) (n=5)	0.611
Fetal deceleration in NST	175.0 (122.0, 312.0) (n=49)	909.0 (282.0, 2,900.0) (n=14)	0.001
Abnormal umbilical flow	187.0 (125.0, 340.0) (n=52)	2,900.0 (454.5, 4,644.0) (n=11)	0.013

Values are presented as median with interquartile range.

Abbreviations: PROM, premature rupture of amniotic membrane; DM, diabetes mellitus; NST, non-stress test.

하였고 3일째 BNP 결과가 심부전 증상을 일으킬 수 있는 동맥관 개존에서 의미 있게 높은 것을 알 수 있었으나, 약물 치료 혹은 수술적 치료를 결정하는 인자로는 작용하지 못하였다.

본 연구와 비교하여 Kim과 Shim<sup>2</sup>은 생후 1, 4, 7일째 BNP를 측정하여 4일째 농도가 PDA 존재 여부와 의미 있는 것으로 확인되었고, Flynn 등<sup>4</sup>은 생후 2일 이후부터 BNP 농도가 동맥관과 좌폐동맥 직경의 비율(patent ductus arteriosus diameter to left pulmonary artery diameter ratio, PDA/LPA ratio)과 연관성이 있다고 하였으며, Jeong 등<sup>8</sup>은 BNP 농도가 생후 2일째는 좌심방과 대동맥 직경의 비율(left atrial aortic root ratio)과 생후 3일째는 PDA/LPA ratio와 diastolic flow of the left pulmonary artery 그리고 생후 5일째는 동맥관의 직경과 연관이 있다고 밝혔으나 환자의 임상 증상은 고려하지 않았다. 많은 논문들은 서로 다른 시기에 BNP와 PDA가 연관이 있다고 발표하고 있어 궁극적으로 치료가 필요한 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존을 판단하는 적절한 시기에 대한 연구는 더 진행되어야 할 것으로 생각 된다. 또한 다양한 논문들에서 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존을 찾는 BNP의 절단값(cut off value)들을 제시하고 있다. 본 연구에서는 생후 3일째 BNP 절단값은 722 pg/mL였으며 Kim과 Shim<sup>2</sup>은 생후 4일째 BNP 412 pg/mL, Flynn 등<sup>4</sup>은 생후 2일 이후 300 pg/mL, Lee 등<sup>6</sup>은 생후 24시간에 468.5 pg/mL, 생후 48시간에 935 pg/mL로 이야기하고 있다. Choi 등<sup>7</sup>은 생후 3일째 1,110 pg/mL, Jameii Khosroshahi 등<sup>5</sup>은 450 pg/mL로 확인되어 연구들마다 측정 시기나 수치의 차이가 있었다.

혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존의 치료 방법 결정에 있어 BNP 수치의 의미를 알기 위해 약물 치료를 시행한 군과 수술적 치료까지 필요한 군에 대해 BNP 수치를 비교하였지만 생후 1, 3일째 모든 BNP 수치가 치료 방법과는 의미 없게 나왔다. 오히려 출생 체중이 수술적 치료까지 시행한 군에서 유의하게 적은 것으로 나와 치료 결정에 있어서도 역시 BNP 수치로만 결정할 순 없고 미숙아의 모든 상태를 고려하여 결정하는 것이 필요하겠다.

출생 직후의 BNP 농도는 주산기 관련 인자와 연관되어 있을 것으로 생각되어 조기양막파수, 전자간증, 임신성 당뇨 여부 등과의 연관성을 조사하였으나 의미가 없었다. 하지만 비수축검사에서 후기 하강이 있을 경우 및 출생 직전 태아 제대동맥의 혈류가 결여되어 있거나 역류할 경우 출생 직후 BNP가 증가하는 것을 알 수 있었다. Maeda<sup>9</sup>와 Zhu와 Nie<sup>10</sup>는 비수축검사의 후기 하강은 태아저산소증과 관련될 수 있으며 이때 다양한 정도의 심근경색을 발생시킬 수 있고 이는 BNP 증가와 관련이 있을 수 있다고 한다. 제대동맥의 혈류 이상 역시 태반 부전과 연관되며 이는 태아 순환의 심박출량 재분배, 심근 비대, 삼첨판 역류, 심비대, 체정맥 순환 이상을 일으킬 수 있다고 한다.<sup>11</sup> Girsen 등<sup>12</sup>의 연구에 따르면 제대동맥의 박동계수(pulsatility index)는 태아의 BNP 수치는 연관이 있다고 하며, 이는 태반 혈관의 저항 증가는 태아 우심실의 후부하를 증가시킨다는 의미로 이것이 출생 첫날의 BNP 수치와 연관되는 것으로 생각된다. 용모양막염과의 관련성을 확인하기 위하여 출생 직전 모체의 CRP 및 태반 조직검사를 조사하였으나 CRP는 상관관계수 -0.0215로 낮은 상관관계를 가졌고, 태반 조직검사는 본원에서 태반 조직 채취를 시작한 시기가 2016년도로 8개의 태반만이 수집되었고, 그 중 급성 용모양막염은 3명의 산모에서 확인되어 연관관계를 평가할 순 없었다. 생후 첫날 BNP와 관련하여 현재까지의 연구들을 살펴 보면 Tauber 등<sup>13</sup>은 BNP 농도는 제대주수와 상관 없이 PDA가 없어도 생후 첫날 증가되어 생후 5일째 감소한다고 보고하였으나 특별한 원인은 밝히지 못하였다. Moriichi 등<sup>14</sup>은 만삭아의 출생 당시의 제대정맥의 BNP 농도와 도파민 사용의 연관성을 찾아 출생 직후의 심기능 이상을 반영한다고 보고하였다. 향후 미숙아에서 주산기 스트레스를 평가하여 초기 약물 치료 등을 고려하기 위하여 PDA의 존재 여부와 상관 없는 것으로 여겨지는 생후 첫날의 BNP 농도의 의미에 대한 연구가 더 지속되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 단일기관의 연구로 환자의 수가 적었다는 점과 측정 가능한 BNP 농도의 상한치가 5,000 pg/mL로 hsPDA에서 수술을 필요로 하였던 환자 중 그 이상으로 BNP



농도가 측정된 5명의 환자를 5,000 pg/mL의 결과값으로 두고 통계를 시행하였기에 약물 치료군과 수술적 치료군 사이에 의미 있는 BNP의 차이를 얻지 못한 것으로 생각된다. 더불어 매 BNP 검사를 시행할 때마다 심장 초음파를 시행하지 못하였고, 생후 3일째 BNP 검사를 위하여 혈액을 채취하는 시각과 심장 초음파를 시행하는 시각이 12시간 이내이기는 하나 시간적 차이가 다소 있어 수시간 내의 변화를 반영하지 못하였다는 제한점이 있다.

생후 3일째 BNP의 측정으로 혈액학적으로 의미 있는 동맥관 개존과 BNP 수치의 관련성을 예측해 볼 수 있으나 약물 혹은 수술적 치료의 방향을 결정하는데 있어서는 유용한 지표가 되지 못하였다. 생후 첫날의 BNP 농도는 출생 직전 주산기 스트레스를 반영하였으나 환자 수가 적어 향후 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## Acknowledgments

This study was supported by a 2016 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

## References

- 1) Clyman RI. Ductus arteriosus: current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol* 1987;11:64-71.
- 2) Kim JS, Shim EJ. B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circ J* 2012;42:192-6.
- 3) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
- 4) Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147:38-42.
- 5) Jameii Khosroshahi A, Kianfar A, Mohammadpour Aharanjani B, Sayadpour Zanjani K. Usefulness of serum brain natriuretic peptide level for screening hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Iran J Pediatr* 2014;24:766-9.
- 6) Lee HS, Choi WS, Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in predicting symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2004;11:44-53.
- 7) 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:e255-61.
- 8) Jeong HA, Shin J, Kim E, Lee EH, Choi BM, Son CS, et al. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr* 2016; 59:183-9.
- 9) Maeda K. The development of late FHR deceleration and analysis of controversy FHR with hypoxia index. *Res Rep Gynecol Obstet* 2017;1:1-3.
- 10) Zhu R, Nie Z. A clinical study of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide in myocardial injury after neonatal asphyxia. *Pediatr Neonatol* 2016;57:133-9.
- 11) Rasanen J, Debbs RH, Huhta JC. Echocardiography in intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:796-803.
- 12) Girsan A, Ala-Kopsala M, Mäkilä K, Vuolteenaho O, Räsänen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:296-303.
- 13) Tauber KA, Doyle R, Granina E, Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatr* 2016;105:e352-5.
- 14) Moriichi A, Cho K, Mizushima M, Furuse Y, Akimoto T, Yamada T, et al. B-type natriuretic peptide levels at birth predict cardiac dysfunction in neonates. *Pediatr Int* 2012;54:89-93.