



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜR BEBEKLERDE BRONKOPULMONER
DİSPLAZİ'NİN SIKLIĞINI, ŞİDDETİNİ VE DİĞER
MORBİDİTELER İLE İLİŞKİSİNİ DEĞERLENDİRMEK VE
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ORANLARINI AZALTMAK
İÇİN PERİNATAL VE POSTNATAL RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşen BAYRAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BURSA YÜKSEK
İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜR BEBEKLERDE BRONKOPULMONER
DİSPLAZİ'NİN SIKLIğINI, şİDDETİNİ VE DİğER
MORBİDİTELER İLE İLİŞKİSİNİ DEğERLENDİRMEK VE
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ORANLARINI AZALTMAK
İÇİN PERİNATAL VE POSTNATAL RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Ayşen BAYRAK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	ii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BRONKOPULMONER DİSPLAZİYE İLİŞKİN TANIMLAR VE TANI KRİTERLERİ	3
2.1.1. Klasik Bronkopulmoner Displazi.....	3
2.1.2. Yeni Bronkopulmoner Displazi	4
2.1.3. Bronkopulmoner Displazi Sıklığı	6
2.2. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ETYOPATOGENEZİ	9
2.3. AKCİĞER GELİŞİM EVRELERİ	9
2.4. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ	11
2.5. TEDAVİ VE ÖNLEM	14
2.5.1. Önlem ve Destek	15
2.5.1.1. Ventilasyon ve oksijen yönetimi	15
2.5.1.2. Beslenme ve sıvı yönetimi	18
2.5.1.3. Pulmoner hipertansiyon yönetimi	19
2.5.2. İlaç Tedavileri	20
2.5.2.1. Metilksantinler (Kafein).....	20
2.5.2.2. Kortikosteroidler	21
2.5.2.3. Vitamin A.....	22
2.5.2.4. İn hale nitrik oksit (iNO).....	23
2.5.2.5. Antioksidanlar	23
2.5.2.6. Diüretikler, bronkodilatörler, anti-reflü ilaçları	23
2.5.2.7. Mukolitikler	24

2.5.2.8. Gelecek için umut veren tedaviler.....	24
2.5.2.8.1. İnositol	24
2.5.2.8.2. Clara hücre proteini.....	24
2.5.2.8.3. Kök hücre tedavisi.....	24
2.5.2.8.4. Budesonidin sürfaktana adsorbe ettirilerek intratrakeal uygulanması	25
2.5.2.9. Evde bakım ve immünizasyon	25
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
4. BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	51

TEŞEKKÜR

Çocuk sağığı ve kliniğinde aldığım eğitim boyunca eğitime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Elif Güler KAZANCI, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Pelin DOĞAN, Doç. Dr. Arzu EKİCİ, Doç. Dr. Özlem KARA, Doç. Dr. Sevil DORUM, Doç. Dr. Eren ÇAĞAN'a

Tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen, her daim yüksek enerjisi ile yanımda olan tez danışmanım saygıdeğer Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL hocama,

Asistanlığımız süresince her türlü sorunumuzla ilgilenen, bizlere içtenlikle yaklaşarak yol gösteren, başasistanlarımız Uzm. Dr. Nevin KILIÇ ve Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI'ya,

Eğitimim süresince her daim tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Uzm. Dr. Okan AKACI, Uzm. Dr. Havva Hasret DEMİR, Uzm. Dr. Bilgen IŞIK, Uzm. Dr. Hamide MELEK ve tüm pediatri uzmanlarımıza,

Pediatric asistanlık deneyimimi yorucu ve uzun çalışma şartları altında bile sıcak bir aile ortamında yaşamamı sağlayan, omuz omuza çalıştığımız, acı tatlı anıları birlikte biriktirdiğimiz tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Uzmanlık süresi boyunca yanımda olan değerli eşim Levent BAYRAK'a, benim bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama ve bu süreçte varlığıyla neşe kaynağı olan canım oğlum Yağız BAYRAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Muhabbet ve sevgiyle sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşen Bayrak

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme
ADDA:	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
ALP:	Alkalen Fosfataz
ANS:	Antenatal Steroid
BPD:	Bronkopulmoner Displazi
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
ÇDDA:	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
EMR:	Erken Membran Rüptürü
GMK:	Germinal Matriks Kanaması
GNS:	Geç Neonatal Sepsis
HCT:	Hematokrit
HFOV:	High Frequency Oscillatory Ventilation
HHHFNC:	Heated Humidified High Flow Nasal Cannula
HLA-A2:	Human Lökosit Antijen-A2
İNO:	İnhale Nitrik Oksit
İVK:	İntraventriküler Kanama
IL-1:	İnterlökin-1
IL-1β:	İnterlökin-1β
IL-6:	İnterlökin-6
IL-8:	İnterlökin-8
INR:	International Normalized Ratio
IUGR:	İntrauterin Gelişme Geriliği
LISA:	Less İnvazif Sürfaktan Administration
MPR:	Ortalama Trombosit Hacminin, Trombosit Sayısına Oranı
MPV:	Ortalama Trombosit Hacmi
MV:	Mekanik Ventilasyon
NEK:	Nekrotizan Enterokolit
NICHD:	National Institute of Child Health and Human Development
NIPPV:	Nasal Intermittend Positive Pressure Ventilation
NLR:	Nötrofil Sayısının Lenfosit Sayısına Oranı

PAF: Platelet Activating Factor
PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA: Patent Duktus Arteriyozus
PEEP: Positive End Expiratory Pressure
PH: Pulmoner Hipertansiyon
PIP: Peak Inspiratory Pressure
PLT: Trombosit
PM: Postmenstrüel
PVHI: Periventriküler Hemorajik İnfarkt
PVL: Periventriküler Lökomalazi
RBP: Retinol-Binding Protein
RDS: Respiratuvar Distres Sendrom
ROP: Prematüre Retinopatisi
RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs
SIMV: Senkronize İntermittant Mandatory Ventilasyon
TGF- β : Transforming Growth Factor-beta
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması.....	6
Tablo 2. Doğum Ağırlığına Göre Bronkopulmoner Displazi Görülme Sıklığı	7
Tablo 3. Bronkopulmoner Displazi Gelişimi İçin Risk Faktörleri.....	9
Tablo 4. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Demografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması	31
Tablo 5. BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması	32
Tablo 6. BPD Tanısı Almayan ve Hafif BPD Tanısı Alan Grup ile Orta-Ağır BPD Tanısı Alan Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması	33
Tablo 7. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Beslenme Özelliklerine Göre Karşılaştırılması.....	34
Tablo 8. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Solunum Desteği Almasına Göre Karşılaştırılması	35
Tablo 9. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Eşlik Eden Morbiditelere Göre Karşılaştırılması.....	36
Tablo 10. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Sepsis, Sepsis Etkeni, Geç Sepsis Atak Sayısı, YYBÜ Yatış Süresi ve Mortaliteye Göre Karşılaştırılması	37
Tablo 11. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Laboratuvar Verilerine Göre Karşılaştırılması.....	38
Tablo 12. BPD Tanısı Alan Bebeklerde Çok Değişkenli Lojistic Regresyon Analizi	39

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Akciğerlerin Embriyolojik Gelişim Evreleri	10
Şekil 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Akış Şeması.....	30



ÖZET

Amaç: Bronkopulmoner displazi (BPD), çeşitli doğum öncesi ve/veya doğum sonrası faktörlerin alt solunum yolu gelişimine müdahale ederek ciddi, yaşam boyu sürecek bir hastalığa yol açtığı karmaşık bir sürecin sonucudur. Bu çalışmada, BPD'nin risk faktörleri, patogenezi, eşlik eden morbiditeler ve mortalite üzerine etkisi değerlendirilecektir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) 1 Ocak 2018-31 Aralık 2021 tarihleri arasında 32. gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altında doğan, uygun kriterleri karşılayan bebekler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan BPD 2001 National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) BPD tanım ve sınıflandırma kriterleri dikkate alınarak, doğumdan sonraki 28. günde veya postmenstrüel (PM) 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı. Hasta bilgilerine retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane kayıt sisteminden ulaşıldı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS V 25.0 (IBM SPSS, Türkiye) istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Temel istatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin kontrolleri yapılmış ve analiz sürecine başlanmıştır. Öncelikle katılımcıların demografik ve klinik özelliklerinin laboratuvar verilerinin ortaya konulabilmesi için betimleyici istatistiklere yer verilmiştir. Yapılan tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 365 prematüre bebek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %33.1'i ($n=120$) BPD tanısı almıştır ve bu bebeklerin de %57.8'i ($n=69$) orta-ağır BPD tanısı almıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde, doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça BPD daha sık görülmektedir. Apgar 1. dakika ve apgar 5. dakika değerleri düştükçe BPD daha sık ortaya çıkmaktadır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerin total parenteral nütrisyon (TPN) alma süresi daha uzundur ve tam enteral beslenmeye daha uzun sürede geçmektedirler. İlk 3 gün anne sütü ile beslenen bebeklerin BPD tanısı alma olasılığı anlamlı düzeyde azalmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebekler invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyona daha uzun süre ihtiyaç duymaktadır ve bu bebeklere daha uzun

süre oksijen desteği verilmektedir. Aynı zamanda bu bebeklerde High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) ihtiyacı daha fazladır. Apne nedeniyle kafein başlanan bebeklerin BPD tanısını daha fazla aldığı görüldü ve respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle sürfaktan tedavisi alan hastalarda BPD olma ihtimali daha yüksek bulundu. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde geç neonatal sepsis (GNS) atak sayısı daha fazladır. Genel olarak tüm gruplarda gram pozitif sepsis daha sık görülmekle birlikte gram negatif sepsis görülenlerde BPD'nin daha ağır seyrettiği görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerin YYBÜ yatış süresi daha uzundur. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde RDS ve tedavi gerektiren patent duktus arteriyozus (PDA) daha fazla görülmektedir ve BPD, PDA'nın ligasyonu gereken hastalarda daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde pulmoner hipertansiyon (PH) daha fazla görülmektedir. Bununla birlikte ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) geçiren hastalarda BPD sıklığı artmaktadır. Bronkopulmoner displazili hastalarda prematüre osteopenisi ve evre 3-4 prematüre retinopatisi (ROP) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde intraventriküler kanama (İVK) açısından anlamlı fark olmamakla birlikte periventriküler lökomalazi (PVL) ve konvulziyon daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yapıldı ve sonucunda RDS olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 3.6 kat artırdığı, VİP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 6.2 kat artırdığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalini 4.6 kat artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Gestasyonel haftası <32 ve/veya doğum ağırlığı <1500 gram olan prematüre bebeklerde BPD ve orta-ağır BPD riski yüksektir. Çalışmamızda BPD tanısı alan bebeklerin risk faktörleri ve eşlik eden klinik durumlar ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Özellikle bebeklerin VİP geçirmiş olmaları ve eşlik eden prematüre osteopeni olmasının BPD gelişme riskini anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. Bronkopulmoner displazi ve orta-ağır BPD'nin mortalite ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiş olup önlenmesi için riskli grupların belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Bronkopulmoner Displazi / Risk Faktörleri / Prematürite

ABSTRACT

Objective: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the result of a complex process in which various prenatal and/or postnatal factors interfere with lower respiratory tract development, leading to a serious, lifelong disease. This study aims to evaluate the risk factors, pathogenesis, associated morbidities, and the impact on mortality of BPD

Materials and Methods: The study included infants born before 32 weeks of gestation and/or weighing less than 1500 grams who met the inclusion criteria and were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Health Sciences University, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between January 1, 2018, and December 31, 2021. BPD was defined according to the 2001 National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) criteria, either by continued oxygen requirement at 28 days of life or at postmenstrual (PM) week 36. Data was retrospectively collected from patient files and the hospital's records system. Statistical analyses of the data obtained from the study were performed using the IBM SPSS version 25.0 (IBM SPSS, Turkey) statistical software. Before starting the basic statistical analyses, data checks were performed, and the analysis process began. Descriptive statistics were used to present the demographic and clinical characteristics of the participants and laboratory data. A significance level of $p < 0.05$ was considered for all analyses.

Results: A total of 365 premature infants were included in the study. Of the included infants, 33.1% (n=120) were diagnosed with BPD, and 57.8% of these infants (n=69) had moderate-to-severe BPD. In infants diagnosed with bronchopulmonary dysplasia, BPD is more frequently observed as birth weight and gestational age decrease. As the 1-minute and 5-minute Apgar scores decrease, the incidence of BPD increases. Infants diagnosed with BPD have a longer duration of total parenteral nutrition (TPN) and take longer to transition to full enteral feeding. Infants who were breastfed during the first 3 days had a significantly lower likelihood of being diagnosed with BPD. Infants diagnosed with BPD require longer periods of both invasive and non-invasive mechanical ventilation, and they receive oxygen support for a longer duration. Additionally, the need for high-frequency ventilation is higher in these infants. Infants who were started on caffeine due to apnea were more likely to be diagnosed with BPD,

and infants who received surfactant therapy for respiratory distress syndrome (RDS) had a higher probability of developing BPD. Infants diagnosed with BPD had a higher number of episodes of late-onset neonatal sepsis (LONS). Overall, gram-positive sepsis was more common in all groups, but in those with gram-negative sepsis, BPD tended to have a more severe course. Infants with BPD had longer NICU stay durations. BPD was more frequently observed in infants with RDS and those requiring treatment for patent ductus arteriosus (PDA). BPD was more common in those requiring PDA ligation. Pulmonary hypertension (PH) was more frequently observed in infants with BPD. Furthermore, the incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) was higher in infants with BPD. Premature osteopenia and stage 3-4 retinopathy of prematurity (ROP) were significantly higher in infants diagnosed with BPD. While no significant difference was found regarding intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL) and seizures were more frequent in these infants. A multivariable logistic regression analysis was performed on the infants diagnosed with BPD, and the results showed that RDS increased the likelihood of BPD by 3.6 times, VAP increased the likelihood by 6.2 times, and premature osteopenia increased the likelihood by 4.6 times, all of which were statistically significant.

Conclusion: Premature infants with a gestational age <32 weeks and/or birth weight <1500 grams are at high risk for BPD and moderate-to-severe BPD. In our study, the risk factors and associated clinical conditions in infants diagnosed with BPD were evaluated in detail. It was specifically shown that having experienced VAP (ventilator-associated pneumonia) and the presence of concomitant premature osteopenia significantly increase the risk of developing BPD. Bronchopulmonary dysplasia and moderate-to-severe BPD have been shown to be directly associated with mortality, and it is believed that identifying high-risk groups is crucial for prevention.

Key words: Bronchopulmonary Dysplasia / Risk Factors / Prematurity

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) devam eden prematüre bebek bakımı ve tedavi süreçlerinde yapılan birçok yenilik sayesinde, günümüzde düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde kan akımı enfeksiyonları, prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) gibi komplikasyonların sıklığında önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak, bu bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamıştır. Günümüzde, daha erken doğan prematüre bebeklerin sağkalım şansı arttıkça, hastalıkların patogenezi dikkate alındığında, BPD'nin kaçınılmaz bir morbidite durumu haline geldiği söylenebilir.

Bronkopulmoner displazi, hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (ÇDDA) en sık görülen uzun süreli solunum yolu morbiditesidir. Yenidoğan bakımında ki büyük ilerlemelere rağmen, BPD insidansı azalmamıştır. Uluslararası verilere baktığımızda, ÇDDA'da orta-şiddetli BPD insidansını % 13.7'den % 32'ye ilerlediği, Neocosur ağındaki insidans % 25'tir (1).

Northway ve arkadaşları tarafından ilk olarak 1967'de BPD'yi tanımlamış ve bu tanımın sonrasında çoklu iyileştirmeleri önerilmiştir (2). 2001 yılında Jobe ve Bancalari, gestasyonel yaş ve oksijen gereksinimlerini dikkate alarak yeni bir tanım geliştirmişlerdir (3). Yeni tanımda, prematüre bebekler gestasyonel yaşa, oksijen ve ventilatör desteğine olan ihtiyaçlarına göre sınıflandırılmışlardır. Bu tanıma göre, gebelik haftası 32 haftadan küçük olan prematüre bebekler, postmenstrüel (PM) 36. hafta veya taburcu olana kadar, hangisi önce gerçekleşirse; 32 haftadan büyük veya eşit olan bebekler ise 29 ile 55 gün arasında veya taburcu olana kadar, hangisi önce olursa, oksijen ve solunum desteği gereksinimlerine göre "hafif", "orta" ve "ağır" şeklinde sınıflandırılır. En az 28 gün boyunca oksijen desteği gerektiren hastalar, gestasyonel haftaya uygun değerlendirildiklerinde; oda havasında izleniyorsa "hafif BPD", oksijen gereksinimi %30'dan az ise "orta BPD", oksijen gereksinimi %30'dan fazla ya da pozitif basınç desteği devam ediyorsa "ağır BPD" olarak tanımlanır.

Başlangıçta BPD, mekanik ventilasyona maruz kalan prematüre bebeklerde, yüksek parametrelere ve yüksek oksijen ihtiyacına sahip, kronik akciğer hastalığına dönüşen erken şiddetli solunum yetmezliği olarak sunulan klinik–radyolojik bir durum

olarak tanımlanmıştı (1). Respiratuvar distres sendromunu engellemek için sürfaktan uygulanması, antenatal steroidlerin (ANS) ve daha noninvaziv ventilasyon tekniklerinin kullanılması, klasik BPD insidansının azalmasına katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, daha düşük doğum ağırlıklı ve daha erken gestasyonel haftada doğan ve sıklıkla sürfaktan ile tedavi edilen çok erken doğmuş bebeklerin hayatta kalması, “yeni BPD” olarak bilinen yeni bir tanıma gereksinim duyulmuştur. Histolojik olarak, yeni BPD, alveol sayısı ve vasküleritenin azalmış olmasıyla birlikte akciğer parankiminin artmış fibrozisi ile karakterizedir (2).

Literatürde, prematüre doğumda BPD ile en sık ilişkilendirilen prenatal risk faktörleri arasında koryoamniyonit, maternal hipertansiyon ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) yer almaktadır. Bu faktörler, özellikle prematüre doğumun 36. haftasında BPD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (4). Perinatal dönemde ise düşük gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, düşük apgar skoru ve doğum sonrası canlandırma ihtiyacı gibi faktörler BPD riskini artıran önemli etmenlerdir (5). Bilinen postnatal risk faktörleri ise respiratuvar distres sendrom (RDS), kan akımı enfeksiyonları, hava kaçağı sendromları, beslenme yetersizliği, patent duktus arteriyozus (PDA), oksijen tedavisi ve süresi ve / veya ventilasyon desteği türüdür (6). Günümüzde, vitamin A ve postnatal steroid tedavisi gibi birkaç tedavi BPD'nin azalmasında bir etki gösterse de sistemik steroidlerin uzun vadede yan etkileri bilinmemektedir (7). Kanıt düzeyi düşük olsa da, erken kafein kullanımı BPD insidansında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (8). Uygulamada olmasada halen araştırılmakta olan intratrakeal steroid ve mezenkimal kök hücre uygulamaları bulunmaktadır. Daha noninvaziv solunum tedavilerinin uygulanmasının, BPD gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (9). Bronkopulmoner displazinin gelişiminin önlenmesi veya şiddetinin azaltılması için yeni tedavilere ve stratejilere ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ’de yatan doğum ağırlığı 1500 gramın ve/veya gestasyon yaşı 32 haftanın altında prematüre bebekler dahil edilmiştir. Bu çalışmada BPD’nin risk faktörleri, patogenezi, eşlik eden morbiditeler ve mortalite üzerine etkisi değerlendirilecektir. Böylece yeni tedavi ve BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. BRONKOPULMONER DİSPLAZİYE İLİŞKİN TANIMLAR VE TANI KRİTERLERİ

Bronkopulmoner displazi (BPD), genellikle prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığı olarak bilinsede, zamanında doğan bebeklerde de çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Bu durumda, yenidoğan döneminin ardından solunum desteği gereksiniminin devam etmesi de BPD olarak kabul edilmektedir.(10).

2.1.1. Klasik Bronkopulmoner Displazi

Northway ve arkadaşları, 1967'de ilk kez BPD'yi tanımlarken bebeklerin klinik bulguları, verilen oksijen tedavisi süresi, radyolojik bulgular ve eşlik eden akciğer patolojilerini dikkate almışlardır. Doğumdan sonraki ilk 28 günden uzun süre oksijen ve mekanik ventilasyon desteği gerektiren prematüre bebeklerde, bu klinik durum BPD'nin en şiddetli formu olarak tanımlanmıştır. Northway ve arkadaşlarının tanımladığı klasik BPD, klinik durumun giderek kötüleştiği dört evreyle karakterize olmuştur:

Evre 1: Bronş epiteli bozulmamış, ancak siliya kaybı düzensizleşmiş ve çok sayıda hiyalen membranla birlikte akciğer grafisinde hava bronkogramları ile diffüz retiküler-granüler görüntü, respiratuar distres sendromu (RDS) için tipik bulgulardır. Bu bulgular, doğumdan sonraki ilk üç gün içinde gözlemlenmektedir.

Evre 2: Yaygın siliya kaybı, azalmış hiyalen membranlar, alveoler epitelin nekrozu, bronş epitelinde rejenerasyon ve bronşiyollerde ülserasyon gibi patolojik bulgularla birlikte, akciğer grafisinde dağınık opasiteler, kaba düzensiz şekilli küçük vakuoler radyolüsen alanlar doğumdan sonraki 4. ile 10. günler arasında görülmektedir.

Evre 3: Arttırılmış alveoler epitelyum rejenerasyonu, yaygın alveoler kollaps, bronşioler metaplazi, interstisyel displazi ve bronşiyal kas hipertrofisi gibi patolojik bulgularla birlikte, akciğer grafisinde yaygın küçük radyolüsen kistler doğumdan sonraki 10. ile 20. günler arasında gözlemlenmektedir.

Evre 4: Obliteratif bronşiolit, aktif epitelyal proliferasyon, peribronşiyal ve yer yer interstisyel fibrozis, ciddi bronşioler metaplazi gibi patolojik bulgularla birlikte, akciğer grafisinde yoğun fibrotik çizgilenmeler, yaygın kistik alanlar, küçük veya

büyük kalp, hiperinflasyon ve bazal alanlarda hiperlüsens gibi görüntüler yaşamın ilk ayından sonra gözlemlenmektedir (2).

Northway ve arkadaşlarının 1967'de yaptığı klasik BPD tanımı ve tanı kriterleri, son 50 yıl içinde farklı araştırmacılar tarafından güncellenmiştir. Bancalari ve arkadaşları ise bu güncellenmiş tanı kriterlerini aşağıdaki şekilde tanımlamışlardır. (3):

1. En az üç gün boyunca RDS nedeniyle mekanik ventilatörde kalmak
2. Postnatal 28. gününde solunum sıkıntısı bulgularının devam etmesi
3. Postnatal ilk 28 gün boyunca FiO₂ ihtiyacının %40'ın üzerinde olması
4. Bronkopulmoner displazi ile uyumlu akciğer grafisi bulgularının varlığı

1988 yılında Shennan ve arkadaşları, gebelik yaşı 32. haftadan önce doğmuş ve doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük olan prematüre bebeklerde, PM 36. haftada oksijen gereksiniminin devam etmesi ve yaşamın ilk 28 gününde oksijen desteğinin sürmesi durumlarının, BPD tanısı açısından anlamlı bir belirteç olduğunu ilk kez göstermişlerdir (11). Günümüzde, BPD tanımı, postmenstrüel 36. gebelik haftasında oksijen desteği gereksinimi esas alınarak yapılmaktadır ve bu tanıya, herhangi bir radyolojik veya histopatolojik bulgunun eşlik edip etmediği sorgulanmamaktadır (12).

2.1.2. Yeni Bronkopulmoner Displazi

Günümüzde, daha gelişmiş invaziv solunum destek yöntemleri, yaygınlaşan noninvaziv solunum destek teknikleri ve antenatal steroid (ANS) uygulamaları, 1990'lı yıllardan sonra klinik pratiğe giren sürfaktan tedavileri ile birleşerek, küçük prematüre bebeklerin yaşamlarının ilk günlerinde aldıkları solunum desteği ihtiyacının sıklığını ve yoğunluğunu büyük ölçüde azaltmıştır. Bunun sonucunda, BPD klinik tablosu daha hafif bir seyir izlemeye başlamış ve Northway ve arkadaşlarının tanımındaki şiddetli durum, "Yeni BPD" olarak adlandırılan, daha hafif radyolojik bulgularla seyreden bir klinik tabloya dönüşmüştür. (13).

Yeni BPD tanımının yapılmasıyla birlikte, BPD patofizyolojisi değişmiş ve zaman içinde daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Ancak, "klasik BPD" tanımına uyan, daha ağır bir klinik tabloyu yansıtan olgular, halen nadiren de olsa görülebilmektedir. Yeni BPD, birçok farklı tanı kriteri ile tanımlanmış olup, ilk kez Jobe ve Bancalari

tarafından 2001 yılında düzenlenen National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) çalıştayında önerilmiştir (3).

Bunun yanı sıra, Bancalari ve Jobe, prematüre bir bebeğin doğumunun ilk haftası ile BPD tanısı alacağı dönemi kapsayan yaklaşık 3-4 haftalık sürede devam eden solunum sıkıntısı ve solunum desteği ihtiyacını tanımlamak için yeni bir yaklaşım önermişlerdir (14). Bancalari ve Jobe, bu dönemde uygulanan solunum desteğinin, apne, patent duktus arteriozus (PDA), kan akımı enfeksiyonları ve hava yolu obstrüksiyonu gibi nedenlerle BPD riskini belirlediğini belirtmiş ve bu durumu bir tanı grubu olarak tanımlamanın gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu durum için "Prematüre Solunumsal İnstabilitesi" tanımını önermişlerdir. Aslında bu süreç, patofizyolojisi tam olarak anlaşılmadan önce, 1960'ta Wilson ve Mikity ile 1975'te Krauss tarafından "Prematürenin Kronik Pulmoner Yetmezliği" olarak tanımlanmış, ancak orijinal tanım, zamanla "klasik BPD" tanısının etkisi altında kalmıştır (15). Bancalari ve Jobe, özellikle "pulmoner yetmezlik" teriminden kaçınmışlardır, çünkü bu süreç çoğu zaman akciğerlerle doğrudan ilişkili olmayıp, arteriyel kan gazlarında genellikle önemli bir bozukluk gözlemlenmemektedir.

Yeni BPD, genellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) prematüre bebeklerde, yaşamın ilk günlerinde klinik şiddeti ne olursa olsun, RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmadığına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan bebekler için PM 36. haftada, gebelik yaşı ≥32 hafta olanlar için ise postnatal 28. günde veya daha erken bir tarihte taburculuk zamanı ile birlikte tanımlanmıştır (3).

Tablo 1. Bronkopulmoner Displazi Sınıflaması

Değerlendirme Zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta	Gebelik Yaşı ≥ 32 hafta
	PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	> 28. gün-< 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O2 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O2 gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O2 gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PM: Postmenstrüel BPD: Bronkopulmoner Displazi PBV: pozitif basınçlı ventilasyon nCPAP: Nasal Continuous Positive Airway Pressure

2.1.3. Bronkopulmoner Displazi Sıklığı

Bronkopulmoner displazi sıklığının 1983 yılından itibaren arttığı bildirilmiştir; bu artış, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerin sağkalım oranlarındaki artışla ilişkilidir. National Institute of Child Health and Human Development bünyesindeki "Neonatal Research Network" tarafından 2007 yılında yayımlanan raporda ise, bir önceki rapora kıyasla BPD sıklığında bir artış gözlemlenmediği bildirilmiştir (16).

Bronkopulmoner displazi sıklığı, her merkezde izlenen yenidoğanların risk profillerinin farklı olması ve aynı hastalığın tedavisinde farklı protokollerin uygulanması nedeniyle merkezler arasında değişkenlik gösterebilmektedir.

Bronkopulmoner displazi olan olguların %97'sinin doğum ağırlığı 1250 gramdan düşük olan bebeklerde olduğu bilinmektedir. National Institute of Child Health and Human Development tarafından 1997-2002 yılları arasında 18.000 çok

düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebekle yapılan bir çalışmada, doğum ağırlığı düştükçe BPD sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, BPD, 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanmış ve bu kriterle yapılan değerlendirmede, tüm çalışma grubunda BPD görülme oranı ortalama %25 olarak belirlenmiştir. (17). Bu çalışma ile bildirilen doğum ağırlığına göre BPD görülme oranı Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Doğum Ağırlığına Göre Bronkopulmoner Displazi Görülme Sıklığı

Doğum ağırlığı (gram)	Sıklık (%)
1251-1500	6
1001-1250	14
751-1000	32
501-750	57

Bronkopulmoner displazi insidansının hesaplanabilmesi, hastalığın net bir şekilde tanımlanmasını gerektirir. Ancak, ülkeler ve merkezler arasında BPD tanımı farklılık gösterebilmektedir (18). Yaşamının ilk 28 gününü bir merkezde geçiren ve sürekli oksijen desteği almış olan 28 haftalık bir prematüre, postmenstrüel (PM) 35. gününde herhangi bir cerrahi işlem veya takip için başka bir merkeze sevk edildiğinde, oksijen desteği almadığı durumda, gönderildiği merkezde BPD tanısı gözden kaçabilir ve kayıtlarda yer almayabilir (19).

Oksijen desteğinin, BPD tanımının ana belirleyeni olarak kullanılması önemli bir karışıklığa yol açmaktadır, çünkü merkezler arasında oksijen satürasyonu hedefleri ve uygulama pratiği konusunda belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Oksijen tedavisi, temelde postnatal steroidlerin ve diüretiklerin kullanımından, solunum destek yöntemlerinin çeşitliliğinden ve doğumun gerçekleştiği gebelik haftasından etkilenmektedir (20).

Walsh ve arkadaşlarının, uygun olmayan oksijen desteği uygulamalarının BPD sıklığı üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, PM 36. haftada kronik bakımlarının bir parçası olarak %30'dan fazla oksijen alan ve oksijen satürasyonları %96 civarında

olan prematüre bebeklere oda havasına dayanıklılık testi uygulanmıştır. Test sırasında, 30 dakika boyunca oda havasında oksijen satürasyon düzeyleri %90 ve üzerinde olan bebekler "BPD yok" olarak sınıflandırılmış, satürasyon düzeyleri %90'ın altına düşenler ise "BPD" olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, taburculuk sırasında oda havasına dayanıklılık testi uygulayan merkezlerde BPD tanı sıklığının daha düşük olduğu bilinmektedir (21).

Ellsbury ve arkadaşları, oksijen desteğindeki hedef oksijen satürasyonu farklılıklarının BPD sıklığına etkisini "Vermont Oxford Network" verilerini kullanarak göstermişlerdir. Çalışmaya katılan merkezlerin yalnızca %41'i, oksijen desteğine başlamak için %90'ın altındaki satürasyon değerlerini kullanırken, bu merkezlerde BPD sıklığı, oksijen desteğine başlamak için daha yüksek satürasyon değerlerini kullanan merkezlere göre daha düşük bulunmuştur (22). David ve arkadaşları, yaşa bağlı olarak (PM 32, 34, 36, 38 ve 40 haftalarda) BPD tanımındaki farklılıkların doğruluğunu araştırmış ve en doğru tanımın PM 36. hafta için geçerli olduğunu göstermişlerdir (23).

Bronkopulmoner displazi sıklığının güvenilir bir şekilde belirlenmesi, BPD yönetim protokollerinin oluşturulması, farmakolojik tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve solunum desteğinin, acil durumlar ile uzun süreli izlemde pulmoner ve mental-motor gelişim üzerindeki etkilerinin ölçülmesi açısından önemlidir. BPD sıklığı, önemli ölçüde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir. BPD, genellikle gelişmemiş akciğerlerin intrauterin dönemde veya doğum sonrası hasarlanması sonucu bu gelişimin duraklamasıyla ortaya çıkar. Günümüzde, doğum ağırlığı 1200 gramın üzerinde olan prematüre bebeklerde BPD daha nadir görülmektedir (24).

Hastalık ve prematüritenin ilişkisi, Güney Amerika'da yapılan, 16 merkezli çok uluslu bir çalışmada 500-1500 gram doğum ağırlığına sahip prematüre bebeklerde incelenmiş ve gebelik haftasına göre BPD sıklığı ile mortalite oranları belirlenmiştir. Çalışma grubunun tamamında BPD görülme oranı %24.4 olarak bulunmuş, ancak sıklığın gebelik haftası azaldıkça arttığı, en küçük gebelik haftalarında %46.6, en büyük gebelik haftalarında ise %8.6 olarak rapor edilmiştir (25).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ulusal veri ağından elde edilen bilgilere göre, 1995-1996 yıllarında 500-1500 gram arasında doğum ağırlığına sahip bebeklerin %3-

43'ünün, 36. gestasyonel haftada oksijen gereksinimi duyduğu bildirilmiştir. Bronkopulmoner displazi sıklığının, hastanede yatışı boyunca en az 28 gün süreyle oksijen ihtiyacı olan bebeklerde doğum ağırlığı 500-750 gram arasında olanlarda %67, 1251-1500 gram arasında olanlarda ise %1 kadar daha düşük olduğu saptanmıştır (26).

2.2. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ETYOPATOGENEZİ

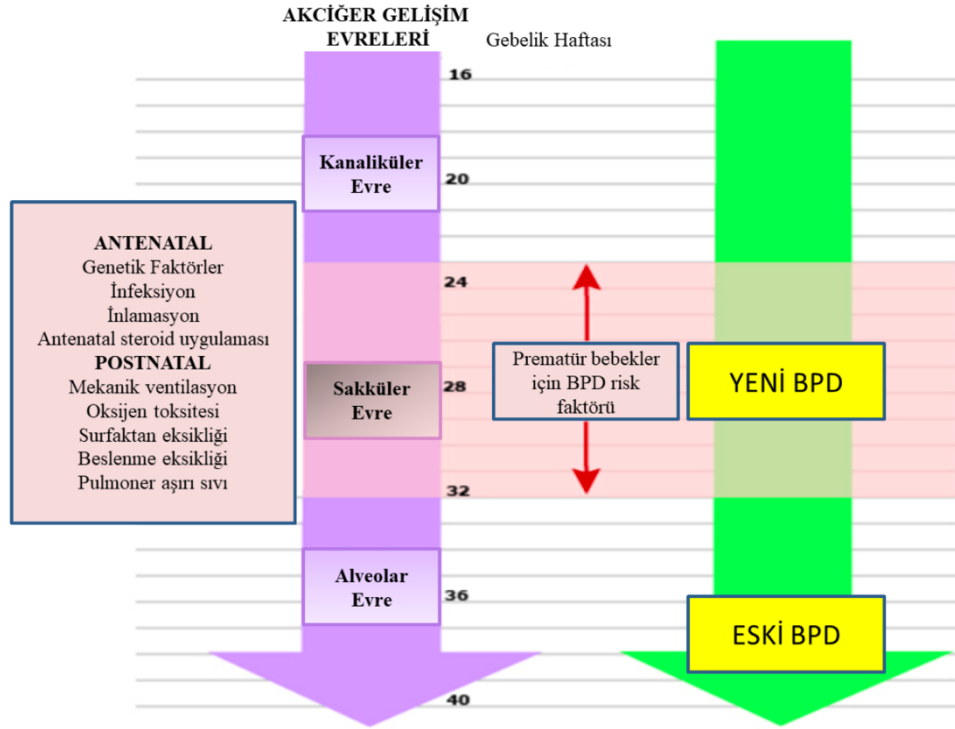
Bronkopulmoner displazinin etyopatogenezi multifaktöriyel bir süreçtir. Son yıllarda, solunum desteği ve hedef oksijen saturasyonunun düşürülmesi gibi neonatoloji alanındaki gelişmeler sayesinde, BPD'nin patogenezinde geleneksel olarak en önemli etkenler olarak kabul edilen barotravma ve oksijen toksisitesi, daha az belirleyici faktörler haline gelmiştir. Bu faktörlerin yerine, prematürite ve inflamasyon gibi iki önemli etken ön plana çıkmıştır (27). Bronkopulmoner displazi gelişimi için risk faktörleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Bronkopulmoner Displazi Gelişimi İçin Risk Faktörleri

BPD RİSK FAKTÖRLERİ
Prematürite/İmmatürite
Mekanik ventilasyon(volütravma/barotravma)
Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon
Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)
Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
Erken sürrenal yetmezlik
Hiperoksi/oksidan stres/yetersiz antioksidan sistem
Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
Havayolu obstrüksiyonları ve segmental atelektaziler
Erkek cinsiyet ve beyaz ırk
Genetik faktörler

2.3. AKCİĞER GELİŞİM EVRELERİ

Akciğerlerin embriyonik gelişimi beş evrede gerçekleşir ve doğumdan sonra bu gelişim devam eder. Doğum ne kadar erken gerçekleşirse, akciğerlerin fetal gelişimi o kadar geride kalır.



Şekil 1. Akciğerlerin Embriyolojik Gelişim Evreleri (28)

Akciğer gelişiminin sakküler evresinde antenatal akciğer hasarına maruz kalma, pulmoner gelişimde durma veya gecikme "yeni" BPD, postnatal yapısal pulmoner hasar "eski" BPD

Embriyonal evre (26. gün-7. Gestasyonel Hafta): Akciğer hava yollarının tomurcuklanması başlar.

Psödoglandüler evre (7-16. Gestasyonel Hafta): Hava yolları, asinoslara kadar bölünüp dallanır. Ancak, respiratuar bronşiyoller ve alveoller henüz gelişmemiştir. Solunum yolu epitelinin ve kıkırdak yapısının farklılaşmaya başladığı bu evrede, asinoslara kadar olan damar yapısının gelişimi tamamlanır.

Kanaliküler evre (16-26. Gestasyonel Hafta): Kübik epitelin gelişimi, tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması ve sürfaktan fosfolipidlerinin depolanmaya başlaması, 20. gestasyonel haftadan itibaren distal pulmoner yapıların gelişimiyle birlikte gerçekleşir.

Sakküler evre (26/28-32/36. Gestasyonel Hafta): Sakküler duvarların interstisiyel boşlukları belirgin şekilde azalır. Sekonder krestler (primitif alveoller) silindirik sakküllere bölünmeye başlar ve sekretuar sürfaktan üretimi başlar.

Alveolar evre (>32-36. Gestasyonel Hafta): Asiner yapının kompleksleşmesi, sekonder alveoler septaların oluşumu gerçekleşir ve alveol sayısı giderek artar.

26-28. gestasyonel haftalarda doğan prematürelerin akciğerleri kanaliküler evrededir. Kanaliküler dönemde ve öncesinde postnatal hipoksi, akciğer morfogenezisini ciddi şekilde bozar; bu nedenle akciğerlerin postnatal gelişimi hatalı onarım mekanizmalarıyla gerçekleşir. Akciğerlerde respiratuar bronşiyoller gelişmez ve alveol sayısı sınırlı kalır.

28. gestasyonel haftadan sonra doğan prematürelerin akciğerleri sakküler dönemdedir. Yenidoğan döneminde yaşanan hipoksi ve inflamasyon, akciğer zedelenmesine ve hatalı onarıma yol açar. Asiner ve alveoler yapının basitleşmesi ile alveolar hipoplaziye benzer bir tablo gelişir ve bu durum, daha hafif bir patoloji ile sonuçlanır.

2.4. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ RİSK FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ

Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi, prenatal, natal ve postnatal döneme ait çeşitli risk faktörleriyle ilişkilidir. Prematüre bebeklerde, PM 36. haftada BPD tanısı alacak ve önemli solunumsal morbiditeler geliştirecek bireyleri önceden tespit edebilmek için önde gelen risk faktörleri ve biyobelirteçlerin belirlenmesi, güncel araştırmalarda önemli bir odak noktasıdır. Bu çabalar, postnatal erken dönemde tedavi gerektiren hasta gruplarının erken teşhisini hedeflemektedir.

Prematürite/İmmatürite: Akciğer gelişimi, embriyonal dönemden başlayarak doğum sonrasında da devam eden beş aşamadan oluşur (29). Embriyonal dönemde Vascular endothelial growth factor (VEGF) damar gelişimini teşvik ederken, Transforming growth factor-beta (TGF- β) akciğer gelişimini baskılar. 26-28. gebelik haftalarında ya da daha erken gestasyonel yaşlarda doğan prematüre bebeklerde doğum sırasındaki hipoksi, kanaliküler dönemdeki akciğer gelişimini ciddi şekilde etkileyebilir. Bu dönemde, hatalı onarım mekanizmaları nedeniyle septasyon tamamlanamaz, bu da alveol sayısında azalmaya ve pulmoner hipoplaziye benzeyen bir tabloya yol açar. Gebeliğin 28. haftası ve sonrasında akciğer gelişimi sakküler faza geçer. Bu dönemde oluşan hasar, alveolar hipoplazi ile karakterize daha hafif bir patolojiye neden olabilir (30).

Mekanik ventilasyon (volu/barotravma): 1980'lerden bu yana yapılan araştırmalar, mekanik ventilasyon sırasında kısa inspirasyon süreleri ve düşük pozitif inspiratuvar basınç kullanımının barotravmayı azalttığını göstermektedir. Ancak, düşük PaCO₂ değerleriyle birlikte yüksek basınç ve tidal volüm uygulamalarının BPD riskini artırdığı da rapor edilmiştir (31, 32). Prematüre bebeklerin immatür yapıya sahip akciğerleri, sürfaktan eksikliği ve sıvı doluluğu nedeniyle hasara açıktır. Doğum odasında nazal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) ve Peak Inspiratory Pressure (PIP) kullanımı, fizyolojik fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve oksijenasyonu destekleyerek barotravma, volütravma ve sürfaktan inaktivasyonunu en aza indirir. Bu, BPD sıklığını düşürmeye yardımcı olabilir (33, 34).

Volütravma, özellikle küçük hava yolları ve alveoller üzerinde barotravmadan daha belirgin hasara yol açar. Hayvan çalışmalarında, volütravmaya bağı olarak mikrovasküler geçirgenliğin artması sonucu akciğer ödemi ve hasar gözlemlenmiştir. Ayrıca, Positive End Expiratory Pressure (PEEP) uygulanmasının bu tür hasarı azalttığı gösterilmiştir (35).

İntrauterin inflamasyon ve prematüre doğum, ventilatör hasarına karşı küçük prematüreleri savunmasız hale getirebilir. Kapiller damarlardaki sızıntı, sürfaktanı inaktive eder, bu da yüzey gerilimini artırarak daha yüksek basınç değerlerine ihtiyaç duyulmasına neden olur. Yüksek inspirasyon basınçları, inflamasyonu tetikleyebilir. Yüksek basınçla ventilasyon uygulanan deney hayvanlarında, akciğer lavajında platelet activating factor (PAF), tromboksan β_2 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar mediatörlerin arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, mekanik ventilasyon uygulanan RDS'li yetişkinlerde düşük tidal volüm kullanımıyla bronkoalveoler lavaj sıvısındaki inflamatuvar sitokin düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (36).

Hiperoksi/oksidan stres: Yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalma, serbest oksijen radikallerinin artışına neden olarak oksidatif strese yol açar. Bu serbest radikaller, hücresel lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve DNA yapısında bozulmalara neden olabilir (37, 38). Prematüre bebeklerde hücre içi antioksidan mekanizmaların yetersiz olması, oksidan strese karşı savunmasızlığı artırır (39). Zamanında doğan bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzim üretimi artarken, prematürelerde bu mekanizma işlevsizdir. Doğum sonrası hiperoksi,

akciğerlerde vasküler gelişimi baskılayarak inflamasyonu tetikler ve fibrozis ile sonuçlanan interstisyel ödem gelişimine neden olur (40).

Antenatal/postnatal enfeksiyon/inflamasyon: Enfeksiyon ve inflamasyonun BPD gelişiminde temel bir rol oynadığı bilinmektedir. Ureaplasma ve Mycoplasma türleri gibi ajanlar antenatal ve postnatal enfeksiyonlarda sıklıkla suçlanmaktadır. Enfeksiyon sırasında artan sitokin salınımı, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile birleşerek inflamatuvar yanıtı şiddetlendirir (41). Bu süreç, anormal yara iyileşmesi ve fibrozis ile sonuçlanır (42). Yüksek elastaz düzeyleri vasküler gelişimi olumsuz etkiler (43). Hasarlanan akciğer dokusunda VEGF salgılanımı da bozarak vasküler gelişimi bozar (44). Van Marter ve arkadaşları, koryoamniyonite maruz kalan prematüre bebeklerde BPD sıklığının, 7 gün ve daha uzun süre mekanik ventilatör desteği ve/veya postnatal sepsis atakları ile arttığını göstermişlerdir (45).

Antenatal matürasyon faktörleri: Antenatal steroid uygulaması ve antenatal inflamasyon/enfeksiyon varlığı, erken akciğer maturasyonunu sağlamakta, RDS gelişimini önlemekte önemli rol oynasa da, aynı zamanda BPD gelişimine sebep olabilmektedir (46). Yapılan çalışmalarda antenatal glukokortikoid uygulamalarının RDS sıklığının %50 azaldığı fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma sağlamadığı bildirilmiştir (47). Fetüsün inflamasyon veya enfeksiyona maruz kaldığı durumlarda, amniotik sıvıda interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeylerinin arttığı gözlemlenir. Bu sitokinlerin artışı, fetüste erken dönemde histolojik olarak normal olmayan akciğer matürasyonuna neden olabilir. Mekanik ventilasyon, sepsis, oksijen tedavisi gibi ek faktörlerin de bu duruma eklenmesi BPD oluşumuna katkı sunmaktadır.

Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi): Doğum sonrası aşırı sıvı yüklenmesi, pulmoner ödem ve düşük kompliyansla sonuçlanarak BPD gelişim riskini artırır. Patent duktus arteriyozus varlığı, pulmoner kan akışını artırarak bu durumu daha da kötüleştirebilir. Çeşitli çalışmalar, PDA'nın erken kapanmasının BPD riskini azalttığını göstermektedir (48). Kısıtlı sıvı desteğinin azalmış BPD riskiyle ilişkili olduğu da bilinmektedir (49).

Patent duktus arteriyozus, doğum sonrası pulmoner kan akımını artırarak pulmoner ödemle sonuçlanabilir. Bu, akciğerlerin kompliyansını düşürür ve hava yolu direncini artırır, bu da solunum desteği gereksinimini artırır. Patent duktus

arteriyozusun erken dönemde spontan kapanması, pulmoner kan akımını normalleştirerek pulmoner ödemi azaltabilir ve akciğer gelişimini destekleyebilir. Çeşitli çalışmalar, PDA'nın erken kapanmasının BPD sıklığı ve şiddetini azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, PDA'nın yönetimi ve erken kapanmasının BPD riskini düşürmeye yardımcı olabileceği vurgulanmaktadır.(50).

Genetik: Ailede astım öyküsü varlığı ve Human Leukocyte antigensseries A2 (HLA-A2) BPD gelişimi veya şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (51, 52). Ayrıca Sürfaktan protein A ve B genleri intron 4 bölgesindeki polimorfizm ile sürfaktan protein C geni dominant mutasyonları BPD ile ilişkili bulunmuştur (53). Angiotensin Converting Enzyme (ACE) geninde saptanan mutasyonların, BPD sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (54).

Diğer nedenler: Akciğerlerin hacminin gestasyonel haftaya göre beklenenden küçük olması ve annenin gebelik dönemi boyunca sigara kullanması, BPD gelişimi açısından risk arttırıcı faktörler arasında yer almaktadır (55). Reaktif hava yolu, beslenme yetersizlikleri, erken dönemde gelişen adrenal yetmezlik, düşük doğum ağırlığı, ağır RDS ve erkek cinsiyet, BPD için bildirilen diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır (56).

2.5. TEDAVİ VE ÖNLEM

Bronkopulmoner displazi bir çok faktörün etkileşimiyle meydana gelmektedir (3). Erken doğumların önlenmesi ne yazık ki ülkemiz koşullarında çok zor görünmektedir (57, 58).

Aşırı düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası erken olan prematürlerde, BPD ye neden olan akciğer hasarının daha doğar doğmaz doğum salonunda uygulanan ilk pozitif basınçlı ventilasyon ve oda havası yüksek oksijen konsantrasyonuna bağlı olduğu görülmektedir.

Prematürlerin akciğer yapısı oldukça immatür ve sürfaktan sentezinden yoksundur. Doğum salonunda müdahale edilirken spontan solunum yapabilen prematürlere, %21-30 O₂ konsantrasyonu ve 5-8 cmH₂O PEEP ile erken nazal CPAP uygulanması küçük prematüreler için hayat kurtarıcı olduğu bilinmektedir. Bu yaklaşım sayesinde, akciğer alveollerinin açık açılması sağlanır, böylece daha az solunum desteği gerekir ve BPD gelişmesi önlenmiş olur. (59, 60). Böylece prematür akciğer dokusunda oksijenasyon ve fizyolojik bir fonksiyonel rezidüel kapasite imkanı

sağlanırken BPD'ye neden olan mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sürfaktan ihtiyacının en minimuma indirgenmesi beklenmektedir.

2.5.1. Önlem ve Destek

2.5.1.1. Oksijen tedavisi

Alveollerdeki gaz alışverişinin invaziv ve noninvaziv solunum desteği olmadan sağlanabilmesi BPD meydana gelişini önleyen en önemli basamaktır. Oksijen satürasyonu istenilen aralıkta tutulurken mümkün oldukça noninvaziv solunum desteği yöntemleri uygulanmalıdır ve bu durum prematür bebeklerin akciğer doku zedelenmesini en az seviyede tutabilmek için oldukça önemli görünmektedir.

Prematür bebeklerde doğum sonrası en sık uygulanan noninvaziv yöntemler nazal CPAP ve nasal intermittend positive pressure ventilation (NIPPV)'dir. Son zamanlarda yoğun bakım ünitelerinde nazal CPAP'in küçük prematürelerin burun yapısına zarar vermesi nedeniyle buna daha az neden olan heated humidified high flow nasal cannula (HHHFNC) kullanımı yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Ancak yapılan bir çalışmada, HHHFNC uygulanan prematür bebeklerin nazal CPAP uygulanan prematür bebeklere göre hastane yatışının uzadığı ve BPD ile beraber mortalite oranını arttırdığı görülmüştür. Nazal CPAP, HHHFNC'e göre daha stabil solunum desteği sunarken, HHHFNC'nin bunu yeterince sağlayamadığını ve solunum destek ihtiyacını daha çok artırabileceği öne sürülmüştür (61). Bu nedenle prematür bebeklerde HHHFNC primer solunum desteği olması uygun görünmemektedir (48).

Doğum salonu canlandırmasında spontan solunum olan prematür bebeklere, oksijen blendırları kullanılarak %21-30 arasında O₂ konsantrasyonu ile başlanması ve T-parçalı kullanılarak 5-8 cmH₂O PEEP ile erken nazal CPAP yapılması önerilmektedir (59, 60). Nasal intermittend positive pressure ventilation ise, PEEP'in üzerine ölçülebilen ve ayarlanabilen bir hız ile PIP eklenerek oluşan noninvaziv bir solunum desteğidir.

Randomize kontrollü çalışmalar ve bunların metaanalizlerinden çıkan sonuçlar BPD riskini azaltmada ve bebeklerde akciğer hasarını en aza indirmede nazal CPAP kullanımını önermektedir (59). Yalnızca nazal CPAP kullanımı bile, sürfaktan verilerek veya verilmeksizin uygulanan invaziv mekanik ventilasyon (MV) desteği ile kıyaslandığında, BPD ve BPD/mortalite sıklığında azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca nazal CPAP kullanımı MV kullanımı ve sürfaktan ihtiyacını da azaltmaktadır (60).

Noninvaziv solunum destek yöntemlerinin değerlendirildiği bir metaanalize göre Less Invasive Surfactant Administration (LISA) girişimsel olmayan solunum desteği metodları arasında, BPD gelişimini engellemede en başarılı bulunan yöntemdir. Less Invasive Surfactant Administration solunum CPAP ile devam ederken bir kateter aracılığıyla akciğerlere sürfaktan verilme yöntemidir (6, 9).

Nasal intermittend positive pressure ventilation uygulamasının BPD gelişimini ve BPD’de ölüm oranlarını diğer bir noninvaziv yöntem olan nazal CPAP e göre daha fazla azalttığı 2016’da yapılan bir derlemede gösterilmiştir. Fakat yine aynı yıl yapılan bir Cochrane meta-analizinde bu sonuca ulaşılamamış, NIPPV'nin nazal CPAP'a üstünlüğü bulunamamıştır. Öte yandan bu çalışmada NIPPV'in, RDS gelişen bebeklerde entübasyon ve ventilatör kullanım oranlarını bariz azalttığı belirtilmiştir. Bu sonuç bize NIPPV'nin erken ve daha az girişimsel olarak entübasyon ihtiyacını ve girişimsel solunum desteği komorbiditelerini azalttığını, fakat BPD'ye gidişin önlenmesinde etkisinin kısıtlı olduğunu ifade etmektedir. (62).

Prematüre bebeklerde BPD gelişim riskini en aza indirmek için noninvaziv solunum desteği yöntemleri invaziv solunum desteği yöntemlerine tercih edilmelidir. Ancak prematüre bebeklerde spontan solunum yetersiz olduğu durumlarda entübasyon gereklidir. Konvansiyonel mekanik ventilasyon yaparken alveollerin küçük hacimde kalması veya aşırı gerilmesi akciğer zedelenmesine neden olmaktadır. Son zamanlarda tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon teknikleri daha uygun görülmeye başlanmıştır. 2017 Cochrane meta-analizine göre, tidal hacim hedefli ventilasyon modlarının basınç kontrollü ventilasyon modlarına göre BPD'yi ve diğer solunumsal morbiditeleri azalttığını ortaya koymuştur (63).

Yapılan kontrollü randomize çalışmalarda konvansiyonel mekanik ventilasyon yöntemleri ile high frequency oscillatory ventilation (HFOV) kıyaslandığında, BPD gelişimine etkilerine dair sonuçlar birbirini desteklememektedir. Sonuçlar arasındaki farklılık, hastaların seçimi, kullanılan cihazların çeşitliliği ve pratikte kullanılan mekanik ventilatör parametrelerinin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak, yayınlanan bir Cochrane meta-analizine göre solunum yetmezliği gelişen prematüre bebeklerde HFOV'nin konvansiyonel ventilasyona karşılaştırıldığında BPD riskini çok az da olsa azalttığını göstermektedir (64). Mekanik ventilatör parametrelerinin yüksek ayarlanması alveollerde aşırı gerilime neden olarak alveol

hasarına neden olmaktadır ve hasarın engellenmesi için karbondioksit düzeyinde ki hafif yüksekliklere izin verilmesi uzun zamandır kabul edilen bir görüş olmuştur. Fakat, 2015 yılında yapılan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada, prematüre bebeklerde permisif hiperkarbinin BPD riskini önlemediği gösterilmiştir (65). Bu çalışmadan da yola çıkarak pCO₂ düzeyi 45-60 mmHg aralığında tutulması hedeflenmeli hem hipokarbiden hem de hiperkarbiden uzak durulmalıdır.

İnvaziv solunum desteğine alınan prematüre bebekler tolere ettikleri en erken dönemde ekstübasyon şansı verilmelidir. Ventilatörden ayırma adımlarının uygulanması ve yönetilmesi, bebeklerin entübe kalma süresinin azalmasına destek sağlamalıdır. Öte yandan noninvaziv solunum desteği yöntemleri hastanın ekstübe kalma şansını arttırmaktadır. Bu yöntemler prematüre bebeklerin solunum destek ihtiyacını azaltır, böylece BPD gelişme riskinide azaltmış oluruz (82). TOLSURF çalışmasına göre, 28 hafta ve altında doğan prematüre bebeklere, doğumdan sonraki 7-14. günler arasında mekanik ventilasyon desteğiyle birlikte inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi veriliyorsa, 1-3 gün aralıklı toplamda beş doz sürfaktan uygulamasının, postmenstrüel 36-40. haftalar arasında BPD gelişim riskini önlediği gösterilememiştir (66). Türk Neonatoloji Derneği' 2018 de yayınlanan, **Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi (2018)**'nde önerildiği şekilde erken kurtarıcı sürfaktan tedavisi ve tanımlanan endikasyonlarla uygulanabilen tekrar dozları haricinde, YYBÜ'nde yatışı boyunca yinelenen sürfaktan tedavisini önermemektedir.

Oksidatif hasarın akciğer hasarını artırabileceği öngörüsüyle %85-89 aralığında tutulan oksijen saturasyonu hedefleri ile %90-95 aralığındaki oksijen saturasyonu hedeflerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, düşük hedef oksijen saturasyon grubunda BPD ve prematüre retinopatisi (ROP) sıklığında bir azalma olmamasına karşın, mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67). Ek oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde, hedef oksijen saturasyonunun %90-94 arasında tutulması, bu hedef aralığında kalabilmek için ise monitör alarm limitlerinin %89-95 olarak ayarlanması önerilir. Bu yaklaşım, oksijenin aşırı verilmesinin önlenmesine ve oksidatif hasarın azaltılmasına yardımcı olabilir (48).

2.5.1.2. Beslenme ve sıvı yönetimi

Hemodinamik olarak anlamlı PDA, soldan sağa şant yaparken akciğer kanlanmasını ve ödemi artırsa neden olabilir, bu da akciğer hasarına yol açarak MV gereksinimini artırabilir. Türk Neonatoloji Derneği'nin yayınladığı, Prematüre Bebekte PDA'ya Yaklaşım Rehberi (2016)'ne göre, gebelik haftası <28 hafta olan ADDA'lı prematüre bebeklerde, PDA'nın postnatal ilk 72 saat içinde ekokardiyografi ile taranması ve hemodinamik olarak anlamlı PDA tespit edildiğinde nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlarla tedavi edilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım sayesinde PDA'nın olumsuz etkilerini azaltmak ve solunum desteği ihtiyacını en aza indirmek hedeflenmektedir.

Patent duktus arteriozus ile BPD arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda sonuçlar tutarsızdır. Bazı çalışmalar, hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın akciğer kanlanmasını artırarak pulmoner ödem ve hava yolu hasarına yol açabileceğini, bu durumun da BPD gelişimini arttırabileceğini öne sürerken; diğer çalışmalarda, PDA'nın erken tedavi edilmesiyle BPD'nin insidansında belirgin bir fark gözlenmediği bildirilmiştir (48). Bronkopulmoner displazi gelişiminde düşük gestasyon haftası, doğum ağırlığı, enflamasyon, hiperoksi, volüt travma, ciddi RDS, hava kaçakları, PDA, yetersiz beslenme gibi faktörlerin yanı sıra, doğum sonrası ilk haftalarda yüksek sıvı ve sodyum alımının da hastalığın sıklığını ve şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir. Özellikle doğumdan sonraki ilk 10 gün içinde uygun tartı kaybına izin vermeyen aşırı sıvı uygulaması, diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında dahi BPD riskini arttırmaktadır. Ancak, bu durumu göz önünde bulundururken, uzun süreli sıvı kısıtlamasının bebeklerin beslenme gereksinimlerini karşılamada yetersiz kalacağı ve prognozlarını olumsuz yönde etkileyebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, sıklıkla kullanılan diüretiklerin sodyum kaybına yol açarak büyümeyi olumsuz etkileyebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu etkiler dikkate alındığında, BPD'nin önlenmesi ve tedavisi sırasında sıvı-elektrolit dengesinin yönetilmesinin temel ilkesi, postnatal ilk günlerde gerekli tartı kaybına izin verilmesi, sonrasında ise büyüme üzerine odaklanarak hacim yüklemesi yapmadan optimum beslenmenin sağlanmasıdır (68).

İmmatür akciğer dokusunun gelişimi, hasarlı akciğer dokusunun iyileşmesi ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesi için yeterli beslenme desteği

sağlanmalıdır. Bu süreçte, prematüre bebeklere mümkünse 120-150 kcal/kg/gün kalori desteği verilmelidir. Günlük 10-30 g tartı alımının sağlanması hedeflenmelidir. Erken dönemde parenteral beslenmeye başlanmalı ve yeterli protein (3-3,5 g/kg), lipid (3-3,5 g/kg) ve karbonhidrat desteği sağlanmalıdır. Bu beslenme stratejileri, bebeklerin büyüme ve gelişmelerini destekleyerek, akciğer gelişimini iyileştirmeyi ve BPD gibi komplikasyonların önlenmesini amaçlar (69). Bununla birlikte BPD'li bebekler için özel bileşim ve süreye sahip bir diyet tanımlanmamıştır (51). Bronkopulmoner displazi riski taşıyan prematüre bebeklerde, pulmoner ödem gelişimini engellemek amacıyla sıvı kısıtlaması gereklidir. Yapılan çalışmalar, yaşamın ilk günlerinde aşırı sıvı alımının BPD riskini artırabileceğini göstermiştir. Ayrıca, sodyum desteğinin başlanabilmesi için ödem gelişimini önlemek adına yeterli diürez başlaması beklenmelidir. Alınan sıvı miktarı, PDA gelişimi ile de ilişkilidir. 150-190 mL/kg/gün'den daha yüksek sıvı hacimlerinin verilmesi, akciğer ödeme ve PDA'ya bağlı konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. National Institute of Child Health and Human Development verilerinden elde edilen bir analiz, yüksek volümdaki sıvı uygulamaları ve hayatın ilk 10 gününde fiziksel ağırlık kaybının az olmasının BPD ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, sıvı yönetiminin dikkatle yapılması ve postnatal ilk günlerde uygun tartı kaybına izin verilmesi, BPD riskini azaltmaya yardımcı olabilir. (49).

2.5.1.3. Pulmoner hipertansiyon yönetimi

Prematüre bebeklerde pulmoner hipertansiyon (PH), BPD gelişimine %20-25 oranında eşlik etmektedir. Pulmoner hipertansiyon varlığı, gelişmekte olan BPD'nin şiddeti ile doğrudan ilişkilidir ve genellikle olumsuz prognozla bağlantılıdır. 2016 yılında Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Hastalıklar Ağı (European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network) ve 2017'de Amerikan Pediatrik Pulmoner Hipertansiyon Ağı (American Pediatric Pulmonary Hypertension Network), BPD riski taşıyan ve BPD'li prematüre bebeklerde PH yönetimiyle ilgili uyumlu iki uluslararası rehber yayımlamıştır. Bu rehberler, pulmoner hipertansiyonun erken teşhisini, tedavi stratejilerini ve BPD'nin yönetimine yönelik önerileri içermektedir. PH'nin yönetimi, BPD'nin seyrini iyileştirmek ve uzun dönem prognozunu optimize etmek için kritik öneme sahiptir (70, 71). Bu rehberde, PH gelişmiş BPD hastalarında ekokardiyografi kullanımının erken tanı ve tedavi için kritik önemde olduğu vurgulanmaktadır.

Özellikle, PDA durumunun erken tanısı ve tedavisi, PH'un yönetiminde önemli bir yer tutmaktadır. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş BPD'li bebeklerde, oksijen desteğinin %92-95 aralığında tutulması gerektiği belirtilmiştir, çünkü bu oksijen saturasyonu hedefi, pulmoner vasküler tonusu dengelemeye yardımcı olur ve genel klinik iyileşmeyi destekler.

Ayrıca, akut ataklar sırasında iNO tedavisi başlatılması ve stabilize olduktan sonra kesilmesi önerilmektedir. İn hale nitrik oksitin, akciğerlerdeki pulmoner vasküler direnci düşürerek iyileşmeye yardımcı olduğu bilinmektedir. Klinik iyileşmeyi hızlandırmak için ayrıca sildenafil tedavisinin başlatılması önerilmektedir. Sildenafil, pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkili bir tedavi seçeneği sunar ve bu bebeklerde akciğer fonksiyonlarını iyileştirebilir.

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan diğer ajanlar arasında **bosentan** (oral), **iloprost** (inhale), **milrinon** (IV), **epoprostenol** (IV) ve **treprostinil** (IV veya SC) bulunmaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin kullanımı, özellikle solunum ve kalp sağlığını iyileştirmeye yönelik olarak klinik pratiğe yön vermektedir.

Bu tedavi seçenekleri, prematüre bebeklerde gelişebilecek PH'un yönetilmesine yönelik, daha iyi prognozlar ve uzun dönem sağkalım oranları sağlamak amacıyla kullanılır. Bu süreçte, tedaviye erken başlanması ve sıkı bir klinik izlem yapılması gereklidir (71).

2.5.2. İlaç Tedavileri

2.5.2.1. Metilksantinler (Kafein)

Metilksantinler, prematüre apnesinin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlar arasında yer alır (8). Kafeinin, prematüre apnesinin tedavisinde kullanılmaya başlandığı ilk dönemde, prematüre bebeklerde BPD ve tedaviye gereksinim duyulan PDA sıklığını azalttığı ve bu bebeklerde 18. aydaki sağkalımı artırdığı gözlenmiştir. Aynı hasta grubunda, beş yaş izleminde kafeinin bu olumlu etkisi kayboldu da, küçük prematürelerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır (72). 1250 gram altı doğan ve gebelik haftası 28'den küçük olan, BPD riski taşıyan prematüre bebeklere, yaşamın ilk gününde 20 mg/kg yükleme dozu ile başlanarak, PM 36. haftaya kadar 5-10 mg/kg/gün kafein sitrat kullanımı önerilmektedir (48).

2.5.2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler BPD adayı ve BPD tanılı hastalarda parenteral veya enteral yoldan sistemik; inhalasyonla lokal olarak uygulanmakla birlikte ortak kullanım rehberi bulunmayan bir ilaçtır. Mekanik ventilatörden ağır akciğer hasarı nedeniyle ayrılamayan prematüre bebeklerin ekstübasyonunda kullanılan en etkili ilaçtır.

Hangi yolla uygulanırsa uygulansın, kullanım kararı verilirken etkinlik ve yan etkileri her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (48).

a) Sistemik Steroid Tedavisi

Yaşamın ilk yedi gününde sistemik deksametazon kullanımıyla ilgili ve hidrokortizon kullanımıyla ilgili çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde erken sistemik deksametazon tedavisinin ekstübasyonu kolaylaştırmakla birlikte MV'de kalış süresini kısaltmakta ve BPD sıklığını azalttığı gözlenmiştir (73). Erken dönemdeki yan etkilerinin başında gelen gastrointestinal perforasyon ve geç dönem yan etkilerinin başında gelen serebral palsy nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (74).

Geç sistemik kortikosteroid tedavisinin uygulandığı kontrollü randomize çalışmalarda deksametazon kullanılmıştır. Geç sistemik deksametazon kullanımı, prematürelde 36. haftada görülen BPD, BPD/mortalite sıklığını ve PDA tedavi gereksinimini azaltmaktadır. Ancak, bu tedavi hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomiopati gibi yan etkilere neden olabilmektedir (75). Nörogelişimsel yan etkileri erken dönem steroid tedavisindeki kadar olumsuz değildir (74). Geç sistemik steroid tedavisinin ne zaman başlanacağına, uygulanacak kümülatif doza ve toplamda kullanım süresine dair net çalışma henüz yoktur (76).

Geç sistemik deksametazon tedavisi en az 2 haftadır %40 üzeri FiO₂ ile ventilatöre bağımlı, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve ağır BPD adayları olan prematüre bebeklere yan etkileri de göz önünde bulundurularak PDA, intraventriküler kanama (İVK) ve sepsis gibi durumlar da ekarte edildikten sonra ekstübasyon için mümkün olan en düşük kümülatif dozda ve sürede verilebilir. Tedaviyi takiben ilk 72 saat içinde ekstübasyon tolere etmediyse deksametazon tedavisinin kesilmesi önerilir (48).

b) İnhalasyon Kortikosteroid Tedavisi

Bassler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebelik yaşı 23-27 hafta olan 863 prematüre bebek üzerinde, yaşamın ilk 14 günü boyunca 2x400 mikrogram ve 14.

günden PM 32. haftaya kadar 2x200 mikrogram dozunda inhaler budesonid tedavisi uygulanmıştır. Bu tedavi, BPD ve BPD/mortaliteyi anlamlı derecede azaltmıştır. Özellikle hastaların üçte biri entübe edilmeden, noninvaziv solunum desteği aldığı durumda, BPD ve BPD'ye bağlı mortalite oranlarındaki azalma daha da belirgin olmuştur. Komplikasyonlar açısından ise çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları halen izlenmektedir (77, 78). Geç dönemde uygulanan inhaler kortikosteroid tedavisinin, BPD ve BPD'ye bağlı mortalite üzerinde olumlu bir etkisi saptanmadığı için bu tedavi yöntemi önerilmemektedir. Bu nedenle, geç dönem tedavi yaklaşımlarında inhaler kortikosteroidlerin rutin kullanımı, BPD'nin sıklığını ya da mortalitesini azaltmada etkili bulunmamıştır (48).

2.5.2.3. Vitamin A

Vitamin A, güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra, normal akciğer büyümesi, rejenerasyonu ve solunum yolu epitelinin bütünlüğünün sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Prematüre bebeklerde vitamin A depoları ve retinol-bağlayıcı protein (RBP) düzeyleri genellikle düşüktür, bu da BPD gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur. Prematüre bebeklerde rutin dozların üzerinde vitamin A verilmesinin BPD ve diğer mortalite sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen birçok kontrollü randomize çalışmada yer almıştır. Son Cochrane meta-analizinde, vitamin A uygulamasının erken veya geç yan etkiler oluşturmada BPD'yi bir miktarda olsa azalttığı bulunmuştur. Bu bulgular, vitamin A'nın prematüre bebeklerde BPD riskini azaltma potansiyeli olduğunu fakat daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiğini de ortaya koymaktadır (7).

Vitamin A'nın intramüsküler uygulaması zor olmasına rağmen, oral kullanımı zayıf emilim ve düşük RBP düzeyleri nedeniyle genellikle önerilmemektedir. Prematüre bebeklerde uygun vitamin A seviyelerinin sağlanabilmesi için, enteral kullanımın etkinliği ve güvenliği üzerine araştırmalar devam etmektedir. Bu alandaki çalışmalar, vitamin A'nın enteral yoldan verilmesinin prematüre bebeklerde BPD riskini azaltma potansiyelini değerlendirirken, aynı zamanda olası yan etkilerin de izlenmesini hedeflemektedir (79). Vitamin A'nın doğum ağırlığı <1000 g olan prematüre bebeklerde, doğum sonrası ilk dört hafta boyunca haftada üç gün 5000 IU dozda intramüsküler yolla uygulanması önerilmektedir. Bu tedavi, vitamin A

eksikliğini gidermeyi ve prematüre bebeklerde BPD gelişimini azaltmayı amaçlamaktadır. Ancak, intramüsküler uygulamanın zorlukları ve potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurularak, tedavi sürecinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önemlidir (48).

2.5.2.4. İn hale nitrik oksit (iNO)

Alveoler ve vasküler gelişimde rol oynayan iNO, eksikliğinde BPD'ye neden olabilir. Bronkopulmoner displazinin önlenmesinde iNO kullanımıyla ilgili birçok çalışma olmakla birlikte sonuçlar birbiriyle tutarsızdır. Cochrane sistematik derlemesinde BPD'yi önlemede iNO tedavisinin yerinin olmadığını göstermektedir (80). Amerikan Pediatri Akademisi'nin prematürelerde iNO tedavisiyle ilgili birden fazla merkezin incelendiği bir çalışmada, postnatal ikinci haftada yüksek doz (>20 ppm) iNO kullanımının BPD oranında bir miktarda olsa azalma sağladığı bildirilmiştir. Ancak, bu sonuçların diğer çalışmalarla daha fazla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Yüksek doz iNO'nun BPD gelişimi üzerindeki etkileri hala tartışmalı olup, tedavi protokollerinin daha geniş çaplı ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmesi önemlidir. (81). Bronkopulmoner displazi ile ilişkili kanıtlanmış PH tedavisi dışında, BPD'yi önlemek için rutin iNO kullanımı önerilmemektedir (48).

2.5.2.5. Antioksidanlar

Prematüre bebeklerde, antioksidan etkili ilaçlar olan süperoksit dismutaz, N-asetilsistein, vitamin E ve vitamin C gibi maddeler, BPD gelişimini önlemede etkili bulunmamıştır. Yapılan klinik çalışmalar, bu ilaçların BPD'nin önlenmesi üzerindeki etkilerini kanıtlanamamıştır. Bu nedenle, BPD gelişimini engellemeye yönelik rutin kullanımları önerilmemektedir.

2.5.2.6. Diüretikler, bronkodilatörler, anti-reflü ilaçları

Yaygın olarak kullanılan diüretikler, bronkodilatörler ve antireflü ilaçları, yalnızca semptomatik endikasyonlar doğrultusunda kullanılmalıdır. Bu ilaçların, BPD riski taşıyan prematüre bebeklerde rutin olarak kullanılmasının, çoğu zaman potansiyel olarak zararlı olduğu ve BPD'yi önlemede etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu ilaçların yan etkileri, özellikle prematüre bebeklerin solunum sistemi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabileceğinden, yalnızca gerektiğinde ve dikkatle kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle, BPD'yi önlemeye yönelik olarak bu ilaçların rutin kullanımı genellikle önerilmemektedir (48, 82).

2.5.2.7. Mukolitikler

İntratrakeal veya nebülize dornase- α kullanımının BPD'de görülen mukus tıkaçlarını engellediği görülmüştür (83).

2.5.2.8. Gelecek için umut veren tedaviler

2.5.2.8.1. İnositol

İnositol, sürfaktan sentezi ve sekresyonunu artırarak pulmoner fonksiyonları iyileştiren önemli bir fosfolipiddir. Tip 2 pnömositlerinde bulunan fosfatidilinositolün üretimi, hücre dışı inositol konsantrasyonuna bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, inositol desteğinin sürfaktan olgunlaşmasını artırdığı ve bu mekanizmayla pulmoner gelişimi desteklediği gösterilmiştir. Özellikle prematüre bebeklerde, bu destek, akciğerlerdeki sürfaktan üretimini iyileştirerek solunum fonksiyonlarını güçlendirebilir (84). Bir faz 3 çalışmasında, inositolün 10 hafta boyunca intravenöz veya enteral olarak, 80 mg/kg/gün dozunda verilmesinin, herhangi bir yan etki gelişmeden, serumda yeterli düzeye ulaştığı gösterilmiştir (85). 2015 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde, beşi hâlâ devam eden randomize kontrollü klinik çalışmalara atıfta bulunularak, inositolün BPD dahil olmak üzere birçok erken dönem neonatal morbidite sıklığını azalttığı ve bu nedenle umut verici bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (86).

2.5.2.8.2. Clara hücre proteini

Clara hücre proteini, immünomodülatör ve antiinflamatuvar özellikleri olan, solunum yolu kirpiksiz epitelleri tarafından salgılanan bir protein molekülüdür. Birçok hayvan çalışması ve küçük bir pilot çalışmayla olumlu etkileri gösterilmiş olsa da, etkinlik ve güvenilirliğini doğrulamak için büyük bir randomize kontrollü klinik çalışma halen devam etmektedir (87).

2.5.2.8.3. Kök hücre tedavisi

Uygulama zamanı, dozu ve yolu ile ilgili pek çok konu tartışmalı olsa da, kök hücreler gelecekte BPD için potansiyel bir koruma ve tedavi aracı olarak önemli bir yer tutabilir gibi görünmektedir (88). Bronkopulmoner displazinin önlenmesinde kök hücre tedavisinin olumlu etkilerine dair Faz 1 klinik çalışmaları ve 10 yıldan fazla süredir devam eden prelinik çalışmalar bulunmaktadır. Bu araştırmalar, kök hücre tedavisinin BPD'nin gelişimini engelleme ve tedavi etme potansiyelini gösteren umut verici bulgular sunmaktadır (89, 90, 91).

2.5.2.8.4. Budesonidin sürfaktana adsorbe ettirilerek intratrakeal uygulanması

Budesonidin BPD tedavisinde kullanımıyla ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte RDS tanısı almış %50 üzerinde FiO_2 gereksinimi olan 265 ÇDDA prematürede, İlk 4 saat içinde, 100 mg/kg dozunda sürfaktana adsorbe edilmiş 0,25 mg/kg dozunda budesonidin, FiO_2 gereksinimi $< \%30$ olana dek 8 saat aralıklarla intratrakeal uygulanmasına ilişkin bir randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır (92). Bu çalışmanın sonuçları olumlu olsa da uzun dönemdeki yan etkileri henüz yayınlanmamıştır ve bu konuda öneri getirmek için yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır.

2.5.2.9. Evde bakım ve immünizasyon

Prematüre bebeklerin ailelerine hastanede günlük bakım için eğitim verilmelidir. Bebeğe bakım verecek en az iki kişi eğitim almalı, taburculuk öncesi aileye basit canlandırma teknikleri öğretilmelidir. Evde oksijen tedavisi almaya devam edecek bebek, oksijen saturasyonunu $\%92$ 'nin üzerinde tutabiliyorsa, yavaş yavaş oksijenden kesme denenebilir. Ev oksijen tedavisi kesildikten sonra, bebeğin oksijen saturasyonu en az 4 hafta boyunca takip edilmelidir. Bir yaş altı çocukların yaklaşık yarısı respiratuar sinsityal virüs (RSV) ile enfekte olur ve kalıcı bağışıklık oluşturmadığı için tekrarlayan enfeksiyonlar sıkça görülür. Prematüreler ve BPD'li bebekler için ciddi morbidite ve mortalite riski oluşturur. Respiratuar sinsityal virüse karşı özgül bir tedavi yoktur; ancak şiddetli enfeksiyonun kontrol altına alınması için poliklonal RSV intravenöz immunglobulin (RSV-IVIg [Respi-Gam]) ve monoklonal antikorlar (palivizumab) kullanılmaktadır ve kriterleri karşılayan bebekler profilaksiye alınmalıdır. Prematüre bebeklerle aynı evde yaşayan ve yaşı 6 aydan büyük tüm bireylere de pandemik influenza ve asellüler boğmaca aşısı sonbahar mevsiminde başlanarak her yıl uygulanmalıdır (93).

3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında 32 gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altında doğan tüm prematüre bebekler için geriye dönük veri tabanı incelemesi yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan 06.04.2022 tarihinde 2011-KAEK-25 2022/04-38 protokol kodu ile onay alınmıştır.

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi doğum salonu ve sezaryen ameliyathanesinde doğan ve YYBÜ'de 1 Ocak 2018-31 Aralık 2021 tarihleri arasında 32. gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altında doğan, uygun kriterleri karşılayan 363 bebek dahil edildi. Bu hastalardan 32. Gestasyon hafta altında ve/veya 1500 gram altında doğan fakat; majör konjenital malformasyonları olanlar, doğuştan kalp hastalığı bulunanlar, kromozomal bozukluğu genetik olarak belirlenen dismorfik bebekler, eksik klinik ve laboratuvar verilerine sahip olanlar, hematolojik bir hastalık tanısı olan bebekler, ailesinden onay alınamayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Altiva Web veri tabanında bulunan günlük gözlem notu ve epikrizlerden tıbbi verilere ulaşılarak BPD tanısıyla takip edilen çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan yenidoğanlar değerlendirmeye alındı. Demografik veriler (gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet), doğum özellikleri (geç kord klempleme, doğum şekli, 1.-5. dakika apgar skorları, parite, bebek sayısı, koryoamniyonit, erken membran rüptürü (EMR), resüsitasyon yapılma durumu, antenatal steroid (ANS) kullanımı, intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR)), maternal özellikleri (maternal ek hastalık, maternal hipertansiyon , preeklampsi), komorbiditeleri (respiratuar distres sendrom (RDS), geç neonatal sepsis (GNS), patent duktus arteriozus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), pulmoner hipertansiyon(PH), Pulmoner hemoraji, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), apne), klinik özellikleri sürfaktan ihtiyacı, pnömotoraks, kan transfüzyon ihtiyacı, PDA medikal tedavisi, PDA ligasyonu, oksijen tedavisi alma süresi, invaziv/non-invaziv mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, ventilasyonda kalma süreleri, High Frequency Oscillatory Ventilation

(HFOV) ihtiyacı, sepsis atak sayısı, sepsis etkeni, total parenteral n trisy n (TPN) süresi, minimal enteral beslenme başlanma zamanı, TPN başlanma günü, full enteral beslenme ulaşma günü, laboratuvar parametrelerinde ilk hafta lökosit sayısı,nötrofil sayısı,lenfosit sayısı,platelet sayısı, hematokrit değeri, nötrofil lenfosit oranı (NLR), ortalama trombosit hacmi (MPV) ,ortalama trombosit hacminin trombosit sayısına oranı (MPR) , alkalen fosfataz (ALP) değeri, kalsiyum (1. ve 3-4.hafta), fosfor (1. ve 3-4.hafta), YYBÜ yatış süresi ve mortalite durumu kayıt edildi.

Labaratuvar tetkikleri Bursa Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında, biyokimyasal tetkikler Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmıştır.

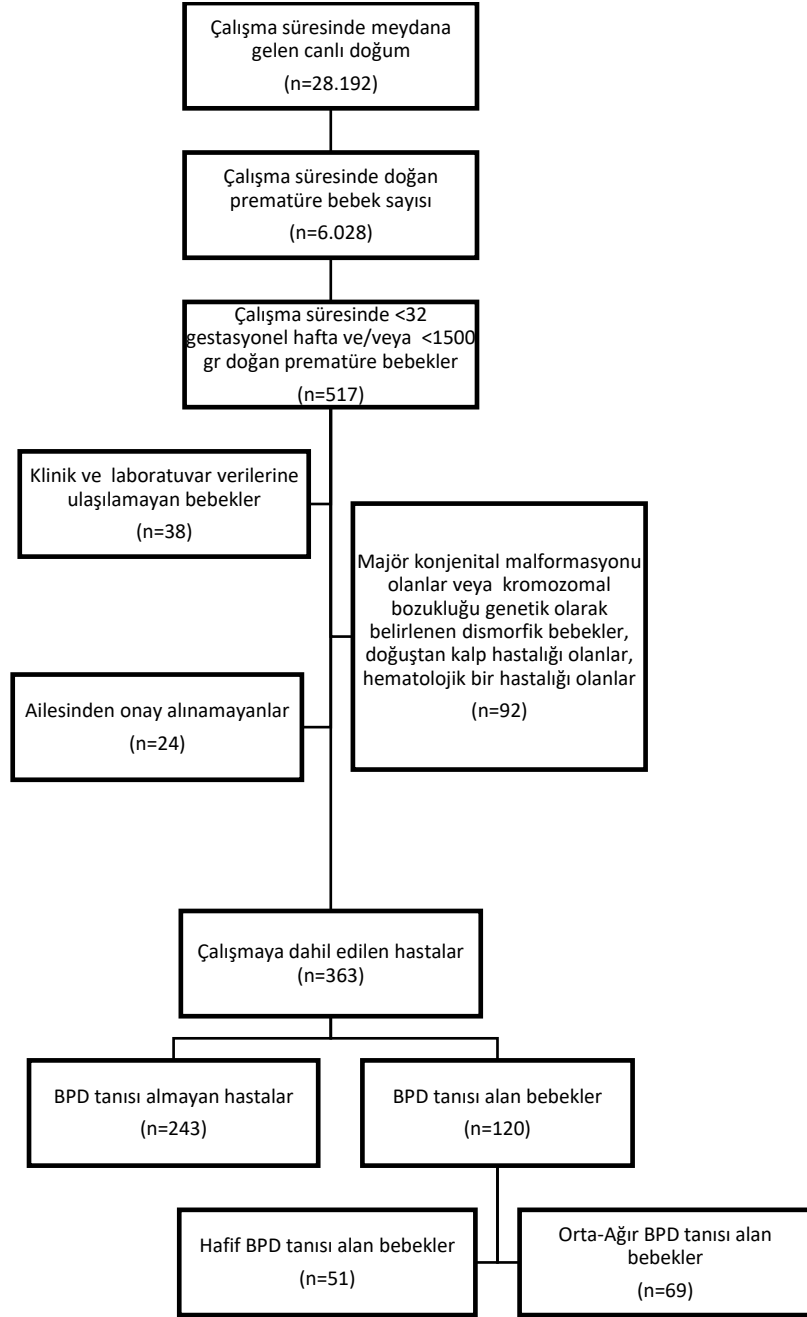
Çalışmaya alınan hastalardan bronkopulmoner displazi (BPD) 2001 National Institute of Child Health and Human Devolopment (NICHD) BPD tanım ve sınıflandırma kriterleri dikkate alınarak, doğumdan sonraki 28. günde veya PM 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı. Bronkopulmoner displazi varlığı hafif ve orta-ağır BPD olarak 2 grupta belirlendi ve ilişkili risk faktörleri ve komplikasyonları değerlendirildi.

Germinal matriks kanaması-IVK (GMK-IVK) tanı zamanı postnatal ilk 3. ve 7. gün olarak belirlendi. Volpe sınıflamasına göre evrelendirme yapıldı. Evre 1 ve 2 düşük evre kanama, evre 3 ve periventriküler hemorajik infarkt (PVHI) ileri evreli kanama olarak belirlendi. Nekrotizan enterokolit tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak konuldu ve hastalar modifiye Bell Kriterlerine göre 3 evreye ayrıldı. Nekrotizan enterokolit varlığı evre 2 ve üzeri olarak kabul edildi. Prematüre retinopatisi, uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı. Evre 3 ve 4 prematüre retinopatisi (ROP), proliferatif retinopati olarak tanımlandı. Sepsis tanısı klinik bulguların yanı sıra; akut faz reaktanlarında yükseklik olan ve kültürde üremesi olan kültürle kanıtlanmış olan vakalara kondu. Respiratuvar distres sendromu tanısı akciğer grafisi ve klinik ile konuldu. Patent duktus arteriyozus ve PH tanısı ekokardiyografi ile  ocuk Kardiyoloji Uzmanı tarafından konuldu. Prematüre osteopenisinin tanısında, kanda ki kalsiyum, fosfor, ALP seviyeleri yanı sıra idrar tübüler fosfor reabsorbsiyonu hesaplanmıştır.

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS V 25.0 (IBM SPSS, Türkiye) istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Verilerin toplanması aşamasının sonlandırılmasını ardından verilerin SPSS Paket Programına girişi yapılmıştır. Temel istatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin kontrolleri yapılmış ve analiz sürecine başlanmıştır. Öncelikle katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin, klinik özelliklerinin ve laboratuvar verilerinin ortaya konulabilmesi için betimleyici istatistiklere yer verilmiştir. Sonrasında katılımcıların demografik özelliklerini, klinik özelliklerini ve laboratuvar verilerine göre karşılaştırmalarını içeren hipotez testlerine yer verilmiştir. Yapılan tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi: Ortalama $\pm$ SS. Fisher Exact (rneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve Ki-kare testi (kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için) kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağımlılık varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda Mann-Whitney U-Test yöntemi kullanıldı. İki sayısal değişkenin birbiri arasındaki korelasyonu hesaplamada, veriler normal dağılıma sahip olmadığı için parametrik olmayan Spearman's Rank Correlation testi kullanıldı. Çok Değişkenli Logistic Regresyon analizi yapılarak etkilerden arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışma 1 Ocak 2018–31 Aralık 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi’nde yürütülmüştür. Çalışma süresince hastanemizin kadın doğum ameliyathanesinde ve doğum salonunda toplam 28.192 canlı doğum, 6.028 prematüre bebek, <32 gestasyonel hafta ve/veya <1500 gram 517 bebek dünyaya gelmiştir. Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 prematüre bebek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %33.1’i (n=120) bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı almıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerin de %57.8’i (n=69) orta-ağır BPD tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı akış şeması Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Akış Şeması

BPD: Bronkopulmoner displazi

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde, doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça BPD daha sık görülmektedir. Apgar 1. dakika ve apgar 5. dakika değerleri düştükçe BPD daha sık ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde doğumda resüsitasyon ihtiyacı olan prematürelere de BPD görülme riski anlamlı düzeyde artmıştır ($p<0.05$). Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan

bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Demografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD		p
		Hafif (n=51)	Orta-ağır(n=69)	
Cinsiyet n(%)				
Kız	109(44.9)	25(49)	37(53.6)	0.4**
Doğum Ağırlığı(gr)	1073(390-1970)	942(450-1540)	888(450-1725)	<0.001*
Doğum Şekli n (%)				
C/S	221(91.7)	45(95.7)	65(92.9)	0.6**
Gestasyonel Hafta (hafta)	28 (21-35)	27(23-32)	27 (22-34)	<0.001*
Geç Kord Klempleme n (%)	53(38.4)	11(45.8)	13(36.1)	0.8**
Apgar 1. Dakika	6 (1-9)	5 (1-9)	5 (0-9)	0.004*
Apgar 5. Dakika	8(2-10)	7(3-10)	7(3-10)	0.005*
Resüsitasyon İhtiyacı n (%)	107(46.9)	16(33.3)	40(58.8)	0.02**
IUGR n (%)	42 (18.8)	6(22.2)	6 (10.9)	0.3**
Anne Yaşı (yıl)	27 (16-44)	28(19-43)	28.5(14-41)	0.7*
Multiparite n (%)	132 (55.2)	41(87.2)	10 (14.3)	0.1**
Çoğul Gebelik n (%)	46 (19)	6(12.8)	20 (17.1)	0.4**
Maternal Hastalık n (%)				
Koryoamnionit	14(5.9)	0(0)	59(86.8)	0.2*
Preeklamps	38(16)	8(15.7)	9(13.2)	
Oligohidroamnios n (%)	44(18.3)	3(5.9)	5 (7.2)	0.07**
EMR n (%)	48(19.7)	8(15.7)	12(17.6)	0.2**
ANS n (%)				0.09**
Yok	120(51.5)	16(39)	43(66.2)	
Eksik	46(19.7)	10(24.4)	10(15.4)	
Tam	67(28.8)	15(36.6)	12(18.5)	

* Independent-Samples Kruskal-Wallis Test, ** Pearson ki-kare testi. (C/S: Sezaryen Doğum, IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği, EMR: Erken Membran Ruptürü, ANS: Antenatal Steroid)

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, apgar 1. dk ve 5. dk skoru BPD tanısı almayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde geç neonatal sepsis (GNS) atak sayısı ve total parenteral nutrisyon (TPN) alma süresi anlamlı

düzeyde BPD olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde respiratuar distres sendrom (RDS), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), sepsis, prematüre retinopatisi (ROP), prematüre osteopenisi ve High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) ihtiyacı daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD Var (n=120)	p
Gestasyonel Hafta (hafta)	28(21-35)	27(22-34)	<0.001*
Doğum Ağırlığı (gr)	1073(370-1970)	912(450-1725)	<0.001*
Apgar 1. dakika	6(1-9)	5(0-9)	0.001*
Apgar 5. dakika	8(2-10)	7(3-10)	0.001*
RDS n (%)	148(61.4)	106(89.1)	<0.001**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	23(9.4)	20(16.8)	0.06**
VİP n (%)	7(2.9)	33(27.5)	<0.001**
PDA Ligasyonu n (%)	1(0.5)	11(11.6)	<0.001**
Sepsis n (%)			
Çok geç	8 (5)	22(24.7)	<0.001***
Erken	7 (4.3)	0(0)	
Geç	45(28)	43(48.3)	
Sepsis etkeni n (%)			
Gram Pozitif	29(58)	26(51)	0.1***
Gram Negatif	15(30)	23(45.1)	
Mantar	6 (12)	2(3.9)	
Evre 3-4 ROP n (%)	1(0.4)	16(13.3)	<0.001**
GNS Atak Sayısı	0.24 (0-4)	0.69 (0-6)	<0.001*
Prematüre Osteopenisi n (%)	5(2.2)	32(27.8)	<0.001**
TPN Alma Süresi (gün)	11(0-83)	20(1-90)	<0.001*
Yüksek Frekanslı Ventilasyon n (%)	39(16)	34(28.6)	0.01**

*Mann Whitney U Test **Pearson Chi-Squared Test ***Fisher Exact Test. (RDS: Respiratuar Distress Sendrom, VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni, PDA: Patent Ductus Arteriosus, ROP: Prematüre Retinopatisi, GNS: Geç Neonatal Sepsis, TPN: Total Parantal Nutrisyon)

Bronkopulmoner displazi tanısı almayan ve hafif BPD tanısı alan bebekler ile orta-ağır BPD tanısı alan gruplar karşılaştırıldığında gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, apgar 1. dakika ve 5. dakika skoru BPD tanısı almayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Orta-ağır BPD tanısı alan bebeklerde GNS atak sayısı, TPN alma süresi anlamlı düzeyde BPD olmayan ve hafif BPD olan gruba göre daha yüksek

saptanmıştır. Orta-ağır BPD tanısı alan bebeklerde RDS, pulmoner hipertansiyon (PH), VİP, sepsis, ROP, prematüre osteopenisi ve HFOV daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı almayan ve hafif BPD tanısı alan grup ile orta-ağır BPD tanısı alan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 6’da gösterilmektedir.

Tablo 6. BPD Tanısı Almayan ve Hafif BPD Tanısı Alan Grup ile Orta-Ağır BPD Tanısı Alan Bebeklerin Demografik ve Klinik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Yok-Hafif(n=294)	BPD Orta-Ağır (n=69)	p
Gestasyonel Hafta (hafta)	28 (21-35)	26(22-34)	0.001*
Doğum Ağırlığı (gr)	1056(390-2390)	891(450-1725)	0.001*
Apgar 1. Dk	6(1-9)	5(0-9)	0.015*
Apgar 5. Dk	7.4(2-10)	7(3-10)	0.025*
RDS n (%)	193(66)	62(89.9)	<0.001**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	27(9.1)	16(23.5)	0.002**
VİP n (%)	15(5.1)	25(36.2)	<0.001**
PDA Ligasyonu n (%)	8(3.4)	4(7.5)	0.2**
Sepsis n (%)			
Çok geç	14(7)	16(32)	<0.001***
Erken	7(3.5)	0(0)	
Geç	67(33.5)	21(42)	
Sepsis etkeni n (%)			
Gram Pozitif	29(58)	26(51)	<0.001***
Gram Negatif	15(30)	23(45.1)	
Mantar	6(12)	2(3.9)	
ROP n (%)	1(0.4)	16(13.3)	<0.001**
GNS Atak Sayısı	0.3(0-4)	0.8(0-6)	<0.001*
Prematüre Osteopenisi n (%)	17(6)	20(30.8)	<0.001**
TPN Alma Süresi	13.2(0-90)	17.8(1-59)	<0.001*
Yüksek Frekanslı Ventilasyon n (%)	53 (17.9)	21(30.9)	0.026**

*Mann Whitney U Test **Pearson Chi-Squared Test ***Fisher Exact Test (RDS: Respiratuar Distress Sendrom, VİP: Ventilatör ilişkili Pnömoni, PDA: Patent Ductus Arteriosus, ROP: Prematüre Retinopatisi, GNS: Geç Neonatal Sepsis, TPN: Total Parantral Nutrisyon)

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebekler minimal enteral beslenmeye daha geç başlamaktadır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebekler TPN alma süresi daha uzundur ve tam enteral beslenmeye daha uzun sürede geçmektedirler. İlk

3 gün anne sütü ile beslenen bebeklerin BPD tanısı alma olasılığı anlamlı düzeyde azalmıştır. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin beslenme özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Beslenme Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD		P
		Hafif (n=51)	Orta-Ağır (n=69)	
Minimal Enteral Beslenme Başlama Günü	2(0-13)	3(1-21)	2(1-5)	<0.001*
TPN Alma Süresi	11(0-83)	23(6-90)	18(1-59)	<0.001*
TPN Başlanma Günü	1 (0-7)	1(1-2)	1(1-12)	0.09*
Tam Enteral Beslenmeye Geçme Günü	13(0-63)	22(8-67)	21(8-106)	<0.001*
İlk 3 Gün Enteral Beslenme Şekli n (%)				<0.001**
Anne sütü	175(87.1)	30(68.2)	57(85.1)	
Preterm Mama	26(12.9)	14(31.8)	10(14.9)	

*Samples Kruskal-Wallis Testi **Fisher-Freeman-Halton Exact Testi (TPN: Total Parenteral Nutrisyon)

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebekler invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyona daha uzun süre ihtiyaç duymaktadır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklere daha uzun süre oksijen desteği verilmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde HFOV ihtiyacı daha fazladır. Apne nedeniyle kafein başlanan bebeklerin BPD tanısını daha fazla aldığı görüldü. Respiratuar distres sendromu nedeniyle sürfaktan tedavisi alan hastalarda BPD olma ihtimali daha yüksek bulundu. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin solunum desteği almasına göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Solunum Desteği Almasına Göre Karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD		P
		Hafif (n=51)	Orta-Ağır(n=69)	
İnvaziv Mekanik Ventilasyon Süresi (gün)	5.3(0-89)	28.1(0-153)	49.1(0-179)	<0.001*
Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Süresi (gün)	5.4(0-55)	21.4(0-65)	24.9 (0-78)	<0.001*
Oksijen Desteği Süresi (gün)	3.4(0-35)	17.6(0-61)	16.5(0-60)	<0.001*
Yüksek Frekanslı Ventilasyon n (%)	39(16)	13(25.5)	22(31.9)	0.009**
Apne nedenli kafein n (%)	43(17.8)	27(52.9)	32(46.4)	<0.001**
Sürfaktan n (%)	149(61.8)	44(86.3)	63(90)	<0.001**

*Kruskal-Wallis testi, ** Pearson ki-kare testi.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde RDS ve tedavi gerektiren PDA daha fazla görülmektedir. Bronkopulmoner displazi, PDA'nın ligasyonu gereken hastalarda daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde inotrop ihtiyacı olan hipotansiyon daha fazla görülmektedir. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde de beklediğimiz üzere PH daha fazla görülmektedir. Bununla birlikte VIP geçiren hastalarda BPD sıklığı artmaktadır. Bronkopulmoner displazili hastalarda apneye bağlı kafein kullanımı daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi olan hastalarda uzun süreli oksijen maruziyetine bağlı olarak evre 3-4 ROP gelişimi sık beklenmekte ve analizimizde ki sonuçlar da desteklemektedir. Bronkopulmoner displazili hastalarda prematüre osteopenisi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde periventriküler lökomalazi (PVL) ve konvulziyon daha sık görülmektedir. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Eşlik Eden Morbiditelere Göre Karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD		p
		Hafif (n=51)	Orta-ağır (n=69)	
RDS n (%)	148(61.4)	44(88)	63(90)	<0.001*
İleri IVH n (%)	16(6.6)	6(11.8)	4(5.8)	0.4*
Pnömotoraks n (%)	11(4.5)	2(4)	4(3.4)	0.9**
Pulmoner hemoraji n (%)	22(9.1)	6(11.8)	6(8.7)	0.8*
Pulmoner hipertansiyon n (%)	23(9.4)	4(7.8)	16(23.2)	0.005*
VİP n (%)	6(2.5)	8(15.7)	26(37.1)	<0.001*
Tedavi Gerektiren PDA n (%)	55(22.5)	35(68.6)	41(58.6)	<0.001*
PDA 1. Kür Tedavi Şekli n (%)				
İbuprofen n (%)	21(38.2)	9(25.7)	16(14.6)	0.5**
Parasetamol n (%)	34(61.8)	26(74.3)	25(61)	
PDA 2. Kür Tedavi Şekli n (%)				
İbuprofen n (%)	6(46.2)	6(49.9)	9(52.9)	0.008**
Parasetamol n (%)	7(53.8)	6(50)	8(47.1)	
PDA Ligasyonu n (%)	1(0.5)	4(7.5)	7(16.7)	<0.001*
Evre 2-3 NEK n (%)	13(5.3)	4(7.9)	3(4.3)	0.53**
Apne n (%)	43(17.8)	27(52.9)	32(46.4)	<0.001*
Kolestaz n (%)	10(4.1)	2(3.9)	0(0)	0.2**
SİP n (%)	6(2.5)	2(3.9)	2(2.9)	0.8**
Kan Transfüzyonu n (%)				
1 kez	53(22.6)	24(47.1)	33(49.3)	<0.001*
2 kez	16(6.8)	8(15.7)	6(9)	
>2 kez	12(5.1)	5(9.8)	14(20.9)	
Evre 3-4 ROP n (%)	1(0.4)	7(13.8)	9(12.8)	<0.001**
Böbrek Yetmezliği n (%)	14(5.8)	1(2)	0(0)	0.06**
Diyaliz n (%)	3(1.2)	0(0)	0(0)	1
Konvulziyon n (%)	8(3.3)	4(7.8)	8(11.8)	0.02**
PVL n (%)	41(17.4)	30(58.8)	35(50)	<0.001**
Prematür osteopenisi n (%)	5(2.2)	12(24)	20(30.3)	<0.001*
Mortalite n (%)	90(37)	6(11.8)	8(11.4)	<0.001*

*Pearson ki kare testi ** Fisher-Freeman-Halton Exact Test (RDS: Respiratuar Distress Sendromu, BPD: Bronkopulmoner Displazi, VİP: Ventilatör İlişkili Pnömoni, PDA: Patent Duktus Arteriozus, NEK: Nekrotizan Entrokolit, SİP: Spontan İntestinal Perforasyon, ROP: Prematüre Retinopatisi, PVL: Periventriküler Lökmalazi)

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde GNS atak sayısı daha fazladır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde geç sepsis; erken ve çok geç sepsise göre daha sık görülmüştür. Genel olarak tüm gruplarda gram pozitif sepsis daha sık görülmekle birlikte gram negatif sepsisin BPD şiddetini artırdığı görülmektedir.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerin YYBÜ yatış süresi daha uzundur. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin sepsis, sepsis etkeni, GNS atak sayısı, YYBÜ yatış süresi ve mortaliteye göre karşılaştırılması Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Sepsis, Sepsis Etkeni, Geç Sepsis Atak Sayısı, YYBÜ Yatış Süresi ve Mortaliteye Göre Karşılaştırılması

	Yok (n=243)	BPD		p
		Hafif (n=51)	Orta-Ağır (n=69)	
Sepsis n (%)	59(24.2)	27(53)	36(51.4)	<0.01*
Sepsis n (%) Erken Geç Çok Geç	7(2.9) 44(18) 8(3.3)	0(0) 21(41.2) 6(11.8)	0(0) 21(30) 15(21.4)	<0.001*
GNS atak sayısı	0.2(0-4)	0.5(0-4)	0.8(0-6)	<0.001***
Sepsis Etkeni n (%) Gram Pozitif Gram Negatif Mantar	29(58) 15(30) 2(12)	15(75) 4(20) 1(5)	11(35.5) 19(61.3) 1(3.2)	0.01**
YYBÜ yatış süresi	29(1-128)	42(29-226)	98(20-223)	<0.001***

*Fisher-Freeman-Halton Exact Test testi, **Pearson ki-kare testi, ***Kruskal-Wallis Test (GNS: Geç Neonatal Sepsis, YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi)

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde, BPD tanısı almayan bebeklere göre nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin ve hematokrit değeri daha düşüktür. Fosfor (3.-4. hafta) bakılan değerleri orta-ağır BPD tanısı alanlarda BPD tanısı almayan hastalara oranla daha düşük saptanmıştır. Alkalen fosfataz (ALP) (1.hafta) değeri hafif ve orta-ağır BPD tanısı alan hastalarda anlamlı farkla daha yüksek saptanmıştır. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin laboratuvar verilerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 11'de yer almaktadır.

Tablo 11. Hafif BPD, Orta-Ağır BPD Tanısı Alan ve BPD Tanısı Almayan Bebeklerin Laboratuvar Verilerine Göre Karşılaştırılması

	BPD			P
	Yok (n=243)	Hafif (n=51)	Orta-Ağır (n=69)	
Kalsiyum (mg/dl)				
İlk hafta	8.8(6.4-12.3)	8.9(6.3-10.6)	9(5.6-11.1)	0.3*
3-4. hafta	9.3(5.5-11.9)	9.1(7.9-10.5)	9.3(6.5-10.8)	0.07*
Fosfor (mg/dl)				
İlk hafta	7.4(0.7-9)	5.7(0.1-9)	6(1.8-9,5)	0.9*
3-4.hafta	5.9(2-10.8)	5.3(2.2-8.6)	5.3(1.6-13.3)	<0.001*
Alkalen fosfataz (IU/L)				
İlk hafta	241(21-915)	285(93-791)	343(122-1211)	<0.001*
3-4.hafta	432(66-1221)	437(153-989)	442(201-1007)	0.9*
Protrombin Zamanı (sn)	14.2(11-19)	13.7(12-15)	10.6(0-13)	0.1*
Parsiyel Tromboplastin Zamanı (sn)	33.1(25-39)	32.8(21-44)	30(25-35)	0.4*
INR	1(1-1)	1.1(1-2)	1(1-1)	0.4*
Lökosit Sayısı (10 ³ /μL)	13831(16-66020)	14668(2380-85980)	9730(2380-11600)	0.5*
Nötrofil Sayısı (10 ³ /μL)	4623(300-48000)	3732(550-17930)	3220(2890-5570)	0.04*
Lenfosit Sayısı (10 ³ /μL)	5229(0-31.000)	4182(1560-8920)	3660(2210-5180)	0.03*
Hemoglobin (g/dl)	17.5 (6-17,7)	15.6(9-23)	15(14.2-17)	<0.001*
Hematokrit (%)	50.7(17-71.7)	46.6(26.9-67.8)	44(42.5-47.3)	0.001*
Platelet Sayısı (10 ³ /μL)	208(14-577)	223(23-527)	216(158-220)	0.003*
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10.1(0.04-14.3)	10.4(8.2-14.1)	10.1(0.04-15.3)	0.5*
Nötrofil Sayısının Lenfosit Sayısına Oranı (NLR)	1.06(0.06-6.2)	1.07(0.06-6.9)	1.28 (0.03-5.5)	0.2*
Ortalama Trombosit Hacminin. Trombosit Sayısına Oranı (MPR)	0.06 (0.01-0.7)	0.07(0.01-0.41)	0.08 (0.01-1.3)	0.06*

*Independent-Samples Kruskal-Wallis Test. (INR: İnternational Normalized Ratio)

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yapılarak, etkilerden arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı. Modele RDS, VİP, prematüre osteopenisi eklendi. Analiz sonucunda RDS olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 3.662 kat artırdığı, VİP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 6.268 kat artırdığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalini 4.667 kat artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Tablo 12’de yer almaktadır.

Tablo 12. BPD Tanısı Alan Bebeklerde Çok Değişkenli Lojistic Regresyon Analizi

	W	SE	z	P	OR (95% CI)
Respiratuvar Distres Sendrom	1.3	0.47	2.76	0.006	3.662(1.563-10.14)
Ventilatör İlişkili Pnömoni	1.84	0.40	4.57	<0.001	6.268 (2.87-13.994)
Prematüre Osteopenisi	1.54	0.41	3.74	<0.001	4.667 (2.073-10.539)

Note: OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

5.TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin teknolojik imkanların iyileştirilmesi geliştirilmesi, antenatal steroid (ANS) ve postnatal sürfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasıyla prematürel için yaşam sınırı çok erken gebelik haftalarına inmiş, prematüre yenidoğanlar için sağ kalım oranı artmıştır. Artan sağ kalım oranlarıyla prematürlerde görülen başta bronkopulmoner displazi (BPD) olmak üzere birçok morbiditeye daha sık rastlanmaya başlanmıştır. Bronkopulmoner displazi, hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde en sık görülen uzun süreli solunum yolu morbiditesidir.

Yenidoğan bakımındaki yeni gelişmelere rağmen, BPD insidansı ne yazık ki azalmamıştır. Klinger ve arkadaşları tarafından 2000 ve 2010 yılları arasında İsrail’de doğan tüm ÇDDA bebekler için sonuçları 2013 yılında bildirmiştir (n=12.139). Postmenstrüel (PM) 36. haftadaki ek oksijen desteği ihtiyacına göre ÇDDA bebeklerin %13.7, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin %31’i BPD tanı kriterlerini karşıladı (94). Isayama ve arkadaşları tarafından 2012 yılında Kanada ve Japon Yenidoğan Ağlarında yapılan çalışmada, 2006 ve 2008 yılları arasında doğan ve hayatta kalan ÇDDA bebeklerin BPD oranları için sırasıyla %12.3 ve %14.6 olarak bildirildi (9). Horbar ve arkadaşları tarafından 2012 yılında Vermont Oxford Ağı için, 2000 ve 2009 yılları arasında ÇDDA bebeklerin yıllık BPD oranları %26.2 ile % 30.4 arasında değiştiği bildirilmiştir (n=305.770) (95). Bizim çalışmamızda, <32. gestasyonel hafta ve/veya <1500 gr bebeklerde BPD insidansını %33 olarak saptadık.

Yang ve arkadaşları 2022 yılında yaptıkları <32 gestasyonel haftanın altında ve BPD tanısı konmuş toplam 250 prematüre bebek dahil edildiği 5 yıllık retrospektif çalışmada ki bebeklerin 137 (%54.8) si erkek , 113(%45.2) ü kız olduğu görülmüştür (96). Bizim çalışmamızda ise 120 hastaya BPD tanısı koyuldu ve bunların 58 (%48.4)’i erkek, 62 (%51.6)’si kız olduğu görüldü.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan hastaların doğum ağırlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada doğum ağırlığı 700 g ile 2010 g arasında değişmekteydi ve ortalama doğum ağırlığı 1318 g idi (96). Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlığı 450 gr ve 1725 gr arasında değişmekle beraber ortalama doğum ağırlığı 912 gr bulundu. Aynı çalışmada gestasyonel hafta 25 ile 31 hafta 6 gün arasında

değişmekteydi (ortalama 30 hafta) (96). Bizim çalışmamızda BPD tanısı alan grupta gestasyonel hafta 22 ve 31 hafta arasında değişmekte olduğu görüldü. Gestasyonel hafta ortalama 26 hafta ve BPD olmayan gruba göre daha düşük saptandı. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hafif, orta ve ağır BPD vakalarının sayısı sırasıyla 39 (%15.6), 185 (%74.0) ve 26 (%10.4) idi (96). Bizim çalışmamızda ise hafif BPD vaka sayısı 51 (%42.5), orta-ağır BPD vaka sayısı 69 (%57.5) olarak bulduk.

2015 yılında yapılan 7081 hastanın verilerinin derlendiği toplum temelli bir retrospektif kohort çalışmada ÇDDA'lı preterm bebeklerde 36 gestasyon haftasından önce ölüm veya BPD'nin %45 bebekte gözleendiği, BPD oranının 22-29 hafta arası doğan ve doğum ağırlığı 750 gramdan düşük olanlarda % 80.7 iken, 750 g ile 999 g arasındakilerde %49.3, 1.000 g ile 1.249 g arası için %25.1 ve 1.250 ile 1.500 g için %13.1 oranında saptanmıştır (97). Amerika'da 26 merkezde doğan aşırı erken doğmuş bebeklerin dahil olduğu (22-28 gestasyonel hafta, 34636 bebek) anne/yenidoğan bakımı, komplikasyonlar ve ölüm oranlarındaki 20 yıllık (1993-2012) eğilimleri gözden geçirildiği çalışmada, BPD insidansının 26 ve 27 gestasyonel haftadaki bebeklerde anlamlı şekilde arttığını ancak bu artışın 22-25 gestasyonel hafta ve 28 gestasyonel hafta grubunda gözlenmediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmadaki 8 merkez değerlendirildiğinde 2009-2012 arasında 28 gestasyonel hafta dışında tüm haftalarda BPD riskinin arttığı tespit edilmiştir (98). Bronkopulmoner displazi sıklığının 16 yıllık periyotta %7.3'ten %16'ya anlamlı bir oranda yükseldiği gözlenmiştir (99). Bizim çalışmamızda hafif BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığı ortalamaları 942 ± 271 gram, orta-ağır BPD tanısı alanların ortalamaları 888.1 ± 265.87 iken BPD olmayanların doğum ağırlığı ortalamaları 1073.5 ± 367.2 gram; hafif BPD olanların gestasyon haftalarının ortalama 27 ± 2.1 orta-ağır BPD olanların 26 ± 2.3 haftaydı. Bronkopulmoner displazi olmayanların gestasyon haftalarının ortalama 28 ± 3.02 haftaydı. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD görülme sıklığının artmış olduğu görüldü. Çalışmamızda orta-ağır BPD ve hafif BPD'lilerin doğum ağırlığı ve gestasyon haftaları arasında ise istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Literatürde düşük apgar skorunun BPD gelişimiyle ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Bronkopulmoner displazili ve BPD olmayan hastalarda apgar skorunun karşılaştırıldığı bir çalışmada 1. ve 5. dakika apgar skoru 3'ün altında olan

hasta sayısı BPD'li hastalarda daha yüksek olarak gözlenmiştir (100). Lapcharoensap ve arkadaşlarının çalışmasında BPD'li bebeklerin 1. ve 5. dakika apgar skoru ortalaması düşük saptanmış; 4-7 arası puan alanlarda BPD gelişme olasılığının 1.5 kat, 3 ve altı puan alanlarda ise 3.5 kat artmış olduğu gözlenmiştir (97). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında BPD gelişenlerde 1. dakika apgar skoru 4.8 ± 2.3 iken 5. dakika apgar skoru 6.8 ± 1.6 idi (101). Bizim çalışmamızda 1. dakika apgar skoru ortalaması hafif BPD'li grupta 5 ± 2 puan, orta-ağır BPD'li grupta 6 ± 2 iken BPD olmayan grupta 6 ± 2 puan olup; beşinci dakika apgar skoru ortalaması hafif BPD'li grupta 7 ± 1 puan, orta-ağır BPD'li grupta 7 ± 2 iken BPD olmayan grupta 8 ± 2 puan olarak saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi olan grupta 1 ve 5. dakika apgar skorları BPD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.005$). Çalışmamızda apgar skorunun BPD evrelerinde anlamlı fark göstermediği görüldü. Çalışmamızda doğum salonunda hafif BPD olan gruptan toplam 16 (%33.3), orta-ağır BPD 40(%58.8); BPD olmayan gruptan toplam 107 (%46.9) hastaya ileri canlandırma işlemi yapılmıştı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.025$). Bu sonuç doğum salonunda resüsitasyon ihtiyacı olan hastalar ile BPD arasında ilişki olduğunu düşündürmekteydi.

Antenatal steroid uygulamasının prematür doğum beklenen durumlarda bebeklerde respiratuar distres sendrom (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve neonatal mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Ancak ANS uygulamasının RDS riskini azaltmasına ve dolayısıyla mekanik ventilasyon (MV) süresini kısaltmasına rağmen BPD sıklığını azalttığı gösterilememiştir (47). Bizim çalışmamızda tam kür ANS uygulanan hasta oranı %25.7 idi ($n=94$). Bu oran literatürdeki oranlara göre ciddi anlamda düşüktü. Bronkopulmoner displazili olan ve BPD olmayan hastalar kıyaslandığında da ANS uygulaması açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Bronkopulmoner displazi gelişiminde MV önemli bir risk olmakla beraber patogenezi multifaktöriyel olup ventilatör ve hastayla ilişkili faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır. Barotravma, volütravma, atelektotravma ve biyotravma ventilatör kaynaklı nedenler olup akciğer hasarına neden olan önemli faktörlerdir. Bronkopulmoner displazili prematürlerde invaziv MV gereksinim süresi daha uzundur. Yurttutan ve arkadaşlarının çalışmasında MV'da kalma süresi hafif

BPD’de 9 ± 8 gün (0-30) iken, ağır BPD’de 56 ± 23 gün (25-98) olarak saptanmış ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur. Tüm BPD’li bebeklere bakıldığında ortalama mekanik ventilasyon süresinin 14 (0-98) gün olduğu görülmüştür (102). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasının 50 BPD’li bebekte nazal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) süresi ortanca değeri 2(0-30) gün, senkronize intermittant mandatory ventilasyon (SIMV) süresi ortanca değeri 9 gün (0-90), oksijen desteği süresi ortalama 48 ± 21 gün (27-114) olarak saptanmıştır (101). Schmölzer ve arkadaşları tarafından 32 hafta altında 1782 bebekle yapılan çalışmada nazal CPAP uygulanan bebeklerde, invaziv ventilasyona maruz kalanlara göre 1,1 kat daha az BPD geliştiği saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda BPD olanların invaziv, noninvaziv mekanik ventilasyon solunum desteği süresi, oksijen desteği süresi daha uzun bulunmuştur. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi BPD olmayan grupta ortalama 5.3 gün, hafif BPD’li grupta ortalama 28.1 gün, orta-ağır BPD’li grupta ise ortalama 49.1 gün daha uzun bulunmuştur. Yüksek frekanslı ventilasyon ihtiyacı BPD olmayan grupta %16, hafif BPD’li grupta %25.5, orta-ağır BPD’li grupta ise %31.9 ile anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda minimal enteral beslenme başlama günü daha erken olan hastalarda BPD olmayan grupta anlamlı olarak daha erken saptandı. Bununla birlikte BPD olmayan grupta ilk 3 günde enteral beslenme şekli anne sütü ile olan hasta sayısı anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bronkopulmoner displazi evreleri arasında anne sütü ile beslenmede farklılık gözlenmedi. Bronkopulmoner displazili hastalarda full enteral beslenmeye ulaşma süresi anlamlı düzeyde daha uzun bulundu.

Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında 14 gün ve üzeri total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımında lipit peroksidasyonu sonrası oluşan toksik metabolitlerin BPD gelişimine zemin hazırlayacağı vurgulanmıştı (104). Bizim çalışmamızda BPD olmayan hastalarda TPN alma süresi ortalama 11 gün, hafif BPD’li bebekler ortalama 23 gün ve orta-ağır BPD’li olgular ise ortalama 18 gün olarak bulundu. Bronkopulmoner displazi olan grupta, olmayan gruba göre TPN alma süresi daha uzun olduğu görüldü. Bronkopulmoner displazi evreleri arasında ise TPN kullanımı ve süresi açısından anlamlı fark gözlenmedi. Enteral beslenmeye geç başlanan, tam enteral beslenmeye geç ulaşan bu hasta grubunda BPD gelişme riskinin arttığı sonucuna varılmıştır.

Anemi, preterm bebeklerde demir depolarının yetersiz olması, enteral emilimin az olması ve kemik iliği üretim kapasitesinin yetersiz olması nedeniyle sıklıkla görülür. Hemoglobinin düşük olması vücutta oksijen taşıma kapasitesini azaltabilir ve doku ve organ işlev bozukluğuna neden olabilir. Duan ve arkadaşlarının 2014-2015 yılları arasında 32 gestasyonel haftadan küçük olan 243 bebek ile yapılan çalışmada 165'inin (%67.9) anemik olduğu tespit edilmiştir. Anemisi olan 165 hastanın 70'inde (%42.4) BPD görülmüş ve anemisi olmayan 78 hastanın 1' (%1.3) inde BPD görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$). Aynı çalışmada BPD olan grupta ortalama transfüzyon sayısı 5 (1-14), BPD olmayan grupta ortalama transfüzyon sayısı ise 2(0-7) olarak daha düşük saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Aynı çalışmada hematokrit (Hct) değerleri 1. 7. 14. ve 28.günde kaydedilmiş ve ortalama Hct değeri BPD hastalarında BPD olmayan hastalara kıyasla daha düşük saptanmış. Çoklu lojistik regresyon analizi ile transfüzyon sayısı BPD riskini 1.7 kat artırdığı bulunmuştur (95% CI 1.249 – 2.322; $p=0.001$) (105). Bizim çalışmamızda da BPD olan bebeklerin ilk hemoglobin ve hematokrit değeri BPD olmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$, $p:0.001$); orta-ağır BPD ve hafif BPD'li hastalarda ilk hemoglobin değerinde ise farklılık göstermemiştir. Ayrıca BPD olan grupta 118 hastanın 90'ına (%76.2) kan transfüzyonu yapılırken; BPD olmayan 235 hastanın 81'ine (%34.4) kan transfüzyonu yapılmıştır ($p<0.001$). Orta –ağır BPD'li hastaların 53'üne (%90.4), hafif BPD'li hastaların ise 37'sine (%72.5) kan transfüzyonu yapılmıştır, anlamlı fark gözlenmemiştir. İki veya daha fazla kan transfüzyonu yapılan hastaların orta-ağır BPD olan grupta daha yüksek oranda olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Bu durum anemili hastalarda kanın akciğerlere oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına bağlı anaerobik metabolizmanın artmasına ve yüksek düzeyde laktik asit üretimine neden olması, beraberinde beyinde bulunan solunum merkezine oksijen sunumunun azalmasına bağlı olarak hastada takipne, apne, nefes darlığına neden olabilir bu da oksijen desteği veya mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma süresini artırabilir. Pretermelerde aneminin birincil tedavisi eritrosit transfüzyonu olmakla beraber yüksek miktarda demir içermesiyle BPD gelişimine neden olabilecek serbest oksijen radikallerinin artışına yol açabilmektedir.

Bronkopulmoner displazinin patogenezi büyük ölçüde prematüre doğuma bağlı olarak akciğer maturasyonunun tamamlanamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir ve BPD'nin yaşamın ilk günlerinden itibaren başladığı düşünülmektedir. Bu nedenle yüksek riskli prematüre bebeklerin belirlenmesi, BPD oluşumunun engellenmesi için zamanında müdahaleyi kolaylaştırır. Prematüre bebekler doğduğunda rutin hematolojik testler yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar yaşamın ilk günlerinde yüksek düzeyde ortalama trombosit hacminin (MPV), erken doğmuş bebeklerde artan BPD riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ancak doğumdaki hematolojik parametreler ile prematüre bebeklerde BPD riski arasındaki ilişki hala belirsizliğini korumaktadır. Chen ve arkadaşlarının YYBÜ'nde takip edilen ≤ 28 GH ve doğum ağırlığı ≤ 1000 gr olan 115 prematüre bebeğin dahil edildiği retrospektif çalışmada doğumda ki hematolojik parametreler incelenmiş. Platelet sayısı orta-ağır BPD si olan grupta ortalama 228.000, BPD olmayan grupta ise ortalama 194.000 saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$) (106). Bizim çalışmamızda ise BPD olmayan grupta platelet sayısı 208.747, hafif BPD olan grupta platelet sayısı 223.800, orta-ağır BPD olan grupta ise platelet sayısı 216.000 saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da ölçülen değerler platelet sayısı için normal aralıkta olduğu görüldü ($p=0.003$). Bizim çalışmamızda ortalama trombosit hacmi çalışılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bronkopulmoner displazi ve ROP, anormal vaskülarizasyon ile ilgili prematür doğumun iki önemli komplikasyonu olduğu bilinmektedir ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Singh ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan 5 yıllık retrospektif olarak yapılan 625 hastanın incelendiği çalışmada 64 (%10) hastada şiddetli ROP, 176 (%28) hastada orta-şiddetli BPD geliştiği görüldü. Çoklu regresyon analizi yapıldığında orta-ağır BPD olan hastalarda şiddetli ROP olma ihtimalini 3.2 kat artırdığı anlamlı bulundu. ($OR = 3.2$; %95 GA, 1.6-6.5 [$p < 0.01$]) (107). Bizim çalışmamızda ise Evre 3-4 ROP BPD olmayan grupta 1(%0.4), hafif BPD olan grupta 7 (%13.8), orta-ağır BPD olan grupta 9(%12.8) saptandı ve BPD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$).

Oligohidroamnioz fetusta pulmoner hipoplazi ve vasküler displazi yoluyla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olabilmektedir (108). Chien ve arkadaşları

oligohidroamniotik anne bebeklerinde akciğer kaynaklı hastalıklar sebebiyle hastanede yatışın %8; solunum yetersizliği insidansının %80 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada pulmoner hipoplazili yenidoğanlarda sıklıkla oksijen takviyesi ve mekanik ventilasyon gibi uzun süreli solunum desteğinin gerektiği, bebeklerde mekanik ventilasyon maruziyetinin de sıklıkla akut komplikasyonlar ve uzun süreli respiratuar morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (109). Bizim çalışmamızda gruplar arasında oligohidroamniyozun farklılık göstermediği görüldü. Çalışma grubumuzda oligohidroamniotik anne bebeğinin az sayıda bulunmasının bu sonuca neden olduğu düşünülmektedir.

Respiratuar distress sendromunun akut tedavisinde kullandığımız sürfaktanın erken dönem akciğer gelişimi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmekle beraber BPD gelişimini engellemediği bilinmektedir. Respiratuar distress sendromu belirtileri ve semptomları olan bebeklerin incelendiği metaanalizde, erken dönem sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerin, ilerleyen zamanlarda selektif sürfaktan tedavisi uygulananlara göre MV maruziyeti daha düşük bulunmuştur. Minimal invaziv sürfaktan uygulamalarıyla ilgili metaanalizlerde bu yöntemle yaşamın ilk 72 saatinde mekanik ventilasyona olan gereksinimi azattığı sonucuna varılmıştır. Fakat BPD ve BPD'yle ilişkili ölüm oranları hesaplanırken çalışmalardaki hastalar ve yöntemler homojen olmadığı için farklı sonuçlar elde edilmiştir. Aldana-Aguirre ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada sürfaktan invaziv olmayan yöntemle uygulandığında BPD riskinin 1.33 kat azaldığını (110), Kanmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3.7 kat azalttığı görülmüş (111). Bizim çalışmamızda sürfaktan uygulama şekli ve zamanı ayrımı yapılmaksızın kıyaslama yapıldığında sürfaktan uygulanan RDS'li olgularda BPD gelişimi daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Bronkopulmoner displazi gelişiminde patent duktus arteriozus (PDA) yoluyla önemli soldan sağa şantın pulmoner hidrostatik kapiller basınçları artırarak pulmoner ödem artışına ve akciğer kompliyansının azalmasına yol açtığı bilinmektedir. Patent ductus arteriosus ile BPD arasındaki ilişki çalışmalarda ortaya konmuştur. Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında BPD tanılı 50 bebekten 30'unda (%60) PDA bulunmaktaydı ve PDA bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 5.4 kat fazla saptanmıştır (101). Cunha ve arkadaşlarının 86 yenidoğanla yaptığı çalışmasında PDA varlığının BPD gelişimini 1.94 kat artırdığı saptanmıştı (112). Ancak bugüne kadar, PDA

varlığının şiddetli BPD gelişimi ile ilişkilendiren randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da BPD gelişen bebeklerde tedavi gerektiren PDA ve PDA ligasyonu yapılan hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir ancak tedavi gerektiren PDA orta- ağır BPD ve hafif BPD gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir.

İntrauterin enfeksiyonların yanı sıra postnatal enfeksiyonlarda BPD gelişimine neden olmaktadır. Nazokomiyal bakteriyemi ve pnömoni, sekonder polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve salınan proteolitik enzimler nedeniyle akciğer zedelenmesine yol açarak BPD gelişimini kolaylaştırır. Jung ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayınlanan geç neonatal sepsis (GNS) ve BPD birlikteliğinin incelendiği çalışmada 1434 aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeğin 481'ine (%34) GNS tanısı koyulmuş. Bu hastalarda geç neonatal sepsise bakteriyel (n=405), mantarların (n=28) veya her ikisinin (n=48) neden olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda toplam 724 toplam GNS atağı olduğu görülmüş ve bu hastaların %36.4'ü (175/481) birden fazla atak yaşadığı görülmüştür. Geç neonatal sepsis ile ilişkili mikroorganizmaların dağılımına bakıldığında gram pozitif organizmaların oranı %73.1, gram negatif organizmaların oranı %13.8, mantarlar %11.3 olduğu bulunmuştur. Koagülaz negatif stafilokoklar %40.3 ile en sık görülen organizma olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada geç neonatal sepsis ataklarının sayısı arttıkça BPD ve şiddetli BPD için olasılık oranları arttığı görülmüştür. Aynı zamanda fungal GNS, bakteriyel GNS'e göre BPD ve şiddetli BPD için risk oranı daha fazla olduğu görülmüştür. Kombine bakteriyel ve fungal GNS, bakteriyel veya fungal GNS'den daha yüksek bir olasılık oranına sahip olduğu görülmüştür (113). Bizim çalışmamızda ise hafif BPD'li hastaların 27 'sinde (%53), orta-ağır BPD'li hastaların 36'sında (%51.4), BPD olmayan grupta ise 59 hastada (%24.2) sepsis olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Geç neonatal sepsis erken ve çok GNS'e göre daha sık olduğu görüldü. Geç neonatal sepsis BPD olmayan grupta 44 hastada (%18) görülürken, hafif BPD'li grupta 21 hastada (%41.2), orta-ağır BPD'li grupta 21 hastada (%30) görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Geç neonatal sepsis atak sayısı ortalama değerleri BPD olmayan grupta 0.2(0-4), hafif BPD'li grupta 0.5(0-4), orta-ağır BPD'li grupta 0.8(0-6) olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sepsis etkeni incelendiğinde gram pozitif sepsis hafif BPD'li

grupta 15 hastada (%75), orta-ağır BPD'li grupta 11 hastada (%35.5) olduğu görüldü. Gram negatif sepsis hafif BPD'li grupta 4 hastada (%20), orta-ağır BPD'li grupta ise 19 hastada (%61.3) olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.01$).

Prematüre osteopenisi multifaktöriyel olarak gelişir ve BPD'li bebeklerde görülme sıklığı yüksektir. Yapılan birçok çalışmada erken doğmuş bebeklerde zaten yetersiz olan kalsiyum ve fosfor rezervinin BPD tedavisi için diüretiklerin kullanımı ile bu rezervin daha da azalmasına ve osteopeniye yol açabileceği gösterilmiştir (114). Bizim çalışmamızda da prematüre osteopenisi görülme sıklığı BPD'li hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. BPD evrelerine göre osteopeni varlığı karşılaştırıldığında, osteopeni sıklığı, orta-ağır BPD grubunda hafif BPD'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Regresyon analizine göre osteopeni görülen bebeklerde, BPD riskini 4.667 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çin'de BPD'li toplam 268 prematür bebek ile yapılan çalışmada, pulmoner hipertansiyon insidansı; hafif BPD'li bebeklerde %5, orta BPD'li bebeklerde %20.9 ve ağır BPD'li bebeklerde ise %86.8 olarak bulunmuştur (115). Arjaans ve arkadaşlarının metaanalizinde, BPD'li grupta %20, BPD olmayan grupta ise %2 oranında pulmoner hipertansiyon (PH) saptanmış ve PH açısından en çok risk şiddetli BPD'si olan bebeklerde saptanmış (116). Bizim çalışmamızda, BPD olmayan bebeklerin %9.4'ünde ($n=23$), hafif BPD'li bebeklerin %7.8'inde ($n=4$), orta-ağır BPD'li bebeklerin %23.2'sinde ($n=16$) PH görüldü. Bu fark istatistiksel olarak orta-ağır BPD'li grupta BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede fazlaydı ($p=0.005$).

6.SONUÇLAR

Prematür bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD)'nin sıklığını, şiddetini ve diğer morbiditeler ile ilişkisini değerlendirmek ve BPD oranlarını azaltmak için perinatal ve postnatal risk faktörlerini belirlemek için yaptığımız çalışmadaki bulduğumuz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Prematüre bebeklerde gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD insidansı artar.
2. Prematüre bebeklerde 1. ve 5. dakika apgar skoru azaldıkça BPD riski artmaktadır ($p=0.004$, $p=0.005$).
3. Doğumda resüsitasyon ihtiyacı olan bebek oranı orta-ağır BPD olan grupta istatistiksel olarak fazla bulundu ($p=0.02$)
4. Bronkopulmoner displazinin diğer morbiditeler ile ilişkisi incelendiğinde respiratuar distres sendrom (RDS), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), prematür osteopenisi, evre 3-4 prematüre retinopatisi (ROP), patent duktus arteriozus (PDA) görülme sıklığı BPD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
5. Bronkopulmoner displazili hasta grubunda geç neonatal sepsis (GNS), erken ve çok GNS'e göre daha sık görülmekteydi. Bronkopulmoner displazi olan hastalarda sepsis geçirmiş olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$).
6. Bronkopulmoner displazili hasta grubunda GNS atak sayısı BPD olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).
7. Bronkopulmoner displazili hasta grubunda total parenteral nütrisyon (TPN) alma süresi BPD olmayan gruba göre daha uzun bulunmuştur ($p<0.001$).
8. Bronkopulmoner displazili hasta grubunda High Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) kullanım oranı, BPD olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.01$).
9. Tam enteral beslenmeye geçme günü BPD olmayan grupta, hafif ve orta-ağır BPD'si bulunan gruba göre daha kısa olduğu görüldü ($p<0.001$)
10. İlk 3 gün anne sütü ile beslenen bebeklerin BPD olma ihtimali daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

11. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebekler invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyona (MV) daha uzun süre ihtiyaç duymaktadır ($p<0.001$).
12. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklere daha uzun süre oksijen desteği verilmektedir ($p<0.001$).
13. Apne nedeniyle kafein başlanan bebeklerin BPD tanısını daha fazla aldığı saptanmıştır ($p<0.001$).
14. Respiratuar distres sendromu (RDS) nedenli sürfaktan tedavisi alan hastalarda BPD olma ihtimali daha yüksek bulundu ($p<0.001$).
15. BPD tanısı alan bebeklerin yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) yatış süresi daha uzundur.
16. Yapılan kan transfüzyonu sayısı arttıkça hastalarda BPD görülme oranı artmıştır ($p<0.001$).
17. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde, BPD tanısı almayan bebeklere göre nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin ve hematokrit (Hct) değeri daha düşüktür. Fosfor (3.-4. hafta) bakılan değerleri orta-ağır BPD tanısı alanlarda BPD tanısı almayan hastalara oranla daha düşük saptanmıştır. Alkalen fosfataz (ALP) (1.hafta) değeri hafif ve orta-ağır BPD tanısı alan hastalarda anlamlı farkla daha yüksek saptanmıştır.
18. BPD tanısı alan bebeklerde periventriküler lökomalazi (PVL) ve konvulziyon daha sık görülmektedir ($p<0.001$, $p=0.02$).
19. BPD tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yapılarak, etkilerden arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı. Respiratuar distres sendrom olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 3.662 kat artırdığı, VİP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 6.268 kat artırdığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalini 4.667 kat artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Valenzuela-Stutman D, Marshall G, Tapia JL, Mariani G, Bancalari A, Gonzalez Á, et al. Bronchopulmonary dysplasia: risk prediction models for very-low-birth-weight infants. *Journal of Perinatology*. 2019;39(9):1275-81.
2. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
4. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA pediatrics*. 2017;171(3):271-9.
5. Poindexter B, Feng R, Schmidt B, Aschner J, Ballard R, Hamvas A, et al. Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1822-30.
6. Wright CJ, Polin RA, Kirpalani H. Continuous positive airway pressure to prevent neonatal lung injury: how did we get here, and how do we improve? *The Journal of pediatrics*. 2016;173:17-24. e2.
7. Darlow BA, Graham P, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short-and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(8).
8. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(12).
9. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2016;316(6):611-24.
10. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archives of disease in childhood*. 1990;65(10 Spec No):1076.
11. 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(4):527-32.
12. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia: A review. *Clinics in perinatology*. 1998;25(1):177-202.
13. Pfister RH, Goldsmith JP. Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in perinatology*. 2010;37(1):273-93.

14. Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(4):585-8.
15. WILSON MG, MIKITY VG. A new form of respiratory disease in premature infants. *AMA Journal of Diseases of Children*. 1960;99(4):489-99.
16. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Improved survival accounts for most, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1992;90(5):663-8.
17. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117(Supplement_1):S52-S6.
18. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. *Dan Med J*. 2013;60(8):A4688.
19. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(2):147. e1-. e8.
20. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(2):167-72.
21. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11.
22. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Eastman DL, Klein JM. Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of perinatology*. 2004;24(1):36-40.
23. Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H, et al. Evaluating “old” definitions for the “new” bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(5):555-60.
24. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(4):605-10.
25. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South-American very low birth weight infants. *Jornal de pediatria*. 2006;82:15-20.
26. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ, 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-e.
27. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR, editors. *Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition*. Seminars in neonatology; 2003: Elsevier.
28. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(19):1946-55.
29. Coalson JJ, editor *Pathology of bronchopulmonary dysplasia*. Seminars in perinatology; 2006: Elsevier.
30. SÜ S. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49(4):60-70.

31. Rhodes PG, Hall RT, Leonidas JC. Chronic pulmonary disease in neonates with assisted ventilation. *Pediatrics*. 1975;55(6):788-96.
32. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(1):115-20.
33. Wung J-T, Koons AH, Driscoll Jr JM, James LS. Changing incidence of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 1979;95(5):845-7.
34. Taghizadeh A, Reynolds E. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *The American journal of pathology*. 1976;82(2):241.
35. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, Xu L, Jacobson BE, Jiang S, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2008;294(1):L3-L14.
36. Naik A, Kallapur S, Bachurski C, Michna J, Jobe A, Ikegami M. Effects of different styles of ventilation on cytokine expression in preterm lamb lung. *Pediatr Res*. 2000;47:370A.
37. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2004;1(2):255-77.
38. Saugstad OD, editor *Bronchopulmonary dysplasia—oxidative stress and antioxidants*. *Seminars in Neonatology*; 2003: Elsevier.
39. Berger H, Molicki J, Moison R, Van Zoeren-Grobbe D, editors. *Extracellular defence against oxidative stress in the newborn*. *Seminars in Neonatology*; 1998: Elsevier.
40. Jacobson JM, Michael JR, Jafri Jr MH, Gurtner GH. Antioxidants and antioxidant enzymes protect against pulmonary oxygen toxicity in the rabbit. *Journal of Applied Physiology*. 1990;68(3):1252-9.
41. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biology of the neonate*. 2001;79(3):205-9.
42. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stützer H, Götze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatric pulmonology*. 2001;31(5):331-8.
43. Speer CP, editor *Inflammation and bronchopulmonary dysplasia*. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
44. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10):1971-80.
45. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):171-6.
46. Jobe AH, editor *Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia*. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.

47. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(1):322-35.
48. Derneği Tn. Bronkopulmoner Displazi Korunma Ve İzlem Rehberi. 2018.
49. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(6):786-90.
50. Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt A, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? *European journal of pediatrics*. 2002;161(11):604-8.
51. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Pediatric drugs*. 2004;6:303-30.
52. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003;124(3):26S-32S.
53. Hallman M, Haataja R, editors. Genetic influences and neonatal lung disease. *Seminars in neonatology*; 2003: Elsevier.
54. Kazzi SNJ, Quasney MW. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(6):818-22.
55. Hislop AA. Bronchopulmonary dysplasia: prenatal and postnatal influences. *Pediatric Pulmonology*. 2001;107-9.
56. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner Displazide Risk Faktörleri Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia.
57. Norman JE, Marlow N, Messow C-M, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *The lancet*. 2016;387(10033):2106-16.
58. Lawn J. Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth. 2012.
59. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015;95:249-63.
60. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(6).
61. Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. High flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2016;173:50-5. e1.
62. Lemyre B, Deguise M-O, Benson P, Kirpalani H, Ekhaguere OA, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023(7).
63. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(10).

64. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
65. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(7):534-43.
66. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD, Eichenwald EC, et al. Randomized trial of late surfactant treatment in ventilated preterm infants receiving inhaled nitric oxide. *The Journal of pediatrics*. 2016;168:23-9. e4.
67. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M, et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4).
68. Modi N, Smeulders N, Wilcox D. Disorders of the kidney and urinary tract. *Textbook of Neonatology Churchill-Livingston, Edinburgh*. 1999:1009-37.
69. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyilmaz C. Prematüre Ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemeleri. 2018.
70. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102(Suppl 2):ii49-ii56.
71. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2017;188:24-34. e1.
72. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(20):2112-21.
73. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(5).
74. Doyle LW. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2021;118(2):244-51.
75. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(5).
76. Onland W, van de Loo M, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023(3).
77. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(16):1497-506.

78. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: current concepts and update. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):719-38.
79. Meyer S, Gortner L. NeoVitaA Trial Investigators Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2014;105(3):182-8.
80. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews*. 2017(1).
81. Benitz W. Committee on fetus and newborn. Patent ductus arteriosus in preterm infants *Pediatrics*. 2016;137:1-6.
82. Donn SM, editor *Bronchopulmonary dysplasia: myths of pharmacologic management*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2017: Elsevier.
83. Shah VS, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
84. Hallman M, Epstein BL. Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1980;92(4):1151-9.
85. Phelps DL, Ward RM, Williams RL, Nolen TL, Watterberg KL, Oh W, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple dose myo-inositol in preterm infants. *Pediatric research*. 2016;80(2):209-17.
86. Howlett A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(7).
87. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S, et al. Safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatric research*. 2005;58(1):15-21.
88. Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D, et al. Mesenchymal stromal cell therapy in bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Stem cells translational medicine*. 2017;6(12):2079-93.
89. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(5):966-72. e6.
90. Thébaud B, Kourembanas S. Can we cure bronchopulmonary dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;191:12-4.
91. Möbius MA, Thébaud B. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the stem cells gone?: origin and (potential) function of resident lung stem cells. *Chest*. 2017;152(5):1043-52.
92. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Hsuan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(1):86-95.

93. Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early human development*. 2005;81(2):155-63.
94. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(2):115. e1-. e9.
95. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DE, Horbar JD. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics*. 2021;148(1).
96. Yang T, Shen Q, Wang S, Dong T, Liang L, Xu F, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. *BMC pediatrics*. 2022;22(1):200.
97. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA pediatrics*. 2015;169(2):e143676-e.
98. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *Jama*. 2015;314(10):1039-51.
99. D'Apremont I, Marshall G, Musalem C, Mariani G, Musante G, Bancalari A, et al. Trends in perinatal practices and neonatal outcomes of very low birth weight infants during a 16-year period at NEOCOSUR centers. *The Journal of pediatrics*. 2020;225:44-50. e1.
100. Korhonen P, Tammela O, Koivisto A-M, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early human development*. 1999;54(3):245-58.
101. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G, Profesörü HÜTFP. Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:15-25.
102. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2011;54(1).
103. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;347.
104. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri*. 2008;6(4):66-71.
105. Duan J, Kong X, Li Q, Hua S, Zhang S, Zhang X, et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific reports*. 2016;6(1):22717.
106. Chen X, Li H, Qiu X, Yang C, Walther FJ. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *BMC pediatrics*. 2019;19:1-7.

107. Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, Thevarajah TS, Jung JL, Kinsella JP, et al. Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2019;23(4):209. e1-. e4.
108. Chen C-M, Chou H-C, Wang L-F, Lang Y-D, Yeh C-Y. Retinoic acid fails to reverse oligohydramnios-induced pulmonary hypoplasia in fetal rats. *Pediatric research*. 2007;62(5):553-8.
109. Chien L-N, Chiou H-Y, Wang C-W, Yeh T-F, Chen C-M. Oligohydramnios increases the risk of respiratory hospitalization in childhood: a population-based study. *Pediatric research*. 2014;75(4):576-81.
110. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2017;102(1):F17-F23.
111. Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131(2):e502-e9.
112. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *Journal of tropical pediatrics*. 2005;51(6):334-40.
113. Jung E, Lee BS. Late-onset sepsis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a nationwide cohort study. *Scientific reports*. 2019;9(1):15448.
114. Perrone M, Casirati A, Stagi S, Amato O, Piemontese P, Liotto N, et al. Don't forget the bones: incidence and risk factors of metabolic bone disease in a cohort of preterm infants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10666.
115. Wang C, Ma X, Xu Y, Chen Z, Shi L, Du L. A prediction model of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:925312.
116. Arjaans S, Zwart EA, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EM, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2018;32(3):258-67.