

TC
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİKLERİ

KLİNİK ŞEFİ
Doç. Dr. Mehmet Helvacı

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞİMİNDE RİSK
FAKTÖRLERİNİN VE PROGNOZUN ARAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Esra ARUN ÖZER

UZMANLIK TEZİ
Dr. Evin İlter Bahadır
İZMİR-2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
KISALTMALAR.....	
GİRİŞ.....	
GENEL BİLGİLER.....	
HASTA VE YÖNTEM.....	
TABLolar.....	
TARTIŞMA.....	
SONUÇLAR.....	
ÖZET.....	
SUMMARY.....	
KAYNAKLAR.....	

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca birikim ve deneyimlerini paylaşan ve yetişmemde büyük emek sahibi olan hocalarım Prof. Dr. Ali Rahmi Bakiler, Doç. Dr. Mehmet Helvacı, Doç. Dr. Nejat Aksu, Doç. Dr. Işın Yaprak, Doç. Dr. Esra Arun Özer'e, Klinik Şef Yardımcıları Doç. Dr. Önder Yavaşcan ve Uz.Dr. Berrak Sarioğlu'na,

Uzmanlık tezimin çalışmaları sırasında bilgisini ve desteğini esirgemeyen Neonatoloji Kliniği Şefi Doç. Dr. Esra A. Özer'e, çalışma grubu hastalarının gelişimsel değerlendirilmesinde büyük katkısı olan Çocuk Gelişimi Uzmanı Mine İnal Akkaya'ya

Acı ve tatlı anlarımızı paylaştığımız, kader ortaklığı yaptığımız tüm asistan arkadaşlarıma,
Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, güzel insan hayat arkadaşım, eşim Dr. Hadi Bahadır'a

Bu günlere gelmemi sağlayan, hayatlarını çocuklarına adayan annem ve babama, sürekli yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kardeşlerime

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Evin İlter Bahadır

İzmir 2010

KISALTMALAR

- BPD:** Bronkopulmoner Displazi
RDS: Respiratuvar Distress Sendromu
KAH: Kronik Akciğer Hastalığı
CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
EMR: Erken Membran Rüptürü
TGF- β : Transforming Growth Factor- β
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
IL: İnterlökin
PAF: Trombosit aktive edici faktör
MIP 1- α : Makrofaj enflamtuvar protein 1 alfa
ICAM: İntersellüler adezyon molekülü-1
TNF- α : Tümör nekrozis faktör
MAS: Mekonyum Aspirasyon Sendromu
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
İUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği
NEK: Nekrotizan Enterokolit
TPB: Total Parenteral Beslenme
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
PDA: Patent Ductus Arteriosus
ROP: Prematüre Retinopatisi
İVK: İntraventriküler Kanama
DDA: Düşük Doğum Ağırlığı
ÇDDA: Çok Düşük Doğum ağırlığı
DENVER II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II
CP: Serebral Palsi

GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan alanındaki tüm gelişmelere rağmen bronkopulmoner displazi (BPD) preterm doğumun en sık görülen uzun dönem komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir. Giderek daha küçük bebeklerin yaşatılmaya başlamasına rağmen BPD sıklığında azalma olmamıştır (1).

Bronkopulmoner displazi ilk kez 1967 yılında Northway ve arkadaşları (2) tarafından şiddetli respiratuar distress sendromu (RDS) olup mekanik ventilasyon tedavisi almış bebeklerde postnatal 28.günde oksijen tedavisine ihtiyaç gösteren kronik akciğer hastalığı (KAH) olarak tanımlanmış ve bronkopulmoner displazi terimi kullanılmıştır. Daha sonra Northway'in tanımlamasındaki ventilasyon kriterleri 28.günde oksijen gereksinimi ve anormal akciğer grafi bulgularını kullanarak değiştirilmiş, hatta postkonsepsiyonel 36.haftada oksijen gereksiniminin varlığı daha doğru bir kriter olarak öne sürülmüştür (3). Günümüzde BPD yerine kronik akciğer hastalığı terimi kabul gören bir tanımlama olmuştur.

Yeni ventilatör uygulama stratejileri, antenatal steroid kullanımı ve surfaktan kullanımı ile BPD gelişme sıklığı azalmıştır. Ancak BPD gelişme sıklığının azalmasına rağmen yaşayan prematüre bebeklerin artması ile BPD'lı toplam bebek sayısı hemen hemen aynı kalmıştır (3,4). BPD etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Genetik faktörlerin yanı sıra uzun süreli oksijene maruz kalma, enfeksiyonlar, mekanik ventilasyona bağlı barotravma ve volutravma etiyolojide rol oynamaktadır (1-6)

Yenidoğan bakımı geliştikçe preterm bebeklerin kronik pulmoner sekel, sağkalım ve yaşam kalitesi değişmektedir.

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde BPD gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin ve kısa dönem prognozlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Bronkopulmoner displazi, esasen prematüre bebeklerin bir problemi olmakla beraber tanım olarak zamanında doğan bebeklerde, büyük çocuklarda, hatta erişkinlerde akciğerlerin kronik hastalıklarını ifade etmek için de kullanılabilir. Neonatolojideki tam karşılığı yenidoğan bir bebekte akciğerlerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesidir.

İlk olarak Northway ve arkadaşları (2) tarafından yapılan BPD (Klasik BPD) tanımlamasında 30-37 gebelik haftasında doğmuş bebeklerin respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile ventile edildikleri, bu seyri takiben BPD geliştiği dikkat çekmektedir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi, modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve çehresi değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek ve ancak düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülür hale gelmiştir (Şekil 1). Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo “yeni BPD” veya “kronik akciğer hastalığı” (KAH) olarak isimlendirilmiştir (7,8). Başlangıcı sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya patent duktus arteriyozus (PDA) eşlik eder ve böylece BPD tablosu oturur (9) (Şekil 2). Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm (Şekil 3), ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve non homojen görünüm (Şekil 4) saptanır.

Klasik (Eski) BPD
-30-37 gebelik haftası
-RDS sonrası
-Yüksek basınç ve FiO₂

-Antenatal steroid tedavisi
-Sürfaktan tedavisi
-Modern non-travmatik olmayan ventilasyon teknikleri

Yeni BPD (Kronik Akciğer Hastalığı)
-24-28 gebelik haftası
-RDS yok veya hafif
-Apne/zayıf solunum

Şekil 1. Bronkopulmoner displazinin ortaya çıkış bulgularındaki değişiklikler.

Şekil 1: Bronkopulmoner displazinin ortaya çıkış bulgularındaki değişiklikler.

Doğumda
-RDS yok veya hafif
-Pnömoni/apne/yetersiz solunum çabası
-Ventilasyon desteği kısa süreli-hafif O₂ tedavisi

"Balayı" dönemi

-Akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma
-Oksijen ihtiyacında hızla artış

- PDA
- Bakteriyel enfeksiyon

BPD

Radyolojik bulgular (geç)
-Yaygın puslu görünüm (hafif olgular)
-Aşırı havalanma ve non-homojen görünüm
-Perifere uzanan ince/kaba dansiteler (ağır)

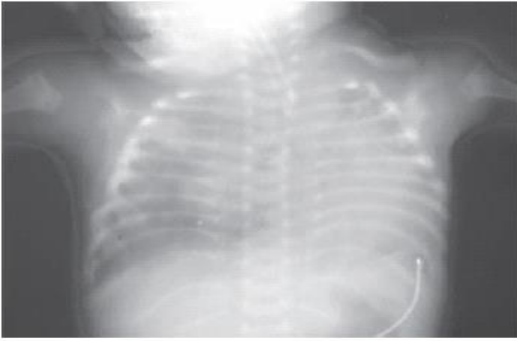
Şekil 2. Yeni bronkopulmoner displazinin ortaya çıkışı.

Şekil 2. Yeni bronkopulmoner displazinin ortaya çıkışı.



Şekil 3. Hafif bronkopulmoner displazi (yaygın puslu görünüm).

Şekil 3: Hafif bronkopulmoner displazi (yaygın puslu görünüm).



Şekil 4. Ağır bronkopulmoner displazi (Aşırı havalanma ve non-homojen görünüm).

Şekil 4: Ağır bronkopulmoner displazi (Aşırı havalanma ve non-homojen görünüm).

SIKLIK

Sıklık tanıma göre çok değişkenlik gösterdiğinden, BPD sıklığının tanımlanması güçtür. Oksijen bağımlılığının postnatal 28. günde mi, postkonsepsiyonel 36. haftada mı devam ediyor olduğu, ilk 28 gün veya postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar her gün mü yoksa zaman zaman mı devam etmekte olduğu BPD sıklığında belirleyicidir. Ayrıca sıklık, BPD'nin tüm yenidoğan bebeklerde mi, yaşayanlarda mı yoksa sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda mı hesaplandığına göre de değişiklik gösterir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında doğum ağırlığı 500 ile 1500 gr arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3 ile %43 arasında bulunmuştur (10).

TANIMLAMA

KRONİK AKCİĞER HASTALIĞININ TANIMI

İlk olarak BPD mekanik ventilatör bağımlı hastalarda akciğerdeki patolojik radyolojik değişiklikler olarak tanımlanmış olup, 4 evreye ayrılarak incelenmiştir:

- 1- RDS (1-3 gün),
- 2- Her iki akciğerde opasifikasyon (4-10 gün),
- 3- Her iki akciğerde küçük radyolüsen alanlar (10-20 gün),
- 4- Genişlemiş radyolüsen alanların etrafında radyodansite (>30 gün) (2)

Daha sonra bu tanım Bancalari ve ark. (11) tarafından modifiye edilmiştir. Neonatal dönemde daha önce tanımlanan radyolojik anormalliklere ek olarak en az 3 gün yardımcı ventilasyon gereksinimine yol açan solunum yetmezliği, devam eden solunumsal semptomlar, postnatal 28. günde devam eden oksijen bağımlılığı tanıma eklenmiştir. Shennan ve ark. (12) ise postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olan yardımcı ventile edilmiş prematüre bebek hikayesine ek olarak persistan radyolojik anormallikler şeklinde yeni bir tanım geliştirmiştir. Günümüzde bu tanım halen birçok neonatolog tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Yakın zamanlarda BPD'nin yeniden tanımlanmasına yönelik bir çalışma yapılmıştır, 32 haftadan küçük yenidoğan bebeklerde hastalık 3 gruba ayrılmıştır:

- a) Hafif: Postnatal 28. günde oksijen tedavisi, fakat bebek 36. haftada değil
- b) Orta: Postnatal 28. günde oksijen tedavisi ve bebek 36. haftada
- c) Ağır: Postnatal 28. günde ve %30'dan fazla oksijen tedavisi veya 36. haftada ventilatör tedavisi (14).

Bu modifiye tanı henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. BPD'nin tanımlanmasında kullanılan diognastik kriterler Tablo I'de verilmiştir (15).

Tablo I. BPD'nin tanımlanmasında kullanılan kriterler.

Gestasyonal yaş	< 32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal yaşı 28 günden büyük 56 günden küçük veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
En az 28 gün %21'den fazla oksijen ile tedavi edilmiş olmak ve		
Hafif BPD	Postmenstrüel 36. haftada oda havasını solumak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56. gününde oda havasını solumak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
Orta BPD	Postmenstrüel 36. haftada <%30 oksijene ihtiyacı olmak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56. gününde <%30 oksijene ihtiyacı olmak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
Ağır BPD	Postmenstrüel 36. haftada ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56. günde ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse

RİSK FAKTÖRLERİ

BPD gelişimi için birden fazla risk faktörü vardır ve bunlar tek başına veya birden fazlası aynı anda etkili olabilir (Tablo II).

Tablo II. Bronkopulmoner displazi (BPD) için risk faktörleri

-Prematürite/immatürite	-Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
-Mekanik ventilasyon (baro/volotravma)	-Nütrisyonel problemler
-Hiperoksi/oksidan stres	-Erken sürrenal yetmezlik
-Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon-proteolitik zedelenme	-Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
-Antenatal faktörler	-RDS'nin şiddeti
-Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)	-Erkek cinsiyet
-Genetik etkiler	

Prematürite/immatürite:

BPD gelişimi için en önemli risk faktörünün prematürite olduğu ve gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD'nin arttığı pek çok yayında bildirilmiştir (1,3,16). Amerikan Pediatri Akademisi doğum ağırlığı <1500 gram olan bebeklerde BPD sıklığını %23 olarak bildirmiştir (4). Yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı <1000 gram olan bebeklerde %50-70'e varan oranlarda BPD geliştiği saptanmıştır. Aynı çalışmada 26 haftanın altındaki bebeklerde BPD sıklığının %70'e kadar yükseldiği, 34 haftanın üstündeki bebeklerde ise %1 gibi çok düşük oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (3).

Embriyonal dönemde ön bağırsak ("foregut") endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması esasen "transcription factor/hepatocyte nuclear factor- 3β" kontrolündedir. Bu dönemde "vascular endothelial growth factor" (VEGF) vasküler yapılanmayı stimüle ederken "transforming growth factor-β" (TGF-β) akciğer morfogenezinde inhibitör etkiye sahiptir (17,18). Prenatal akciğer gelişimi beş dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde devam eden bir süreçtir (Tablo III). Kanaliküler dönem kritik bir dönemdir, bu dönem (26-28 hafta) ve öncesinde oluşan hipoksi, doğum ve postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir; alveolar septasyon tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silendirik) sakküllere bölünemediği

için (Tablo III) alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Sakküler dönem ve sonrasında (>26-28 hafta) oluşan pulmoner hipoksi, akciğer zedelenmesi ve rejenerasyonunda ise asiner/ alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur.

Tablo III. Akciğerlerin fetal ve embriyonal gelişim evreleri

Embriyonal evre (0 ile 7 hafta)

– Hava yolları bronkopulmoner segmentlere kadar uzanır

Psödoglandüler evre (7 ile 16 hafta)

– Asinoslara kadar 16-25 jenerasyon ikili hava yolları bölünmüş olur

– Respiratuvar epitel ve kıkırdak farklılaşır

– Preasiner vasküler yapının damarsal gelişimi tamamlanır

Kanaliküler evre (16 ile 26-28 hafta)

– Uç epitel hücreleri kübik yapı alır (bronş epitelinden farklı)

– Tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması başlar

– 20. haftada distal pulmoner sirkülasyon gelişir

– İnterstisiyel doku azalır (geleceğin alveolar üniteleri incelik)

Sakküler evre (26-28 ile 32-36 hafta)

– Sakküler duvarların interstisiyel boşlukları belirgin azalır

– Sekonder krestler (alveollerin progenitörleri) silindirik sakküllere bölünür

– Bu krestler iki katlı kapiller tabaka içerir

Alveolar evre (32-36 hafta ile postnatal 2 yaş)

– Asiner yapı kompleksleşir, kapillerler ile birleşerek alveolleri oluşturur

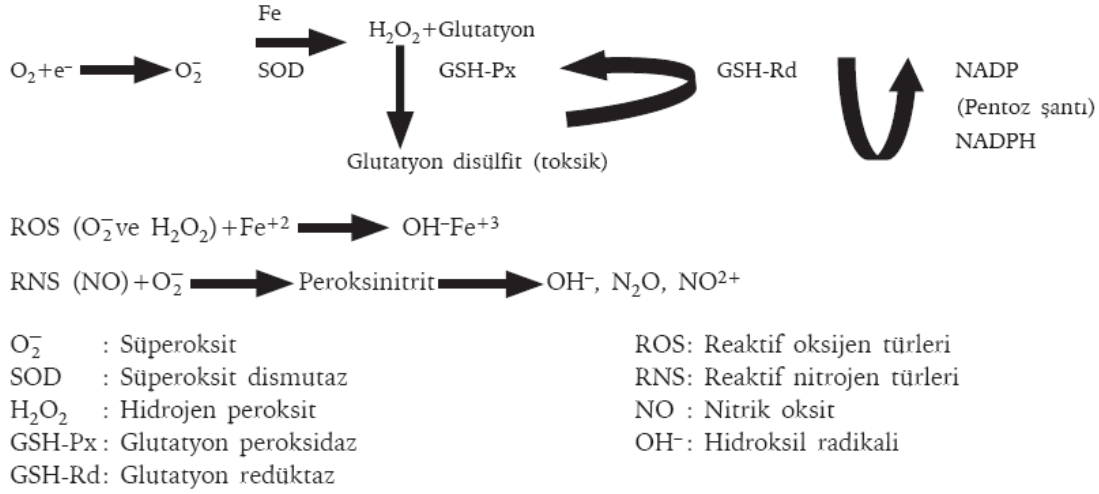
Mekanik ventilasyon (baro/volotravma):

Çok yüksek inspirasyon basıncı, çok yüksek veya sıfır ve daha düşük PEEP ve yüksek tidal hacim stratejileri ile mekanik ventilasyon sonucunda septik, hatta normal yenidoğanların akciğerlerinde bile enflamatuvar reaksiyon ve zedelenme oluşur. Baro/volotravmanın olumsuz etkileri surfaktanı eksik veya daha önceden enflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Baro/volotravma ile akciğerlerde oluşan aşırı gerilme (“overdistention”), endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve

enflamatuar mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Öte yandan endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanır (16,19,20).

Hiperoksi/oksidan stres:

Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak hem yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma sonucunda reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi dahil olmak üzere oksidan strete artış vardır (Şekil 5). Belki de daha önemli olarak oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarda yetersizlik vardır. Ayrıca enfeksiyon ve enflamasyon, proenflamatuar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklerde göre bile daha fazla serbest demir bulunur (16,21,22). Oksidan strete artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşur. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşir. Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metaloproteinleri aracılığı ile fibrozis ve klinik sonucu BPD'dir (22,23).



Şekil 5. Reaktif oksijen, nitrojen türlerinin, ara ve son toksik ürünlerin oluşumu ve antioksidan özellikli glutatyonun metabolizması.

Antioksidan savunma mekanizmaları hücre içi ve hücre dışı mekanizmalar olarak incelenebilir. Hücre dışı antioksidan savunma mekanizmaları C vitamini, ürik asit, bilirubin, ve sülfhidril gruplarından oluşur. Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde bu tip antioksidan mekanizma açısından fark yoktur (24). Ancak hücre dışı antioksidan savunma mekanizmalarının önemi yaşla değişim gösterir. Doğumda ürik asit ve C vitamini toplam antioksidan kapasitenin %75'ini oluştururken, bu oran ikinci haftada %35'e düşer. Bu değişiklik doğumdan sonraki birkaç gün içinde C vitaminindeki hızlı azalmadan ve bilirubindeki artıştan kaynaklanır. Hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları fetal yaşamda önemli değişiklikler gösterir; antioksidan enzimler gebeliğin son %40'lık kısmında hızla artar. Önemli bir hücre içi antioksidan olan glutatyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok sınırlıdır. Prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir ve zamanında doğan bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde prematüre bebeklerde bu uyarılma mümkün değildir (25).

Prematüre bebeklerdeki antioksidan yetersizliğin gösterilmesinden sonra çoğu başarısız olmakla beraber antioksidan tedavi yaklaşımları denenmiştir. Bu durumda antioksidanların dozunun uygun ayarlanması gerekir, çünkü oksijen serbest radikalleri büyüme ve gelişmede önemli ve hayati role sahiptir (21,26). Allopurinolün, hipoksantin/ksantin oksidaz aracılı oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme amaçlı tedavi denemeleri başarılı olamamıştır (27). Karaciğerde sentezi

yetersiz olan antioksidan glutatyonun serum düzeylerini artırmak ve BPD'yi önlemek için N-asetilsistein gibi glutatyon prekürsörlerinin uygulanması, yenidoğanda BPD veya diğer oksijen serbest radikal aracılı hastalıkların sıklığında herhangi bir azalma sağlamamıştır (28). Serbest demir şelatörü olan eritropoetinin (demiri plazmadan uzaklaştırdığı için) %100 oksijenle karşılaşmış prematüre tavşanlarda kullanımı, plazmanın lipid peroksidasyonunu önleme yeteneğini artırmıştır (29). Süperoksit radikallerinin aminosteroid infüzyonu ile ortadan kaldırılmasının lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (30). A vitamininin BPD riskini azaltmadaki etkisi çok merkezli bir çalışmada, 14-15 A vitamini uygulanan yenidoğanda bir BPD olgusunun önlenebileceği şeklinde gösterilmiştir (31). E vitamini desteği, 1500 gr'ın altında doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD'den koruyucu etki göstermemiştir (32). C vitamininin BPD'den koruyucu etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur, fakat C vitamininin pro-oksidan özellikleri olduğu göz ardı edilmemelidir. Antioksidan enzimler olan çinko/ bakır/manganez-SOD ve katalazın intratrakeal veya parenteral tedavisinin BPD'yi azaltıp azaltmadığı konusunda deneysel ve klinik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen kesin faydalı olduğu konusunda yeterli veri yoktur (22).

Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon proteolitik zedelenme:

BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan enflamasyon ve/veya enfeksiyondur. Histolojik veya klinik korioamnionit bunun en tipik örneğidir Erken postnatal sistemik veya pulmoner enfeksiyonlar da benzer şekilde etki eder (33). Özellikle korioamnionit varlığında bol miktarda sitokin salınması ile karşılaşan kalan akciğerlerde postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi de eklenirse akciğer zedelenmesi, pulmoner enflamatuar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterli BPD tablosu oluşur. Bu süreçte enflamatuar hücreler, kemotaksis ve endotelial adezyonda artış, RDS'de plazma proteinlerinin aktivasyonu ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, pro- ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik özellikle etkilidir.

Mekanik ventilasyonun başlangıcı ile beraber RDS'li bebeklerde normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı olduğu, BPD gelişecek

prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (34). Ağır gidişli RDS'si olan ve erken dönemde eksitus olan prematüre bebeklerin postmortem çalışmalarda akciğer dokularında nötrofillerde 10 kat, CD68 ve MAC-387 pozitif makrofajlarda 15 kat artış olduğu bildirilmiştir (35).

RDS'dan iyileşen ve daha sonra BPD gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökatrien B4, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-8, trombosit aktive edici faktör (PAF), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranik asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (36). Bu faktörlerin içinde en önemlisi IL-8 gibi görünmektedir. IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (37). BPD gelişimi ile yakın ilişkisi kanıtlanmış başka bir kemokin de makrofaj enflamatuar protein 1- α (MIP 1- α)'dır. Hava yolu sekresyonlarında erken dönemde MIP 1- α artışı, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir (35,38). Enflamatuar cevabın başlatılmasında nötrofillerin endotelial hücre adezyon moleküllerine bağlanması anahtar olaydır. BPD gelişen bebeklerde hava yolu sekresyonlarında L-selektin ve ICAM-1, plazmada da E-selektin ve ICAM-1 artışları belirlenmiştir (39,40).

RDS'de mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber plazma protein sistemleri aktive olur ve koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membran etkilenir, aktive nötrofiller ve trombositler pulmoner vasküler yatağa sekestre olur; böylece inflamasyon tetiklenir (39,41). Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salgılanması da bozulacağı için vasküler gelişim de inhibe olur (42).

Önemli proenflamatuar sitokinler olan IL-8, TNF- α , IL-1 ve IL-6, BPD gelişen yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında yüksek oranda saptanmıştır (39,43). Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi, inflamasyon ve akciğer zedelenmesinde önemli azalma sağlamıştır (44). Proenflamatuar sitokinlerin artmış aktivitelerinin dengelenememesinin, en önemli antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un yetersiz üretiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (45). Pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik kronik akciğer hastalığı patogenezinin en önemli yönlerinden birisidir (46).

BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu en önemli iki mekanizma, proteolitik zedelenme ve aşırı TGF- β salgılanmasıdır. Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, proteolitik zedelenmeye yol açar. Normalde güçlü bir nötral proteinaz olan ve nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, hızla α 1-proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolokapiller ünite korunur (39). Elastaz ve α 1-proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik hava yollarında yüksek elastaz ve düşük α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonlarına yol açar (47), bu da akciğer zedelenmesinin bir göstergesidir (48). α 1-proteinaz inhibitörü ile inhibe edilemeyen elastaz serbest kalır; esas substratı olan pulmoner elastini parçalar ve alveolar septasyon belirgin derecede bozulur (49). Elastin yıkım ürünü olarak da idrarda "desmosine" saptanır. α 1-proteinaz inhibitörü aktivitesindeki azalmanın esasen serbest demir ve hidrojen peroksid varlığında oluşan hidroksil radikallerinden (OH \cdot) kaynaklandığı gösterilmiştir. Yani elastaz aktivitesini artıran esas olay oksidan streştir (23,48).

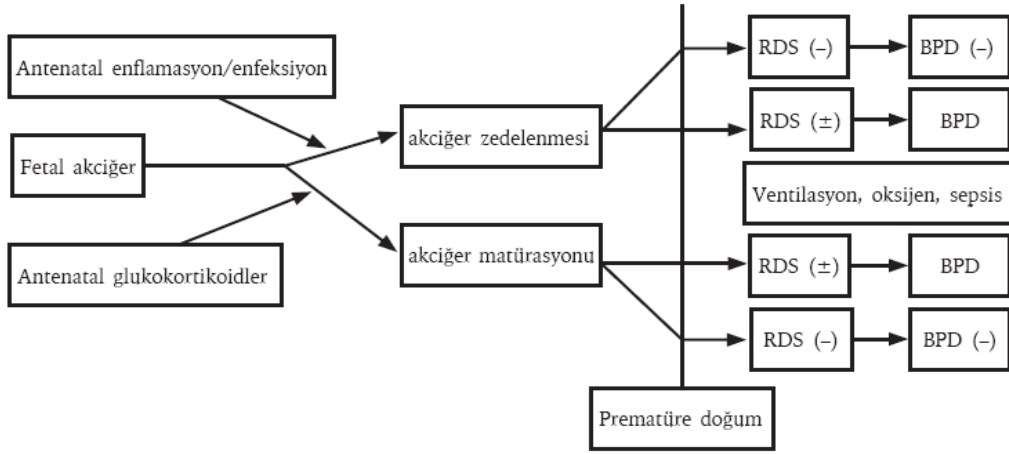
Proteolitik zedelenmenin diğer önemli mekanizması alveolokapiller membranda geçirgenlik artışıdır. Bu özellikle BPD'nin erken evrelerinde (10-14. günlerde) etkilidir ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasından sorumludur. Bu dönemde bronkoalveolar sıvıda albümin artışı görülür (36). Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden enflamatuar hücreler, çeşitli mediatörler (sitokinler), kemotaktik faktörler, lipid mediatörleri, oksijen radikalleri, surfaktanın serum proteinleri ile inaktivasyonu, hava yollarının enfeksiyöz kolonizasyonu ve enfeksiyonu gibi faktörlerle akciğer zedelenmesi oluşur (39).

Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nın ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- β normalde enflamatuar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir (50).

Antenatal faktörler:

Bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde neden daha sonra BPD geliştiği antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal glukokortikoid uygulaması ve

antenatal enflamasyon/enfeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (51) (Şekil 6).



Şekil 6. Antenatal faktörlerin respiratuvar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD)'ye etkisi

Antenatal glukokortikoid uygulaması ile erken akciğer matürasyonu ve alveolar gaz hacmi artar; fakat daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenir. Çok sayıda tekrarlayan antenatal glukokortikoid uygulamaları ve postnatal steroid tedavileri de bu yönüyle benzer olumsuz etkiler gösterir (52). Öte yandan Crowley (53) yıllık metaanalizinin sonuçlarına göre antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaldığını fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma görülmediğini bildirmiştir. Bunun nedeni BPD açısından en fazla risk altında bulunan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve böylece sıklıkta azalma olmamasıdır (53).

Antenatal enflamasyon ve enfeksiyon etkileri en çok klinik veya histolojik korioamnionit modellerinde çalışılmıştır. Klinik bulgu olmadan kendini sadece prematüre eylem olarak gösteren histolojik korioamnionit durumunda fetal enflamatuar cevaptan sözedilir ve kord kanında yüksek IL-6 düzeyleri saptanır (54). Enflamasyon/enfeksiyonla karşılaşan fetusta etkilenme, şiddetli enfeksiyon ve fetal ölüm ile normal fetal gelişim arasında bir spektrum gösterir (54). Şiddetli fetal enflamatuar cevap sendromunda amniotik sıvıda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri yüksek

bulunur. Öte yandan klinik veya histolojik korioamnionit ile fetal sepsis sendromu olmadan da fetusta akciğer zedelenmesi gelişebilir. Sonuçta fetal enflamasyonla karşılaşan fetusta erken akciğer matürasyonu gerçekleşir. Bu, o akciğerin histolojik olarak normal olduğunu göstermez; mekanik ventilasyon, sepsis, oksijen tedavisi gibi ek faktörlerle uygun ve hazır zemin üzerinde BPD gelişir. Klinikte (tanıyamadığımız) histolojik korioamnioniti olan ve prematüre eylem ile gelip antenatal kortikosteroid uygulanan, doğumdan sonra RDS gelişmeyip bizi görünürde sevindiren, fakat kısa süre içinde BPD gelişen bebekler, bu bilgiler ışığında, en kötü senaryoyu yaşayan “aktör/aktris” grubu olmalıdır.

Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi):

PDA'ya bağlı olarak pulmoner sıvı yüklenmesi ve BPD gelişimi riski, özellikle PDA ile beraber bir nazokomial enfeksiyon varsa çok belirgindir (7,9) PDA'dan bağımsız olarak hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezi geciken RDS'li prematüre bebeklerde de BPD riski çok belirgin artmıştır (55). Sonuçta pulmoner kan akımı ve interstisyel akciğer sıvısı artar, akciğer kompliansı azalır, hava yolu direnci artar, mekanik ventilasyon ile oksijen desteği ihtiyacı daha da artarak devam eder. BPD riskini artıran bu olaylara ek olarak artmış pulmoner kan akımı, akciğerde nötrofil birikimini ve nötrofil aktivasyonunu artırarak enflamatuvar kaskadın hızla ilerlemesine neden olur.

Genetik etkiler:

BPD'ye genetik yatkınlık surfaktan sistemindeki anormalliklerden (surfaktan lipidlerini etkileyen mutasyonlar ve surfaktan proteinlerinin mutasyonları ile polimorfizmi), alveolar dokunun farklılaşmasındaki (büyüme faktörleri ve hormonların spesifik reseptörler, hücre içi sinyal molekülleri, nükleer transkripsiyon faktörleri ve surfaktan sistemi ile etkileşmesindeki) problemlerden, alveolar epitelden iyon transportunu katalize eden veya solunum yollarının büyümesine etki eden proteinlerdeki mutasyonlardan veya pulmoner vasküler yatağı kontrol eden mekanizmalardaki sorunlardan kaynaklanabilir (56).

Genetik yönü en net olarak gösterilmiş kronik akciğer hastalıkları surfaktan proteinlerini ilgilendiren durumlardır. Pulmoner kollektinlerin (Surfaktan protein A ve D) allelik varyantları ve mutasyonlarında sütçocukluğu döneminde akciğer ve üst solunum yollarının viral

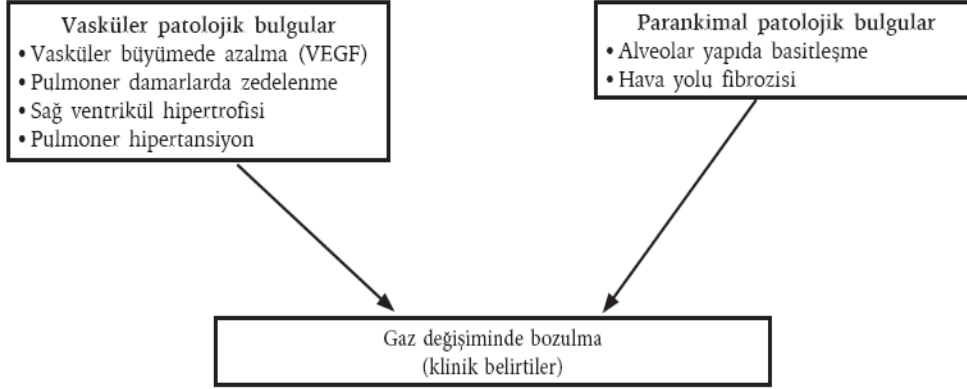
enfeksiyonlarında, özellikle RSV bronşiolitinde belirgin artış saptanır (57). Surfaktan A ve D proteinleri östaki tûpünde de bulunduğu için (58), erken sütçocukluğu döneminde tekrarlayan orta kulak enfeksiyonlarında surfaktan protein A'nın allelik mutasyonları akla gelmelidir (59). Surfaktan protein B'nin yokluğu ile sonuçlanan mutasyonlarda resesif geçişli ilerleyici respiratuar hastalık ortaya çıkar (60). Konjenital alveolar proteinozis ile karakterli bu mutasyon sütçocukluğu döneminde çok hızlı gidiş gösterir ve kısa sürede akciğer transplantasyonu ihtiyacı ortaya çıkar. Surfaktan protein C mutasyonları, etiyojisi belirsiz kronik akciğer hastalığı olan 34 bebeğin 11'inde gösterilmiştir (61). Benzer bir durum, surfaktan protein C'nin proproteininin karboksi terminalindeki mutasyonda gösterilmiştir (62). Bu grup hastalarda ailevi pulmoner fibrozis (nonspesifik interstisiyel pnömonitis) tablosu egemendir.

Diğer risk faktörleri:

Hava yolu reaktivitesine yatkınlığın (63), beslenme ile ilgili problemlerin (64), erken sürrenal yetmezliğin (65,66), gebelik haftası ve doğum ağırlığının (ters orantılı olarak), ağır RDS'nin ve erkek cinsiyetin BPD için risk oluşturduğu bildirilmiştir.

PATOLOJİK BULGULAR

Normal pulmoner vasküler büyüme, alveolar epitel ve komşu pulmoner kapillerler arasındaki kompleks sinyal etkileşimleri sonucu gerçekleşir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan mitojenik peptid olan VEGF, endotelial hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. Endotelden VEGF salgılanmasını inhibe eden herhangi bir pulmoner zedelenme (BPD’de olduğu gibi), pulmoner vasküler büyüme ve gelişmeyi bozar ve patolojinin ilerlemesiyle sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gibi ağır vasküler problemler yerleşir. Vasküler ve parankimal lezyonlar bir arada pulmoner gaz değişiminde bozulmaya yani klinik belirtilere yol açar (68) (Şekil 7).



Şekil 7. "Yeni BPD"de vasküler ve parankimal patolojilerin klinik belirtilere etkisi.

Neonatolojideki modern ve güncel uygulamaların etkisiyle BPD'nin epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, kliniği, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiş, bu değişim BPD'nin isimlendirme ve tanımlamasına da yansımıştır. BPD'ye neden olan birden çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin bir kısmı önlenemez olmakla beraber immatürite, baro/volotrauma, oksidan stres, intrauterin başlangıcı da olabilen enfeksiyon/enflamasyon ve proteolitik zedelenme mekanizmaları ile bazı antenatal faktörler yoğun olarak sorumlu tutulmakta ve araştırmalar bu konulara yoğunlaşmış bulunmaktadır. RDS'den sonra ortaya çıkan klasik seyirli BPD'den farklı olarak başlangıçta RDS'u olmayan, sağlıklı görünen prematüre bebeklerde günler içerisinde oksijen bağımlılığı ve akciğer hastalığı gelişebilmekte ve bu "Yeni BPD" tablosunda "Eski BPD"deki ağır parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal, düz kas ve belirgin

vasküler hipertansif lezyonlardan farklı olarak hafif vasküler lezyonlar, alveolar yapıda basitleşme ve akciğer gelişiminde duraklama ile karakterli daha hafif histopatolojik bulgular görülmektedir.

İnsan akciğer gelişiminde postkonsepsiyonal ilk 7 haftada bronkopulmoner segment düzeyine kadar havayolu gelişimi ve çok sıralı iğsi hücrelerden oluşan yüzey epiteli embriyonal dönem, 7-16 haftada asinüs düzeyine kadar 16-25 dikomotoz dallanma olur, solunum epiteli ve kartilaj dokuda farklılaşma, preasiner damarlarda anjiyogenik gelişimin olduğu psödoglandüler dönem, 16 haftadan 26-28 hafta arasında kanaliküler dönemde tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması, bronşiyal epitelten farklılaşır ve küboidal hücrelere döner. 20 haftada kapillerlerin oluşması ile vaskülogenez ile distal pulmoner dolaşım gelişir ve ilerideki gaz değişim üniteleri intersitisyel dokuların azalması ile incelik, 26-28 ile 32-36 gestasyonal hafta arası dönem sakküler dönemdir. Sakküler duvarların intersitisyel boşluklarında belirgin azalma olur. Sekonder yarıklar (alveolar gelişimin öncüleri) silindirik sakküllere bölünür. Bu yarıқта çift kapiller tabaka vardır. Alveolar dönem 32-36 haftada başlar ve postnatal 2 yaşa kadar devam eder. Bu sekonder yarıқта incelleme ve genişlemede artma ve alveol oluşturmak için kapillerlerin füzyonu bu dönemde olur (67). Burri psödoglandüler dönemde sadece iletim hava yollarının olduğu fikrinin doğru olmayabileceğini ileri sürerek bu dönemde ileride gaz değişimini sağlayan hava yollarının da bu dönemde olabileceğini işaret etmiştir (69). Alveolarizasyon kesildikten sonra bile alveolar gelişim için bazı potansiyellerin olması bu embriyonal gelişim dönemlerinin birbirinin devamından ziyade her birinin ayrı bir süreç olabileceğini sürülmüştür.

BPD'li hastaların otopsilerindeki akciğer patolojik bulguları antenatal ve postnatal yeni tedaviler ile birlikte değişiklik göstermiştir. Sürfaktan kullanımından önce BPD'deki en belirgin patolojik bulgular hava yolu hasarı, inflamasyon, parenkimal fibrozis idi. Yakın zamanda ise BPD nedeni ile ölen bebeklerin akciğerlerinde fibrozis daha olduğu ve üniform enflamasyonun daha çok olduğu gösterilmiştir (70). Van Lierde ve ark (71) tarafından yapılan çalışmada iki farklı BPD patolojisi tanımlanmıştır. Bronşiyolitik grup olarak tanımlanan grupta Nortway ve ark. (2) tarafından tanımlanan eski BPD'nin patolojik bulguları ile uyumluydu. Diğer bir form olan interstisyel form ise terminal hava boşluklarının gelişiminde duraklama olarak tanımlanmıştır. Yine bu terminal hava boşlukları kalınlaşmış fibroze olmuş fakat alveolarize olmamış hava boşlukları olduğu gösterilmiştir (71).

Bununla birlikte Hislopp ve ark.'nın (72) çalışmasında ise hiyalen membran hastalığı olmayan mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin akciğer alveol sayısında azalma ve alveol iç çapında küçülme saptanmıştır.

Stocker (73) çalışmasında sürfaktanla tedavi edilen grupta nekrotizan bronşiyolit olmadığı ve normal kapiller yatak olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan aynı çalışmada sürfaktan tedavisi almış veya almamış BPD'li hastalarda postkonsepsiyonel 40. haftada BPD olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında asiner gelişimde duraklama saptanmıştır (74). Sonuç olarak postnatal sürfaktan tedavisinin BPD'li hastalarda asiner gelişimin inhibisyonunu değiştirmediği sonucuna varmışlardır.

Antenatal steroid tedavisi ve postnatal sürfaktan tedavisi olsun ya da olmasın BPD'li hastalarda alveolizasyonda azalma kapiller, morfolojide anormallikler ve değişken sellülarite ve fibroproliferatif intersitisyum gösterirler.

KAH gelişimindeki multipl patofizyolojik mekanizmalar ve ileri derecede prematüre bebeklerde akciğer gelişiminin duraksaması "yeni BPD"nin nedeni olabilir

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Solunum Desteği

Sürfaktanın tedaviye girmesi ile birlikte yaşıyan prematür yenidoğan sayısı artmıştır. Bununla birlikte sağkalım oranı arttıkça BPD hızında artış olmuştur. Bu durum CPAP, senkronize olan veya olmayan konvansiyonel ventilatörler, yüksek frekanslı ventilatörler gibi uygulanan solunum desteklerinin gözden geçirilmesini gündeme getirmiştir (75).

Yüksek Frekanslı Ventilasyon

BPD'nin önlenmesinde yüksek frekanslı ventilasyonun konvansiyonel ventilasyona üstün olduğu-nu gösteren çalışmaların yanı sıra bu tedavilerin birbirine üstünlüğünün olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (76,77).

CPAP'ın diğer mekanik ventilatör tedavilerine göre daha nazik, daha az invaziv olduğundan akciğer hasarını ve dolayısıyla BPD'yi azaltabileceği düşünölmüştür (78).

CPAP'ın sık kullanıldığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha az oranda BPD görülmesine karşı diğer ventilatör tedavilerine göre anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (79). Erken sürfaktan tedavisi, kısa süreli konvansiyonel ventilasyon ve CPAP ile solunum desteğinin devam etmesinin BPD'yi önlediğine veya azalttığına dair sonuçlar tartışmalıdır (80,81).

Mekanik ventilasyondaki barotravmanın etkilerini azaltmak amacı ile permissiv hiperkapni yeni tedavi yaklaşımı olarak gündeme gelmiştir (82,83). Yapılan bir çalışmada 36. gestasyonel haftada hiperkapniye izin verilen hasta grubunda kontrol grubuna ventilatör desteklerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (84).

Diğer bir çalışmada ise solunum ve diğer klinik sonuçlar açısından bir fark bulunmamıştır (83,85).

Nitrik Oksit Tedavisi

Yakın zamanlarda inhale nitrik oksit tedavisinin KAH insidansını ve KAH'dan ölümü azalttığına ve nörogelişimsel sonuçları düzelttiğine dair çalışmalar vardır (37). Buna karşın özellikle 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olan prematürelde inhale nitrik oksit tedavisini başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (86,87).

Anti Oksidan Tedavi

Etiyopatogenezde oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile antioksidan tedavilerini değerlendiren çalışmalar yapılmış ancak BPD üzerine yararlı etkileri gösterilememiştir. (88,28).

Diğer taraftan rekombinant human süper oksit dismutazın hücre kültüründe ve hayvan modellerinde hiperoksik akciğer hasrını azalttığına gösterilmesinden sonra yapılan plesebo kontrollü çalışmalarda plesebo grubuna göre çalışma grubunda BPD insidansında fark görülmez iken 6. ve 12. aylarda çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha az solunum medikasyonuna ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (89,90).

Oksijen Tedavisi

Kronik akciğer hastalıklı hastanın ventilasyon perfüzyon dengesizliğine bağlı alveolar hipoksemisi vardır. Akciğer perivasküler alanlardaki oksijen seviyesi azalır, bu da vazoaaktif ajana yanıtta artış, akciğer vasküler rezinstansında irreverzibl artışa yol açabilen yapısal bozulma, akciğer vasküler gelişiminin bozulması gibi kompleks etkilere neden olur (3). Eğer tedavi edilmezse, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanır. KAH'lı hastalarda kronik alveolar hipokseminin kötü sonuçları pulmoner hipertansiyona ve sağ ventrikül yemeziğine ek olarak yavaşlamış somatik ve beyin gelişimidir (3).

Güncel uygulama nazal kanül yardımı ile bebek uyanık iken arteriyel oksihemoglobin saturasyonunu (SaO₂) %92-95 arasında sağlayacak şekilde oksijen desteğinin yapılmasıdır (91,92). Pulmoner hipertansiyonun klinik ve ekokardiyografik bulguları varsa, SaO₂ %95-96 olmalıdır (93). Nazal prongla oksijen tedavisi sırasında solunum havasındaki oksijen

konsantrasyonu nadiren %35'in üzerine çıkar, bu konsantrasyon oksijen kaynaklı akciğer hasarına neden olmaz (94). Pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçülürken bebek sakin ve uyanık olmalıdır. Her 2-3 haftada bir bu ölçüm bebek düşük akımlı oksijen alırken 10 dakika oda havası solutulduktan sonra yapılmalıdır, şayet SaO₂ %92'nin üzerinde ise bebek uyanık iken oksijen vermekten vazgeçilebilir. Oksijen terapisi ilk olarak uyanık iken azaltılır ve destek oksijen tedavisini kesmeden önce sıklıkla uyku sırasında SaO₂ değerlendirilir çünkü SaO₂ sıklıkla uykuda uyanıklıktan daha düşüktür. Geçici olarak beslenme veya ajitasyon sırasında destek oksijen tedavisinin artırılması önerilmemiştir. Bu aktiviteler nadiren uzamış hipoksinin nedenidir, eğer uzarsa idame destek oksijen dozu çok düşüktür veya bebeğin artmış sağdan sola şanlı epizodik pulmoner hipertansiyonu olabilir. Hipoksemi ısrar ederse nazal prongla verilen oksijen akım hızı arttırılmalıdır. Oksijen tedavisi diüretik ve sıvı kısıtlaması sonlandırıldıktan sonra kesilmelidir (16).

Somatik büyüme hızı (günde gram) yeterli kalori alımına rağmen oksijen tedavisinin kesilmesini izleyen haftalarda %20'den daha fazla azalıyor veya duruyorsa, anlamlı intermittan hipokseminin güçlü bir kanıtı olarak düşünölmeli ve oksijen tedavisi yeniden başlatılmalıdır.

Yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra ilk 2-3 ayda destek oksijen ihtiyacı artmış veya yetersiz kalmışsa eşlik eden durumların varlığına bakılmalıdır (ör:gastroözefagiyal reflü, aspirasyon, daha önce tanı almamış doğumsal siyanotik kalp hastalığı gibi) (3).

Diüretik Tedavisi

Uzun süreli diüretik tedavisinin etkisi kanıtlanmamıştır ve diüretiğin akciğer fonksiyonlarını düzeltici etkisi bilinmemektedir (95). Bununla birlikte basit diürezin ne direk ne de indirek etkisi diüretiklerin yararlı olduğunu gösteren kanıtlar değildir. Doğru tanı konmuş KAH'nda diüretik gereksinimi yoktur (3).

Kısa süreli diüretik tedavisi akut sıvı yüklenmesi ve tanısı kesinleşmiş KAH'lı bebekte kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılan diüretik oral 1-2 mg/kg dozda furosemiddir, thiazid ve spironolaktonun ek yararlı etkileri yoktur. İn hale furosemidin KAH'lı hastalarda akciğer mekaniğini düzeltici etkisi bildirilmemiştir ve yaygın olarak kullanılmamaktadır (96). Eğer diüretik tedavisi başlatılacaksa KCl ilavesi metabolik alkalozu ve hipokalemiyi önlemek için yapılmalıdır. Gaz değişimi düzelince diüretik tedavisi 2-4 hafta süre ile alterne doza geçilip

kesilmelidir. Uzamış diüretik tedavisinin 2 önemli komplikasyonu vardır (97). Hipokalemi, alkaloz ve hipoventilasyon meydana gelebilir. Diüretik alırken KAH'lı hiperkapneik hastanın kan PH'ı 7.30-7.35 arasında olmalıdır. Uzamış diüretik tedavisi hiperkalsiüri, sekonder hiperparatiroidizm ve nefrokalsinozis ile sonuçlanabilir. Bebeklerin çoğu uzun süreli diüretik tedavisine ihtiyaç duymazlar.

İnhale Bronkodilatatör Tedavi

Prematüre bebekler bronkokonstriktör uyarıya cevap verebilir ve KAH bağımsız bazı bebeklerde bronşiyal kas hipertrofisi, hava yolu hiperresponsivitesi vardır (98).

Kronik akciğer hastalıklı bebeğin klinik değerlendirmesinde persistan veya intermittan wheezing saptanır ve pulmoner fonksiyon testlerinde ekspiratuvar akımı kısıtlıdır. Bebekte reverzibl hava yolu obstrüksiyonunun klinik kanıtları varsa intermittan inhale β_2 agonist tedavi endikasyonu olabilir.

Klinisyen β_2 agonist ilaç kullanımı sırasında 2 ciddi potansiyel tehlikeye dikkat etmelidir. β_2 ilaç kullanımı sırasında β_2 agonist vazodilatasyona yol açarak hipoksemi yapar. KAH'lı hastaların çoğunda bronkokonstrüksiyona bağlı olmayan fakat hava yolu metaplazisine ve mukus tıkaçlarına bağlı olan fokal distal hava yolu obstrüksiyonu vardır (99). Bu bebeklerde ventilasyon kötüdür ve akciğer ünitelerinin perfüzyonu iyi değildir ve bu bebekler β_2 agonist tedavisine cevap vermezler. Fakat çok yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımında bu β_2 agonist tedavi az ventile olan akciğer ünitelerindeki pulmoner kan akımını arttırabilir, böylece ventilasyon–perfüzyon dengesini ileri derecede bozar, hipoksemiye neden olur. İkinci olarak KAH'lı ve trekeomalazili bebeklerde β_2 agonist tedavi hava yolu instabilitesini arttırır. Kronik akciğer hastalıklı hastaların yaklaşık %50'sinde trakeomalazi vardır (100). Agonist tedavisi hava yolu stabitesini azaltarak hava yolu rezinstansını arttırabilir (paradoksik cevap) ve bronkokonstriktör etkileri olan ilaçlar hava akımındaki kısıtlılığı azaltabilir. Bu fenomen KAH'lı bebeklerdeki inhale bronkodilatatör tedavinin akciğer mekaniği üzerindeki neden farklı etkileri olduğunu açıklayabilir (101)

Antiinflamatuvar Tedavi

Kronik akciğer hastalıklı bebeklerde en çok kullanılan antiinflamatuvar ilaç kortikosteroittir ve bu hastalardaki tedavisi tartışmalıdır. Kısa süreli parenteral deksametazon tedavisi ekstübasyonu hızlandırdığı ve KAH olduğu kesinleşmiş bebeklerde geçici bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemde maliyet, morbidite ve mortalite üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir.

Birçok çalışma deksametazon tedavisi sırasında somatik ve beyin büyümesinde geçici bir duraklama olduğunu bildirmişlerdir (102). En son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KAH ve mortalite hızı üzerine hiç etkisinin olmadığı fakat GİS perforasyon insidansını arttırıp somatik büyümeyi azalttığı gösterilmiştir (103). Kronik akciğer hastalıklı hastalar evde inhale steroid ile tedavi edilmemelidir.

Kortikosteroidler sitoplazmik reseptörler vasıtası ile doğrudan DNA'ya bağlanır. Genlerin transkripsiyonunda değişiklik bazı genlerin promotor bölgesi ile etkileşim yoluyla etkilerini gösterirler. Birçok proinflamatuvar proteini azaltırken antiinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırır. Bu hastalarda proinflamatuvar inflamasyon 7-10 gün içinde maksimal düzeydedir. Bu nedenle kortikostereoidler maksimal etkilerini bu dönemde gösterirler. Fakat birçok neonatolog steroidi prematürelere 2. veya 3. haftada uygulamaktadır. Perinatal dönemde uygulanan kortikosteroid uygulamasının nörolojik disfonksiyon ile ilişkisi net değildir. Kortikosteroidler toksik etkisini direk nöronları etkileyerek büyüme faktörlerini etkileyerek, indirek yoldan nöronların fizyolojik strese duyarlılığını artıran etki yaparak veya miyelinizasyonda bozukluklar yaparak gösterir (104). Kortikosteroidler sinir büyüme faktörlerinin ekspresyonunda azalmaya neden olur (105). Koyunlarda yapılan çalışmada antenatal deksametazonun miyelinizasyonda gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (106).

Düşük Doz Kortikosteroid Tedavisi

Antenatal betametazon tedavisi sürfaktan eksikliğini ve prematüritenin diğer komplikasyonunu azaltabilir.

Fakat postnatal deksametazon tedavisini birçok olumsuz etkileri vardır (107). Deksametazonun nörotoksik etkisinin prezervatif amaçla kullanılan sülfite bağlı olduğu ileri sürülmüştür (108).

Düşük doz hidrokortizon ile tedavi edilen bebeklerde BPD'nin azaldığı gösterilmiştir (66). Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beslenme Tedavisi

Perinatal dönemdeki malnütrisyon postnatal dönemde akciğer hasarı ve akciğer iyileşmesinde gecikmeyi arttırarak KAH'a neden olur (109). Prematür bebeklerin spesifik besinlere ihtiyaçları vardır ve bu besinler formül mamalarda yetersizdir. Daha önce vitamin A ve vitamin E gibi spesifik besin eksiklerinin KAH'na neden olduğu gösterilmiştir, bu eksik besin maddeleri formül mamalara uygun şekilde eklenmiştir.

Prematür bebeklerde eksik olan diğer bir besin pulmoner sürfaktan sentezinin prekürsörü olan inositoldür (110). Bu bebeklerde malnütrisyon ve büyüme geriliğinin, akciğer onarımını geciktirme riski vardır. Bu bebeklerde vitamin A kinetiği ve yağ absorpsiyon bozukluğu, GÖR, anormal akciğer mekanikleri ile açıklanamayacak artmış enerji kullanımı ve oral alımda isteksizlik olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (111). Randomize kontrollü multisentrik bir çalışma vitamin A desteğinin BPD'de az ama anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (31).

Ortalama büyüme hızını 15-30 g/gün olacak şekilde günlük 110-150 kalori/kg kalori alımı sağlanmalıdır (112). Günlük 135 kal/kg alıma rağmen büyüme hızı 15-30 g sağlanamayan bebeklerde eşlik eden büyümeyi ve akciğer onarımını etkileyecek aşağıdaki durumlar araştırılmalıdır;

1. Oksijen tedavisinin aşırı azaltılması veya erken kesilmesi nedeni ile bebekte hipoksemi varlığı
2. Anemi nedeni ile dokulara yetersiz oksijen taşınması
3. Gastroözefajiyal reflü varlığı
4. Asiyantik konjenital kalp hastalığı, trakeomalazi, Trakeal stenoz, trakeoözefajiyal malformasyon, vasküler halka veya yutma disfonksiyonuna sekonder aspirasyon gibi büyüme geriliğine neden olabilecek eşlik eden bir hastalık varlığı
5. Oral alımı reddetme davranışı.

UZUN DÖNEMDE PROGNOZ

Tüm yayınlanmış uzun süreli pulmoner fonksiyonlara ait takip çalışmaları sürfaktan replasman tedavisinden önce doğan BPD'li çocuklar üzerinde yapılmıştır ve antenatal steroid tedavisinin BPD ve uzun süreli fonksiyonlar üzerine etkilerini gösteren veriler yoktur.

Bazı çalışmalar BPD'nin parenkimal akciğer büyümesi ile ilişkili olmadığını düşündürür. (113,114). Aslında BPD'li vakalar normal akciğer hacimleri (FVC) ile birlikte olan hava yolu obstrüksiyonu olduğunu gösterir, bu da akciğer volümünün normal büyümesine karşın hava yolu boyutlarında normal büyüme olmaması anlamına gelen disanaptik akciğer büyümesini düşündürür. Yakın zamanda uzun süreli BPD'li hastaların takip edildiği 2 çalışma yayınlanmıştır (115,116). Sonuçlar BPD'li bebeklerin BPD olmayan prematüre bebeklere göre yaşamın ilk 2 yılında 2 kat daha fazla hastaneye yarıldıklarını göstermektedir. Her iki prematüre grupta da term doğan bebeklere göre daha fazla öksürük ve hışıltıya sahip olduğunu, pulmoner fonksiyonların BPD grubun da daha kötü bulunduğunu göstermiştir (116). Bu çalışmalardaki bebeklere sürfaktan replasman tedavisi, nazik ventilasyon, permissiv hiperkapni veya nonkonvansiyonel ventilatör stratejileri (yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrikoksit, ECMO) gibi yeni tedavi yaklaşımları uygulanmamıştır. Bütün bu uygulamaların uzun dönemde pulmoner prognozu etkilediği düşünülmektedir. Uzun dönemde pulmoner sekelleri değerlendirmede özellikle doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde bu tedavileri içeren daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

ARAYA GİREN VİRAL ENFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİ

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) KAH'lı bebeklere ve çok küçük prematüre bebeklere RSV'ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikorlarının (palizivumab) uygulanmasını önermektedir. RSV sezonunda 5 ay (kuzey yarım kürede kasım-mart) süre ile ayda bir 15mg/kg/doz intramusküler palizivumab kullanılması RSV bağlı hospitalizasyonda %55, hastanede tedavi edilenlerin kalış süresinde %42 azalma sağlamıştır. Altı aylık veya daha büyük KAH'lı hastalara Ekim-Kasım ayında influenza aşısı da yapılmalıdır (117). Yakın zamanda Avusturya'da yapılan bir çalışma bu riskli bebeklerde RSV enfeksiyonun önlenmesinin maliyet bakımından yararının olmadığını göstermiştir (118). Şu anda RSV ve diğer viral enfeksiyonların

önlenmesinin uzun dönemde prognoza etkisi bilinmemektedir fakat sonuca iyi etkileri olabileceği beklenebilir.

Özet olarak yenidoğan bakımı geliştikçe kronik pulmoner sekel ve hayatta kalım etkilenmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler hayatta kalmakta fakat kalıcı olarak akciğer gelişimleri (yeni BPD) bozulmaktadır. Eski BPD KAH ile yer değiştirmiştir.

İleriye yönelik bilimsel çalışmalar KAH'ın önlenmesi ve uzun dönemdeki tedavisine yönelik olmalıdır.



HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Grubunun Oluşturulması

TC Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde Mayıs 2007- Haziran 2010 tarihleri arasında BPD tanısı alan doğum ağırlığı 1500 gramın altında ve gebelik yaşı 32 haftadan daha küçük olgular çalışma grubunu oluşturmuştur. PDA dışında konjenital kalp hastalığı saptanan olgular, major konjenital anomalisi olan bebekler ve metabolik hastalık saptanan yenidoğanlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması

Hastaların hastaneye yatış ve izlem dosyalarından antenatal ve perinatal döneme ait öyküleri, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, yenidoğan ünitesinde yatış süresi kaydedildi. Hastaların dosyalarından antenatal risk faktörleri olarak erken membran rüptürü varlığı, intrauterin büyüme geriliği (gebelik yaşına göre doğum ağırlığının 10. Persentil akanlının altında olması) varlığı kaydedildi. Ayrıca hastaların RDS tanısı alma durumu, PDA varlığı, mekanik ventilatör gereksinimi ve süresi, sepsis geçirme durumu kaydedildi.

Klinikte yatışı sırasında radyolojik anormalliklere ek olarak en az 3 gün yardımcı ventilasyon gereksinimine yol açan solunum yetmezliği, devam eden solunumsal semptomlar, postnatal 28.günde devam eden oksijen bağımlılığı olan hastalar kronik akciğer hastalığı olan olgular olarak kabul edildi. Kronik akciğer hastalığının klinik evrelendirilmesi, postkonsepsiyonel 36. haftada ve taburculuklarındaki oksijen bağımlılığına göre değerlendirildi.

Postkonsepsiyonel 36.haftada veya taburculuğunda; oda havasını soluyanlar hafif kronik akciğer hastalığı, %30'dan az oksijen konsantrasyonuna ihtiyacı olanlar orta kronik akciğer hastalığı, %30 ve daha fazla konsantrasyonda oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV) veya nazal CPAP'a ihtiyacı olanlar ağır kronik akciğer hastalığı olarak değerlendirildi.

Olguların prognozlarının değerlendirilmesi için dosya kayıtlarından klinik evrelendirilmeleri, ROP muayene sonuçları, kraniyal USG'leri, mortalite durumları kaydedildi. Taburcu edilen olgulardan poliklinikte izlenen vakaların poliklinik izlem dosyalarından düzeltilmiş yaş 18. aydaki Denver Gelişim Tarama Testi sonuçları değerlendirildi. DGTT'de olguların kaba ve ince motor, dil gelişimi ve sosyal gelişim bakımından dört başlık altında nöromotor gelişimleri değerlendirildi. DGTT sırasında olgular, yaşlarına göre yapmaları istenen komutları yerine getirmeleri halinde "geçer", getirmedikleri takdirde "kalır" yorumu ile

değerlendirildiler. Tüm kategorilerden en az birer kalır, ya da bir kategoriden en az iki kalır alan olgular “Anormal DGTT”li olgular olarak yorumlandı. Anormal DGTT testi olan olgulara üç ay sonra test tekrarı uygulandı. İkinci testte de aynı performansı gösteren olgular “Anormal DGTT” diğ er olgular “Normal DGTT” grubu olarak kabul edildiler.

İstatistiksel Değ erlendirme

İstatiksel analizler SPSS 15.0 programında bağımsız örnekler t-testi, Mann Whitney U testi ve ki- kare testi kullanılarak yapıldı. P değ erinin 0,05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

T.C Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde Mayıs 2007 – Haziran 2010 tarihleri arasında kronik akciğer hastalığı tanısı ile izlenen 50 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hastaların genel özellikleri Tablo IV'de verilmiştir. Çalışmaya alınan olguların ortalama doğum ağırlıkları 1188 ± 371 gram, boy $36,5 \pm 4,1$ cm, baş çevresi $26,1 \pm 3,5$ cm, doğum haftaları $27,9 \pm 2,5$ hafta olarak hesaplandı. Olguların 31'i (%62) erkek, 19'u (38) kız idi. Hastaların 24'ü (%48) normal spontan vajinal yol ile 26'sı (%52) sezaryen ile doğmuştu.

Tablo IV. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Olgu sayısı	50
Doğum ağırlığı (gram)*	1188 ± 371
Boy (cm)*	$36,5 \pm 4,1$
Baş çevresi (cm)*	$26,1 \pm 3,5$
Gebelik yaşı (hafta)*	$27,9 \pm 2,5$
Doğum şekli (Normal /sezaryen)	24 / 26
Kız/Erkek	19 / 31

* Değerler ortalama + standart sapma cinsinden verilmiştir.

Tablo V'de çalışma grubu olgularının kronik akciğer hastalığı ile ilişkili klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi gösterilmiştir. Olguların 8'inde (%16) İUGR olduğu görüldü. Antenatal öykülerinde 15 olguda (%30) 72 saatten daha uzun süreli, 5 olguda (%10) ise 24-72 saatlik erken membran rüptürü olduğu, 17 olguda da (%34) antenatal steroid uygulandığı kaydedildi. Olguların izleminde 40 olguya (%80) surfaktan uygulandığı, 25 olgunun (%50) PDA, 34 olgunun (%68) sepsis tanısı aldığı öğrenildi. Mekanik ventilasyonda kalma süreleri $24,4 \pm 26$ gün olarak hesaplanmıştır.

Tablo V. Çalışma Grubu Olgularında Kronik Akciğer Hastalığı İle İlişkili Klinik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Olgu sayısı (%)
Intrauterin büyüme geriliği	8 (16)
Erken membran rüptürü	
24-72 saat	5 (10)
72 saatten fazla	15 (30)
Antenatal steroid	17 (34)
Patent duktus arteriosus	25 (50)
Sepsis	34 (68)
Surfaktan	40 (80)
Mekanik ventilasyon süresi (gün)*	24,4 ± 26

* Değerler ortalama + standart sapma cinsinden verilmiştir.

Tablo VI'da çalışma grubundaki olguların prognozları irdelenmiştir. KAH klinik sınıflandırılmasına göre 16 olgu (%32) hafif, 16 olgu (%32) orta ve 18 olguda (%36) ağır KAH olarak değerlendirilmiştir. Olguların rutin ROP muayenelerinde 21 olguda (%42) ROP bulgusu saptanmamış olup, ROP saptanan 29 olgudan 22 olguya laser tedavisi uygulanmış, 7 olgu tedavisiz izlenmiştir. Hastaların %50'sinde (25 olgu) PDA saptanmıştır. Sepsis sıklığı çalışma grubunda %68 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada yer alan 50 olgudan 40'ına (%80) surfaktan tedavisi uygulanmıştır. Yaşayan olgulardan 23 olguya DGTT uygulanmış ve 5 olguda (%21,7) DGTT anormal olarak yorumlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 10'u eksitus olup mortalite oranı %20 olarak hesaplanmıştır.

Tablo VI. Kronik Akciğer Hastalığı Olgularında Prognozun Değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Olgu sayısı (%)
Kronik akciğer hastalığının sınıflandırılması	
Hafif	16 (32)
Orta	16 (32)
Ağır	18 (36)
Prematüre retinopatisi	
Tedavi gerektirmeyen	7 (14)
Lazer tedavisi uygulanan olgular	22 (44)
Anormal DGTT	5 (10)
Patent duktus arteriosus	25 (50)
Sepsis	34 (68)
Surfaktan	40 (80)
Mortalite	10 (20)

Kronik akciğer hastalığının klinik evrelere göre değerlendirilmesi Tablo 7' de gösterilmiştir. Hafif, orta, ağır KAH'lı hasta grupları arasında gebelik yaşı ve doğum ağırlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Ancak gruplar arasında boy, baş çevresi, cinsiyet, doğum şekli ve intrauterin büyüme geriliği bakımından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Antenatal steroid uygulanma sıklığı, erken membran rüptürü, sepsis, PDA ve ROP sıklığı da gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılığa yol açmamıştır. Kronik akciğer hastalığı klinik evrelerine göre gruplanan olguların yatış süreleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamakla birlikte mortalitenin ağır KAH grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo VII. Kronik Akciğer Hastalığı Olgularının Klinik Evrelere Göre Değerlendirilmesi

	Hafif KAH (n=16)	Orta KAH (n=16)	Ağır KAH (n=18)	p
Gebelik yaşı (hafta)*	28,0 ± 2,1	29,1 ± 2,4	26,7 ± 2,4	0,02
Doğum ağırlığı (gram)*	1250 ± 323	1327 ± 374	1008 ± 355	0,03
Boy (cm)*	36,9 ± 4,1	37,8 ± 3,5	35,2 ± 4,4	0,24
Baş çevresi(cm)*	27,0 ± 4,7	26,8 ± 2,3	24,8 ± 2,9	0,12
İntrauterin büyüme geriliği	1	4	3	0,35
Cinsiyet (kız/erkek)	6/10	6/10	7/11	0,99
Doğum şekli (normal/sezaryan)	7/9	5/11	12/6	0,10
Antenatal steroid	7	6	4	0,39
Erken membran rüptürü	6	8	6	0,18
Sepsis	12	9	13	0,46
Patent duktus arteriosus	7	6	12	0,19
Prematüre retinopatisi	9	8	12	0,37
Yatış süresi (gün)*	67,9 ± 15,8	75,1 ± 28,1	144,5 ± 26,7	0,30
Mortalite n(%)	2	1	7	0,03

* Değerler ortalama + standart sapma cinsinden verilmiştir.

Çalışmamızda yer alan KAH tanısı almış 50 olgunun sağkalım üzerine etkili klinik risk faktörleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Gebelik yaşı, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, cinsiyet, doğum şekli, antenatal steroid uygulaması, surfaktan tedavisi, EMR sıklığı, PDA ve sepsis sıklıklarının sağkalım üzerine etkili olmadığı görülmüştür. Buna karşılık kaybedilen olguların mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin, yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu tespit edilmiştir (p=0,001).

Tablo 8. Çalışma Grubu Olgularında Sağlık Üzerine Etkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

	Yaşayan Olgular (n=40)	Kaybedilen Olgular (n=10)	P
Gebelik yaşı (hafta)*	28,1 ± 2,4	27,2 ± 2,8	0,33
Doğum ağırlığı (gram)*	1235 ± 374	1000 ± 307	0,11
Boy (cm)*	36,7 ± 4,2	35,8 ± 3,9	0,61
Baş çevresi (cm)*	26,5 ± 3,7	24,9 ± 2,7	0,36
Intrauterin büyüme geriliği	7	1	0,56
Cinsiyet (Kız/erkek)	14/26	5/5	0,38
Doğum şekli (Normal/Sezaryen)	18/22	6/4	0,39
Erken membran rüptürü	17	3	0,48
Antenatal steroid	16	1	0,07
Surfaktan gereksinimi	32	8	0,81
Mekanik ventilasyon süresi (gün)*	17,6 ± 16,5	52 ± 38	0,001
Patent duktus arteriosus	20	5	1
Sepsis	29	5	1
Yatış süresi (gün)*	103,8 ± 180	73,7 ± 35,6	0,96

* Değerler ortalama + standart sapma cinsinden verilmiştir

Çalışma grubunda yer alan kronik akciğer hastalığı grubundaki olgular, aynı dönemde kliniğimizde yatırılarak izlenen gebelik yaşı 32 haftadan küçük ve doğum ağırlığı 1500 gramın üzerinde, major konjenital anomalisi, metabolik hastalığı olmayan ve kronik akciğer hastalığı almamış 184 çok düşük doğum ağırlıklı bebek ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu olarak kabul edilen çok düşük doğum ağırlıklı 184 olgu ile kronik akciğer hastalığı olarak değerlendirilen 50 hastanın karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında gebelik yaşı açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0,72). Doğum ağırlığının kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,01). Gruplar arasında cinsiyet, doğum şekli, erken membran rüptürü, antenatal steroid uygulanma durumu açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Kontrol grubunda intrauterin büyüme geriliği sıklığının çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (p<0,001). Surfaktan kullanımı, sepsis, PDA ve ROP sıklığının da

çalışma grubunda kontrol grubu hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur.

Tablo IX. Kronik Akciğer Hastalığı Olgularının Kontrol Grubu Preterm Bebekler İle Karşılaştırılması

	Kronik Hastaları (n=50)	Akciğer Kontrol (n=184)	Grubu P
Gebelik yaşı (hafta)*	27,9 ± 2,5	28 ± 2,1	0,72
Doğum ağırlığı (gram)*	1188 ± 371	1069 ± 269	0,01
Intrauterin büyüme geriliği	8	37	<0,001
Cinsiyet (Kız/erkek)	19/31	79/105	0,53
Doğum şekli (Normal/Sezaryen)	24/26	113/71	0,08
Erken membran rüptürü	20	53	0,13
Antenatal steroid	17	62	0,96
Surfaktan gereksinimi	40	70	<0,001
Patent duktus arteriyosus	25	59	0,01
Sepsis	34	49	<0,001
Prematüre retinopatisi	34	42	<0,001

* Değerler ortalama + standart sapma cinsinden verilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakımında hızla artan gelişmeyle birlikte, günümüzde daha fazla sayıda ve daha küçük preterm bebekler yaşatılmaktadır. Mekanik ventilasyonun gelişmesi, surfaktan kullanımının yaygınlaşması ile sağkalımı artan preterm bebeklerin uzun dönem prognozunda en önemli morbiditelerden birisi de bronkopulmoner displazidir. İlk kez Northway (2) tarafından uzun süre mekanik ventilasyonda kalan preterm bebeklerdeki karakteristik akciğer radyoloji bulguları ve solunum yetersizliği olarak tanımlanan BPD, antenatal steroidlerin geniş çaplı kullanımı, postnatal surfaktan tedavisi ve daha az agrasif mekanik ventilasyonun kullanımı ile daha az sıklıkla görülen bir patoloji olmuştur. Yenidoğan yoğun bakımı konusundaki bu gelişmeler sayesinde yaşatılan daha küçük preterm bebeklerde, akciğer immatüritesine bağlı klinik bulguların ortaya çıktığı BPD hızla artmıştır.

Yaşatılan bebeklerde BPD sıklığı farklı çalışma gruplarında değerlendirilmiş ve ortalama %23 olarak bildirilmiştir (10, 124). Ülkemizden Özkan ve arkadaşları (127) birimlerinin BPD sıklığını %30 olarak bildirirken bu olguların %36'sının 28. gebelik haftasının altında olduğunu, %41,9'unun da doğum ağırlığının 1000 gr altında bulunduğunu belirtmişlerdir. Aldemir ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışmada ise BPD sıklığı %6,3 olarak bildirilmiştir. Yenidoğan Yoğun Bakım Birimimizde Mayıs 2007- Haziran 2010 arasında yatan doğum ağırlığı 1500 gramın altında 837 bebekten 50'sinde BPD geliştiği saptanmıştır ve BPD sıklığı ünitemiz için çalışmanın yapıldığı tarihler arasında %5,9 olarak hesaplanmıştır.

Respiratuvar distres sendromu ve sepsis gibi önemli neonatal sorunlar erkek bebeklerde daha sık görülmektedir ve mortalitesi de erkek bebeklerde daha yüksektir. Erkek hastalar aleyhine olan bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak genel olarak gonadotropinlerin etkisi nedeni ile olduğu görüşü kabul edilmektedir. Literatürde de BPD'nin beyaz ırk ve erkek cinsiyette daha sık olduğu belirtilmiştir (122,128,130,131). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak BPD'li bebeklerin %62'si erkek idi. Bu durumun respiratuvar distres sendromunun erkek bebeklerde daha sık ve daha ağır seyretmesi ile ilişkili olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Antenatal steroidlerin doğumdan 24-48 saat önce anneye uygulanmasının RDS'nun sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (134). Kortikosteroidlerin 34 gebelik haftasının altındaki gebelere verilmesi uygundur. Doğumdan 24 saatten daha kısa süre önce verilmesi bile

neonatal mortalite, respiratuvar distres sendromu ve intraventriküler kanama sıklığında önemli azalmalara yol açmaktadır (134). Bu önemli yararlarına rağmen antenatal kortikosteroidin, olgularımızın sadece %34'üne uygulanmış olduğu saptandı. Çalışmamızda antenatal steroidin mortalite ve KAH şiddeti üzerine etkisi izlenmedi.

Kronik akciğer hastalığı etyopatogeneizde enfeksiyon ve enflamasyon önemli risk faktörlerindedir. Son zamanlarda özellikle annede koriyoamniyonit varlığının fetal kord kanlarında ve amniyon sıvısında sitokinlerin artışına yol açarak BPD gelişimini kolaylaştırdığı saptanmıştır (135). BPD gelişen bebeklerin kord kanında ve amniyon sıvısında IL-6 başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (135). Yine BPD gelişen bebeklerin kord kanında IgM seviyelerinin yüksek olması da perinatal kazanılan enfeksiyonların BPD gelişimindeki rolünü desteklemektedir. Özkan ve ark.'nın (127) yaptığı çalışmada annede koriyoamniyonit öyküsü olan bebeklerde yaklaşık 2,5 kat daha fazla BPD geliştiği saptandığı; koriyoamniyonit olmaksızın EMR olan annelerin bebeklerinde de, EMR olmayanlara göre BPD'nin daha yüksek oranlarda görüldüğü ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmektedir.

Çalışmamızda hasta grubumuzun tamamının hastane dışından sevkli olması nedeni ile klinik koriyoamniyonit konusunda yeterli bilgi alınamamıştır. Ancak olguların %40'ında erken membran rüptürü (EMR) öyküsü bulunmakta idi. Aldemir ve ark.'nın (128) yaptığı çalışmada EMR sıklığı %24 olarak belirtilmiştir (128). Çalışma grubumuzdaki olgularda EMR sıklığının mortalite ve KAH klinik evreleri ile ilişkili olmadığı görülmektedir.

İntrauterin enfeksiyonlar gibi postnatal enfeksiyonlar da BPD gelişimini kolaylaştırmaktadır. Çeşitli çalışmalarda özellikle geç sepsis ile BPD gelişiminin ilişkili bulunmuştur (16, 122). Literatürde kronik akciğer sepsis sıklığı %6-35 arasında bildirilmektedir (16, 122, 123, 125-127). Bu farklılık farklı merkezlerdeki sepsis tarama sıklığı ve farklı tanı araçlarının kullanılmasından, laboratuvar olanaklarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda KAH'lı olguların %68'inde sepsis geçirme öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda yer alan olguların sepsis olarak değerlendirilmesinde kültür pozitif vakalar dışında klinik olarak sepsis düşündürülen ve antibiyotik verilen tüm vakaların sepsis olarak değerlendirilmesi nedeni ile sepsis oranının yüksek bulunduğunu düşünmekteyiz.

Patent duktus arteriyozus sol-sağ şant nedeniyle pulmoner kan akımında artmaya ve akciğer ödeme neden olur. Akciğer sıvısındaki artış akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini

olumsuz yönde etkileyerek BPD gelişimini kolaylaştırır. Aynı zamanda pulmoner kan akımının artması enflamatuar cevabı da tetikleyerek de BPD riskini artırmaktadır (8,132). Çalışmamızda KAH gelişen olguların yarısında PDA saptandığı, ancak PDA'nın KAH olgularında mortaliteyi etkilemediği görülmektedir. BPD tanısı almış, çok düşük doğum ağırlıklı 244 preterm bebeğin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da, çalışmamızla benzer şekilde PDA oranının %51 olduğu bildirilmiştir (129).

Surfaktan kullanımı ile BPD sıklığı arasındaki tartışma halen sürmektedir (10,127). Surfaktan kullanımı ile mortalitenin azalması daha fazla çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeğin yaşatılmasına olanak vermekle birlikte, ağır akciğer immatüritesi bulunan olgularda “yeni BPD” sorununun daha sık görülmesine neden olmuştur. Çalışmamızda yer alan çok düşük doğum ağırlıklı ve KAH tanısı almış 50 olgunun %80'ine surfaktan verildiği ve KAH olmayan preterm bebeklere göre surfaktan gereksiniminin daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumun daha ağır RDS'li olgularda KAH gelişiminin daha fazla olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

BPD patogenezinde mekanik ventilasyon, barotravmaya yol açması ve inflamasyona katkıda bulunması nedeniyle yer almaktadır. Bu nedenle mekanik ventilasyon tedavisi uzadıkça BPD riski artmaktadır (1,5,122). Çalışmamızdaki KAH'lı olguların ortalama 24,4±26 gün mekanik ventilasyon desteği aldığı; kaybedilen olguların daha uzun süre mekanik ventilatörde izlendiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda RDS'si olan bebeklerin daha fazla mekanik ventilasyon ve oksijen desteğine ihtiyaç duyması ile BPD riskinin de arttığı belirtilmiştir. (122,137). Bizim çalışmamızda da RDS'si olup surfaktan tedavisi uygulanan olgu sayısı fazla olduğundan mekanik ventilatörde izlem diğer çalışmalara göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızdaki BPD'li olgular klinik sınıflamaya göre evrelendirildiklerinde %32 'si hafif ,%32 'si orta ve %36 ağır KAH olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında gebelik yaşı ve doğum ağırlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık olduğu, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça hastalığın şiddetinin arttığı görülmüştür. Ayrıca ağır KAH olan olgularda mortalitenin de anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Bu durumun, günümüzde daha fazla sayıda küçük preterm bebeğin yaşatılıyor olması ile ilişkili olduğu görüşündeyiz.

Preterm bebeklerde KAH dışında görülen diğer önemli sorunlardan birisi de prematüre retinopatisidir. Prematüre retinopatisinin patogenezinde ağır prematürelilik yanı sıra uzun süreli oksijen tedavisi almak da sorumlu faktörlerdendir. Yapılan çalışmalarda çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde BPD sıklığı ile ROP sıklığının birlikte arttığı gösterilmiştir (128).

Çalışmamızdaki olguların %58'inde herhangi bir evrede prematüre retinopatisi tespit edildi. Toplam 50 KAH vakasının %44'ünün laser ile fotokoagulasyon gerektiren ROP olduğu saptandı. Ayrıca KAH olmayan preterm bebeklerde daha az ROP saptanması nedeni ile, çalışma grubundaki olguların solunum problemleri nedeni ile daha uzun süre oksijen tedavisi almalarının ROP sıklığındaki artış ile ilişkili olabileceği görüşünderiz.

Bronkopulmoner Displazi; uzamış ventilasyon, oksijen tedavisi, hipoksi, apne, enfeksiyona eğilim, GM-İKK, steroid kullanımının yan etkileri gibi birçok risk faktörleri nedeniyle nörogelişimsel sekel gelişebilen bir gruptur. Bronkopulmoner displazi pretermelerde nörogelişimsel prognozu kötü etkileyen risk faktörlerinden birisidir. Olgularımızın %21,7'si DGTT ile nörogelişimsel bakımdan anormal olarak değerlendirilmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde KAH'nın gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve cinsiyetten bağımsız olarak nörogelişimsel prognozu olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (141, 142). Ayrıca çalışmamızda hastaların transfontanel ultrasonografik değerlendirilmelerinde %40 olguda anormal ultrason bulgusu saptanmış olmasının, bu yüksek orandaki anormal nörogelişimsel prognoza katkıda bulunan faktörlerden olduğunu düşünmekteyiz.

Çok merkezli araştırmalarda doğum ağırlığı 1000 gr'dan küçük BPD'li bebeklerde mortalite oranının %12-38 arasında değiştiği bildirilmektedir (10,126). Çalışmamızdaki KAH olgularında saptadığımız %20 mortalite oranının literatür ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, düşük doğum ağırlıklı, gebelik yaşı küçük preterm bebeklerde, KAH'nın daha fatal seyrettiği, KAH gelişiminde düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik yaşının etkili faktörler olduğu, KAH olgularında kötü nörogelişimsel sonuçların ve tedavi gerektiren ROP sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Daha ileri araştırmalarla KAH gelişimini önleyici tedavi olanaklarının araştırılmasının yaşatılan çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yaşam kalitesini yükseltmede önemli olabileceği görüşüne varılmıştır.

SONUÇLAR

1. Çalışmaya 50 BPD'li olgu dahil edilmiştir.
2. Çalışmaya alınan olguların ortalama doğum ağırlıkları 1188 ± 371 gram, boy $36,5 \pm 4,1$ cm, baş çevresi $26,1 \pm 3,5$ cm, doğum haftaları $27,9 \pm 2,5$ hafta olarak hesaplandı.
3. Olguların %62 (n=31) erkek ve %38'i (n=19) kız idi.hastaların %48'I (n=24) normal spontan vajinal yolla geri kalanı sezaryan ile doğmuştu.
4. Olguların %16'sında (n=8) İUGR olduğu görüldü.
5. Antenatal öykülerinde 15 olguda (%30) 72 saatten uzun süreli, 5 olguda (%10) ise 24-72 saatlik erken membran rüptürü olduğu ve 17 olguda (%34)antenatal steroid uygulandığı kaydedildi.
6. Olguların izleminde 40 olguya (%80) surfaktan uygulandığı, 25 olgunun (%50) PDA ve 34 olgunun (%68) sepsis tanısı aldığı öğrenildi.
7. Mekanik ventilasyonda kalma süreleri $24,4 \pm 26$ gün olarak hesaplanmıştır.
8. Prognozları irdelendiğinde; KAH klinik sınıflandırılmasına göre 16 olgu (%32) hafif, 16 olgu (%32) orta ve 18 olguda (%36) ağır KAH olarak değerlendirilmiştir.
9. Olguların rutin ROP muayenelerinde 21 olguda (%42) ROP bulgusu saptanmamış olup ROP saptanan 29 olgudan (%48) 22 olguya lazer tedavisi uygulanmış, 7 olguda tedavisiz izlenmiştir.
10. Yaşayan olgulardan 23 olguya DGTT-II uygulanmış ve beş olguda (%21.7) DGTT-II anormal olarak yorumlanmıştır.
11. Çalışmaya alınan hastaların 10'u exitus olup mortalite oranı %20 olarak hesaplanmıştır.
12. Hafif, orta ve ağır KAH'lı hasta grupları arasında gebelik yaşı ve doğum ağırlığı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır.
13. Hafif, orta ve ağır KAH'lı hasta grupları arasında boy, baş çevresi, cinsiyet, doğum şekli ve intrauterine büyüme geriliği bakımından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.
14. Antenatal steroid uygulanma sıklığı, erken membrane rüptürü, sepsis, PDA ve ROP sıklığı da hafif, orta, ağır KAH'lı hasta grupları arasında farklılığa yol açmamıştır.
15. Kronik akciğer hastalığı klinik evrelerine göre gruplanan olguların yatış süreleri açısından anlamlı istatistiksel fark bulunmamakla birlikte mortalitenin ağır KAH grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

16. Gebelik yaşı, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, cinsiyet, doğum şekli, antenatal steroid uygulaması, surfaktan tedavisi, EMR süresi, PDA ve sepsis sıklığının sağkalım üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık kaybedilen olguların mekanik ventilasyon uygulanma sürelerinin, yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun olduğu tespit edilmiştir ($p=0.01$).
17. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında gebelik yaşı arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p=0.72$).
18. Doğum ağırlığının kontrol grubunda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p=0.01$).
19. Kontrol grubu ile çalışma grubu arasında cinsiyet, doğum şekli, erken membrane rüptürü, antenatal steroid uygulanma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
20. Kontrol grubunda intrauterin büyüme geriliği sıklığının çalışma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).
21. Surfaktan kullanımı, sepsis, PDA ve ROP sıklığının çalışma grubunda kontrol grubu hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur.

ÖZET

Günümüzde yenidoğan bilimindeki hızlı bilimsel ve teknolojik gelişme ile daha fazla sayıda ve daha küçük preterm bebeğin yaşatılıyor olması, beraberinde bronkopulmoner displazi gibi morbiditelerin de artmasına neden olmuştur. Bu çalışmada amacımız, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde bronkopulmoner displazi gelişimi üzerine etkili risk faktörlerinin ve kısa dönem prognozlarının araştırılmasıdır.

Retrospektif olarak düzenlenen bu çalışmada, T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde Mayıs 2007- Haziran 2010 tarihleri arasında BPD tanısı alan doğum ağırlığı 1500 gramın altında ve gebelik yaşı 32 haftadan daha küçük olgular çalışma grubunu oluşturmuştur. Hastaların hastaneye yatış ve izlem dosyalarından antenatal ve perinatal döneme ait öyküleri, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyeti, doğum şekli, çoğul gebelik durumu, yenidoğan ünitesinde yatış süresi, ROP ve nörogelişimsel değerlendirme sonuçları, transfontanel ultrason bulguları, RDS tanısı alma durumu, PDA varlığı, mekanik ventilatör gereksinimi ve süresi, sepsis geçirme durumu kaydedildi. Bronkopulmoner displazi tanısında; hastaneden çıkışta veya "postkonsepsiyonel" 36. haftada (hangisi daha önce ise) solunum destekli veya desteksiz oksijen gereksiniminin sürmesi ölçüt olarak alındı.

Çalışmaya alınan 19'u kız, 31'i erkek, ortalama doğum ağırlığı 1188 + 371 gram ve ortalama gebelik yaşı 27,9 + 2,5 olan toplam 50 olgunun mortalite oranı %20, anormal DGTT testi oranı %10 olarak bulundu. Olguların %44'ünde tedavi gerektiren ROP saptandı. BPD olgularının çoğunluğu ağır BPD vakaları idi. Mekanik ventilasyon süresinin sağkalım üzerine etkili faktör olduğu bulundu. Klinik evrelere göre değerlendirmede, ağır hasta grubunda doğum ağırlığı ve gebelik yaşının daha küçük olduğu, buna karşılık ağır KAH grubunda mortalitenin daha fazla olduğu saptandı.

Sonuç olarak, düşük doğum ağırlıklı, gebelik yaşı küçük preterm bebeklerde, KAH'nın daha fatal seyrettiği, KAH gelişiminde düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik yaşının etkili faktörler olduğu, KAH olgularında kötü nörogelişimsel sonuçların ve tedavi gerektiren ROP sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Daha ileri araştırmalarla KAH gelişimini önleyici tedavi olanaklarının araştırılmasının yaşatılan çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yaşam kalitesini yükseltmede önemli olabileceği görüşüne varılmıştır.

SUMMARY

The ability to keep alive increasingly smaller and higher numbers of preterm infants thanks to the rapid scientific and technological improvements in neonatal science in today's World has also given rise to an increase in morbidities, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD). Our purpose, in this study, is the researching of risk factors and short-term prognoses that contribute to the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very low birth weight preterm infants monitored in newborn intensive care units.

In this retrospective study, cases diagnosed with BPD between May 2007 and June 2010; Birth weight was under 1500 grams and gestational age lower than 32 weeks. Patients' admission and follow-up records were used to note down their history for the antenatal and perinatal periods; gestational age; birth weight; gender; type of delivery; chances of multiple gestation; duration of stay in the newborn unit; ROP and neurodevelopmental evaluation results transfontanel ultrasonography results; availability of RDS diagnosis; PDA presence; mechanical ventilation requirement and duration; and sepsis incidence. When diagnosing bronchopulmonary dysplasia, the continued oxygen requirement with and without respiratory support at hospital discharge or at the 36th "postconceptional" week (whichever is earlier) was taken as the criteria.

Nineteen females and 31 males of a total of 50 cases included in this study were found to have a mean birth weight of 1188 ± 371 gr and a mean gestational age of 27.9 ± 2.5 with a mortality rate of 20%, and an abnormal DGTT-II rate of 21.7%. Treatment-requiring ROP was found in 44% of the cases. A majority of BPD cases have severe clinic. The duration of mechanical ventilation was found to be an effective factor on survival. In evaluation by clinical stages, the severe patient group was found to have a lower birth weight and gestational age, whereas the severe BPD group had a higher mortality rate.

Results found that, in low birth weight and low gestational age preterm infants, BPD development tended to be more fatal, that low birth weight and early gestational age were effective factors in BPD development, and that impaired neurodevelopmental outcomes and treatment requiring ROP incidences increased in BPD cases. It has been our conclusion in this study that focusing, in further studies, on the treatment opportunities that offer chances for the prevention of BPD development could be important in raising the quality of life in very low birth weight preterm infants who have been kept alive.

KAYNAKLAR

1. Koç E. Yeni Bronkopulmoner Displazi. T Klin J Ped 2004; 2: 396-402.
- 2-Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of membrane disease. N Engl J Med. 1967;276-:357-68.
3. Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. Clin Pediatr 2002; 41: 77-85.
4. American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002; 109: 330-8.
- 5- Tansuğ N. Kronik Akciğer Hastalığı (Bronkopulmoner Displazi). Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. 2004. p. 495-9.
- 6-. Hansen T, Corbet A. Chronic lung disease. In: Taesch HW, Ballard RA (eds). Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders. 1998. p. 634-44.
7. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr 1995; 126: 605-610.
8. Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the new bronchopulmonary dysplasia. Neo Reviews 2000; 1: 2-5.
- 9- Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996; 128: 470-478.
10. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. Pediatrics 2001; 107 (1): E1.

11. Bancalari F, Abdenour GE, Feller R, et al. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95:819-23.
12. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82:527-32.
13. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1998; 25:177-202.
14. Ehrenkranz RA, Walsh-Sukys MC, Vohr BR et al. New consensus definition of bronchopulmonary dysplasia (BPD_DEF) predicts pulmonary and neurodevelopmental outcomes in early infancy. *Pediatr Res*. 2001; 49:276.
15. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. Newborn Lung Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:23-30.
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
17. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8.
18. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res* 2000; 1; 109-115.
19. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976; 82: 241-264.

20. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr* 1991; 119: 285-292.
21. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate* 1998; 74 (Suppl): 21-28.
22. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8: 39-49.
23. Schock BC, Sweet DG, Ennis M, Warner JA, Young IS, Halliday HL. Oxidative stress and increased type- IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatr Res* 2001; 50: 29-33.
24. Berger HM, Molicki JS, Moison RM, Van Zoeren- Grobden D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Semin Neonatol* 1998; 3: 183-190.
25. Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991;29: 292-296.
26. Jankov RP, Negus A, Tanswell AK. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution. *Pediatr Res* 2001; 50: 681-687.
27. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F27-31.
28. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcystein does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 713-719.

29. B a n y -M o h a m m e d F M , S l i v k a S , H a l i m a n M. Recombinant human erythropoietin: possible role as an antioxidant in premature rabbits. *Pediatr Res* 1996; 40: 381-387.
30. Luo X, Sedlackova L, Belcastro R, Cabacungan J, Lye SJ, Tanswell AK. Effect of the 21-aminosteroid U74389G on oxygen-induced free radical production, lipid peroxidation, and inhibition of lung growth in neonatal rats. *Pediatr Res* 1999; 46: 215-223.
31. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 1962-1968.
32. Watts JL, Milner R, Zipursky A, et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. *Eur Respir J* 1991; 4: 188-190.
33. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 79: 205-209.
34. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-472.
35. Murch SH, Costeleo K, Klein NJ, et al. Mucosal tumor necrosis factor-alpha production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996; 40: 484-489.
36. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 712-718.

37. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 331-336.
38. Inwald DP, Costeloe K, Murch SH. High concentrations of GRO-alpha and MCP-1 in bronchoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F234-235.
39. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
40. Ramsay PL, O'Brian Smith E, Hegemier S, Welty SE. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-selectin and ICAM-1. *Pediatrics* 1998; 102: 927-932.
41. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S, et al. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2002; 110: 36-41.
42. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1971-1980.
43. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stutzer J, Gotze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 331-338.
44. Narimanbekov IO, Rozycki HL. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res* 1995; 21: 239-254.

45. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996; 39: 966-975.
46. Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002; 3: 5.
47. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-666.
48. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, et al. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981; 98: 949-956.
49. Margraf LR, Tomashefski JF Jr., Bruce MC, Dahms BB. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 391-400.
50. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta- 1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 464-469.
51. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.
52. Johnson JW, Mitzner W, Beck JC, et al. Long-term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 1053-1064.
53. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-335.
54. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.

55. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 942-949.
56. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8: 19-27.
57. LeVine AM, Whitsett JA. Pulmonary collectins and innate host defense of the lung. *Microbes Infect* 2001; 3: 161-166.
58. Paananen R, Sormunen R, Glumoff V, van Eijk M, Hallman M. Surfactant proteins A and D in eustachian tube epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L660-667.
59. Ramet M, Lofgren J, Alho OP, Hallman M. Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr* 2001; 138: 266-268.
60. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res* 2001; 50: 157-162.
61. Noguee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121 (Suppl 3): 20S-21S.
62. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322-1328.
63. Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68: 336-340.

64. Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effects of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *J Nutr* 1985; 115: 726-732.
65. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995; 95: 120-125.
66. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1258-1263.
67. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
68. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8: 51-62.
69. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald JA, editor. *Lung growth and development*. New York: Marcel Dekker 1997. p. 1-35.
70. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease *Pediatrics*. 2000;106:1452-9.
71. Van Lierde S, Cornelis A, Devlieger H, Moerman P, Lauweryns J, Eggermont E. Different patterns of pulmonary sequelae after hyaline membrane disease: heterogeneity of bronchopulmonary dysplasia? A clinicopathologic study. *Biol Neonate*. 1991;60:152-62.
72. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R, Aber V. The effects of premature delivery and mechanical ventilation on human lung growth. *Early Hum Dev*. 1987 ;15:147-64.
73. Stocker JT. Pathologic features of long-standing "healed" bronchopulmonary dysplasia: a study of 28 3- to 40-monthold infants. *Hum Pathol*. 1986 ;17:943-61.

74. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997;16:247-9.
75. Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 1995 ;22:429-56.
76. Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:174-80
77. Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr.* 2003 ;162:219-26.
78. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics.* 1987;79:26-30.
79. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW premature infants. *J Perinatol.* 2003; 23:195-9.
80. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of premature infants. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:161-7.
81. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, Martin H, Catland D, Siler-Khodr TM, Coalson JJ. Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.*2004;169:1054-62.
82. Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol.* 2003;8:441-8.
83. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in premature infants. *Pediatrics.* 1999;104:1082-8.

84. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll B. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatr*. 2002;141:370-4.
85. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2:CD002061.
86. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, Walsh-Sukys MC, McCaffrey MJ, Cornfield DN, Bhutani VK, Cutter GR, Baier M, Abman SH. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:1061-5.
87. Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:F185-90.
88. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics*. 2003;111:469-76.
89. Davis JM, Rosenfeld WN, Sanders RJ, Gonenne A. Prophylactic effects of recombinant human superoxide dismutase in neonatal lung injury. *J Perinatol* 2000;20:213-6.
90. Davis JM, Richter SE, Biswas S, Rosenfeld WN, Parton L, Gewolb IH, Parad R, Carlo W, Couser RJ, Baumgart S, Atluru V, Salerno L, Kassem N. Long-term follow-up of premature infants treated with prophylactic, intratracheal recombinant human CuZn superoxide dismutase. *J Appl Physiol*. 1993;74: 2234-41.

91. Poets CF, Southall DP. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics*. 1994;93: 737-46.
92. Walsh MC, Noble LM, Carlo WA, Martin RJ. Relationship of pulse oximetry to arterial oxygen tension in infants. *Crit Care Med*. 1987;15:1102-5.
93. Hazinski T. Drug treatment of established BPD. In: Bland RD, Coalson JJ. eds. *Chronic lung disease in Early Infancy*. New York: Marcel Dekker. Inc:1999: 257-283.
94. Fan LL, Voyles JB. Determination of inspired oxygen delivered by nasal cannula in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1983;103:923-5.
95. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;109:1034-9.
96. Rastogi A, Luayon M, Ajayi OA, Pildes RS. Nebulized furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1994;125:976-9.
97. Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr*. 1992;120:599-604.
98. De Boeck K, Smith J, Van Lierde S, Devlieger H. Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 1998;157:75-9.
99. Chambers HM, van Velzen D. Ventilator-related pathology in the extremely immature lung. *Pathology*. 1989;21:79-83.
100. Downing GJ, Kilbride HW. Evaluation of airway complications in high-risk premature infants: application of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics*. 1995;95:567-72.

101. Davis GM, Nguyen HN, Faucher D. Respiratory responses to salbutamol and dexamethasone in BPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:566-9.

102. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 1991;88:421-7.

103. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.

104. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:83-91. 105. Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem.* 1995;64:2526-33.

106. Quinlivan JA, Archer MA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Fetal sciatic nerve growth is delayed following repeated maternal injections of corticosteroid in sheep. *J Perinat Med.* 2000;28:26-33.

107. Committee on the fetus and newborn. Postnatal corticosteroid to treat or prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 2000;109:330-8.

108. Baud O, Laudénbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res.* 2001;5:706-11.

109. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol.* 1992;19:541-62

110. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1992 ;326:1233-9.
111. Pereira GR, Baumgart S, Bennett MJ, Stallings VA, Georgieff MK, Hamosh M, Ellis L. Use of high-fat formula for premature infants with bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary, and nutritional studies. *J Pediatr.* 1994;124:605-11.
112. Billeaud C, Piedboeuf B, Chessex P. Energy expenditure and severity of respiratory disease in very low birth weight infants receiving long-term ventilatory support. *J Pediatr.* 1992;120:461-4.
113. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1793-9.
114. Andreasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen NW, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Arch Dis Child.* 1989; 64:108-13.
115. Chernick V. Long-term pulmonary function studies in children with bronchopulmonary dysplasia: an everchanging saga. *J Pediatr.* 1998;133:171-2.
116. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of premature birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr.* 1998;133:188-92.
117. Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR.* 2001;50:1-48.
118. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health.* 2000;36:422-7.
119. Sohl, B ve Moore, T.R. Abnormalities of fetal Growth. "Avery's Diseases of

the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.), Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998; 90-101.

120. Anlar B, Yalaz K, Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu HÜTF Ped. Nöroloji Bilim dalı Ankara 1995, 1-43.

121. Frankenburg WK, Goldstein AD Comp. BW. The revised Denver developmental screening test. It's accuracy as a screening instrument. / J. Pediatr. 1971; 75: 988-995.

122. Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J) 2006; 82: 15-20.

123. Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, et al. Population- based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. Eur J Pediatr 2005; 164: 292-7.

124. Lee SK, McMillan DD, Ohlson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. Pediatrics 2000; 106:1070-9.

125. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics 2005; 116: 1353-60.

126. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. Pediatrics 2006; 118: 1328-35.

127. Ozkan H, Koksall N, Cetinkaya M, Canitez Y. Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia. Güncel Pediatri 2008; 6: 66-71.

128. Aldemir E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Altuncu E, Mehmet Nevzat Çizmeci M N. Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin değerlendirilmesi. Türk Ped Arşivi 2010; 45: 25-30

129. Woynarowska M, Rutkowska M, Szamotulska K. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates. *Med Wieku Rozwoj.* 2008 Oct-Dec;12(4 Pt 1):933-41.
130. Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics* 2006; 118: 73-7.
131. Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. *Avery's Diseases of the Newborn* 2005; 49: 723-36
- 132-Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T; The Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Bronchopulmonary dysplasia – prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants *Acta Paediatr.* 2010 Jul 24. [Epub ahead of print]
133. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 354-62.
134. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 26-32.
135. De Dooy JJ, Mahieu LM, Van Bever HP. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 457-63.
136. Liljedahl M, Bodin L, Schollin J. Coagulase-negative staphylococcal sepsis as a predictor of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 2004; 93: 211-5.
137. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
138. Kır Nur. Prematüre Retinopatisi. "Neonatoloji" (Ed. Dağoğlu T, Ovalı F,

Samancı N.) Nobel Tıp Kitabevi Ltd., İST.,2000; 768-769.

139. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, Kesikminare M, Yetik H, Altuncu E, Aldemir E. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı (Ed. Öztürk M A, Bayat M.) 2005; 321

140. Koller H, Lawson K, Rose SA et al. Patterns of cognitive development in very low birth weight children during the first six years of life. Pediatrics. 1997; 99:383- 389.

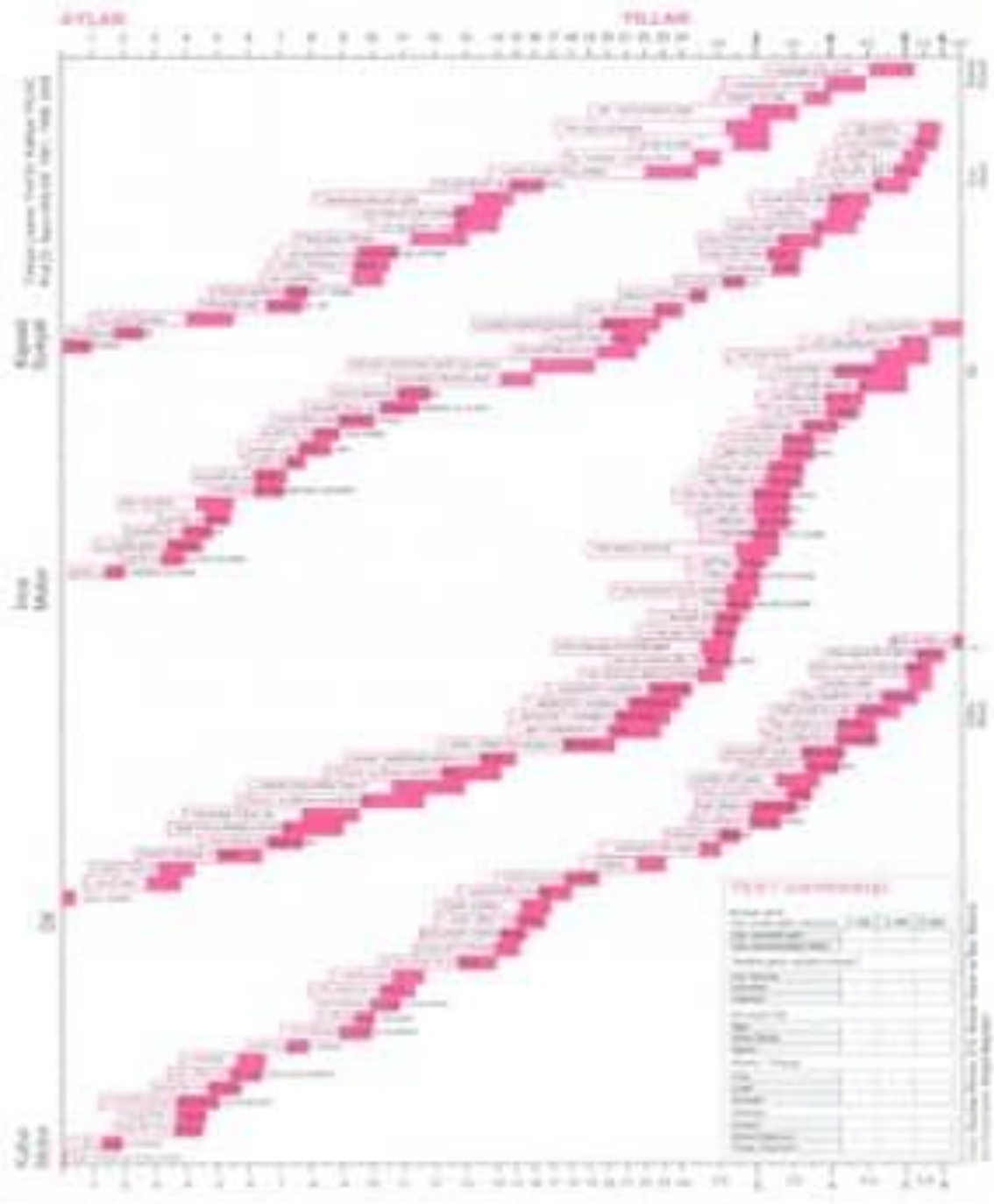
141. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. Dev Med Child Neurol. 2000; 42(1): 53-60.

142. Gray PH, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, Tudehope DI. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1995;73(3):128-134.

Deneme II TÜRKİYE STANDARDIZASYONU

Adı Soyadı: _____
 No: _____
 Sınıf: _____

Tarih: _____
 Grup: _____
 Öğretmen: _____
 Durum: _____



EK-2

BRONKOPULMONER DİSPLAZİLİ OLGULARIN TAKİP FORMU

YATIŞ-ÇIKIŞ TARİHLERİ:

PROTOKOL NO:

TELEFON NO:

ADI-SOYADI:

DOĞUM AĞIRLIĞI: BOY() BÇ ()

GEBELİK YAŞI:

CİNSİYETİ: K() E ()

DOĞUM ŞEKLİ: NSVD () C/S ()

EMR ÖYKÜSÜ: VAR () YOK ()

24-72 SAAT

>72 SAAT

ANTENATAL STERÖİD: VAR () YOK()

TANI: RDS() PDA () SEPSİS ()

EVRE1 () EVRE2 () EVRE3 () EVRE4 ()

SURFAKTAN DOZU 0() 1() 2() 3()

VENTİLATÖRE BAĞLANMA: VAR() YOK()

SÜRESİ:

BPD KLİNİK EVRELENDİRME: HAFİF () ORTA() AĞIR()

ROP: VAR() YOK()

TDV VAR TDV YOK

DENVER GELİŞİM TESTİ: NORMAL () ANORMAL()

KRANİAL USG: NORMAL () ANORMAL()