



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**OTUZ İKİ GESTASYON HAFTA VE ÖNCESİNDE
DOĞAN PREMATÜRE BEBEKLERDE ÖNGÖRÜLEBİLİR
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Begüm DÖNMEZ

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Mustafa Kurthan MERT**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ADANA / 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bize ışık olan, mesleki disiplinini hayatım boyunca örnek alacağım sevgili hocam Prof. Dr. Ümit Çelik' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dünyaya gelmekte acele eden minik kalpleri bilgi, tecrübe,sevgi ve özverisiyle büyüten, asistanlık süresince bizlere motivasyon kaynağı olan,sevgisini ve tecrübesini bizlere cömertçe aktaran, sorunlarımızı her daim dinleyen ve çözüm üreten sevgili tez hocam Başasistan Uzm.Dr. Mustafa Kurthan MERT'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimiz süresince bizlere bilgisini ve klinik tecrübelerini aktaran, her konuda fikir danışabileceğimiz, hasta ve hasta yakınları ile olan iletişimine hayran olduğum hekimliği bize sevdiren hocam Doç. Dr. Orkun TOLUNAY'a şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitim süresince çalışmaktan çok keyif aldığım ,sabrına,öğretme ve öğrenme aşkına hayran olduğum, tanıdığım en erdemli hekimlerden biri olan hocam Doç. Dr. Selvi GÜLAŞI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitim süresince tanışma fırsatı bulduğum bilgi ve tecrüberleriyle bizlere yön veren sevgili hocalarım Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ ve Doç. Dr. Defne AY TUNCEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistan eğitim süresince kendisiyle çalıştığım için kendimi çok şanslı hissettiğim, erdemi, çalışkanlığı ve nezaketi ile kendisini örnek alacağım Doç. Dr. Miray Kışla EKİNCİ' ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistan eğitim süresince çalışma fırsatı bulduğum zorlu nöbetleri, yorgunlukları, sevinçlerimi paylaştığım büyüklerim uzman hekimlere,asistan arkadaşlarıma sevgilerimi sunarım.

Her daim destekçim olan aileme, kardeşim gibi gördüğüm Merveciğime, Adana'ya gelme sebebim olan,aramızdan ayrılan,sevgisini her daim yanımda hissettiğim çok sevdiğim kıymetlimiz babaanneme şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematüritenin Tanımı	3
2.2. Prematürelerin İnsidansı	3
2.3. Prematürelerin Özellikleri.....	3
2.4. Prematür Sorunları.....	4
2.4.1. Apne.....	4
2.4.2. Hava Kaçağı Sendromları.....	4
2.4.3. PDA	4
2.4.4. Prematür Anemisi	4
2.4.5. Hipoglisemi	5
2.4.6. Sıvı Elektrolit Yetersizliği	5
2.4.7. Hiperbilirubinemi	5
2.4.8. Neonatal Sepsis	5
2.4.9. İntrakranial Kanama	5
2.4.10. Nekrotizan Enterokolit	5
2.4.11. Prematüre Retinopatisi.....	6
2.4.12. Hipoksi-İskemi	6
2.4.13. Respiratuar Distres Sendromu	6
2.4.14. Bronkopulmoner Displazi.....	6
2.4.14.1. Tanımlar Ve Tanı Kriterleri	6
2.4.14.2. Sıklığı.....	9
2.4.14.3. Etyopatogenezi	11
2.4.13.3.1. Akciğer Gelişim Evreleri	11

4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR.....	63
KAYNAKLAR.....	66
EKLER	77
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	77
Ek-2. Tez Konusu Onay Formu	78
ÖZGEÇMİŞ	79



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Appropriate Gestational Age
AS	: Anne Sütü
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
C/S	: Caesarean Section
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
EDE	: Erken Doğum Eylemi
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ERT	: Eritrosit Süspansiyonu
HFOV	: High Frequency Oscyllatory Ventilation
HHHFC	: Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula
HLA-A2	: Human Leukocyte Antigene A2
HLA-A2	: Human Leukocyte Antigens Series A2
HRCT	: High-Resolution Computed Tomography
IFN-γ	: İnterferon gamma
IL-1-β	: İnterlökin-1-beta
IL-5	: İnterlökin-5
IL-6	: İnterlökin-6
IUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
IV	: İntravenöz
IVK	: İntraventriküler Kanama
iNO	: İnhale Nitrik Oksit

LGA	: Large Gestational Age
nCPAP	: Nasal Continous Positive Airway Pressure
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
NIPPV	: Nasal İntermittent Positive Pressure Ventilation
NO	: Nitrik Oksit
pCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDA:	: Patent Duktus Arteriosus
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Retinopathy of Prematurity
SGA	: Small for Gestational Age
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SUT	: Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-alfa
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Yeni BPD Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2. Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı.....	10
Tablo 3. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Natal Özelliklerin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Maternal Özelliklerin Karşılaştırılması	32
Tablo 5. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Prenatal Özelliklerin Karşılaştırılması	32
Tablo 6. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Erken Dönem Beslenme, Mayi ve Kilo Alım Durumlarının Karşılaştırılması.....	34
Tablo 7. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Erken Neonatal Dönemde Klinik Özelliklerin ve Sonuçların Karşılaştırılması	36
Tablo 8. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Antibiyotik ve Eritrosit Süspansiyonu Kullanımlarının Karşılaştırılması	37
Tablo 9. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Solunum Desteği Özelliklerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 10. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda İlk 24 Saatteki Kan Gazı, Kan Sayımı ve Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması.....	39
Tablo 11. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Natal Özelliklerin Karşılaştırılması	41
Tablo 12. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Maternal Özelliklerin Karşılaştırılması	42
Tablo 13. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Prenatal Özelliklerin Karşılaştırılması.....	42
Tablo 14. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Beslenme, Mayi ve Kilo Alım Durumlarının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Erken Neonatal Dönemde Klinik Özelliklerin ve Sonuçların Karşılaştırılması	46
Tablo 16. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Antibiyotik ve Eritrosit Süspansiyonu ,Kullanımlarının Karşılaştırılması.....	48
Tablo 17. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Solunum Destek Verilerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 18. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda İlk 24 Saatteki Kan Gazı, Kan Sayımı ve Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması	50

ÖZET

32 gestasyon Hafta ve Öncesinde Doğan Prematüre Bebeklerde Öngürebilir Bronkopulmoner Displazi Risk Faktörlerinin Araştırılması

Amaç: Gebelik haftası ≤ 32 hafta olan prematüre yenidoğan bebeklerde BPD gelişimine etki edebilecek prenatal, natal değişkenlerle birlikte postnatal dönemde doğumdan itibaren uygulanan BPD gelişiminde risk faktörü olabilecek tedavi seçeneklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1 Ocak 2020-1 Ocak 2021 tarihleri arasında, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğmuş veya dış merkezde doğmuş olup ilk 24 saati içinde SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne nakil edilmiş olan gebelik yaşı 32 hafta veya altında olan toplam 85 prematüre bebek dahil edilmiştir ve bunlarda BPD gelişiminde etkili olan faktörler araştırılmıştır. Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir.

Bulguların özeti: Çalışmaya dahil edilen hastaların 45'i (%53) BPD tanısı alan, 40'ı (%47) BPD tanısı almayan prematüre hastalardı. BPD tanısı alan hastaların 15'i (%33) orta-ağır BPD, 30'u (%67) hafif BPD olan hastalardı. Tüm hasta grubunda tamamlanmış doz seleston uygulanan bebek sayısı 23 (%27)'idi. BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığı ortalamaları $1081,8 \pm 232,8$ gram, gestasyonel haftaları ortalaması $27,7 \pm 2,1$ gestasyon haftaydı ($p < 0.001$). BPD tanısı alan hastalarda SNAPPE 2 skoru ve yatış süresi, canlandırma gereksinimi daha yüksek ($p < 0.05$), APGAR skorları 1. ve 5. dakika BPD olan olgularda istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$). BPD tanısı alan bebeklerin annelerinin gebelik sayısı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,001$). BPD tanılı hastalarda, BPD tanılı olmayan hastalara göre ilk 15 ve 30 günde beslenme içeriğinin %80'i anne sütü olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0,05$). BPD tanılı hastalar doğum kilosunu BPD tanılı olmayan hastalara göre daha geç yakaladıkları, ilk 15 ve 30. günlerde kilo alımlarının istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$). TPN süresi BPD tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzundu ($p < 0,05$). Gruplar arasında ilk 24 saat, 3. gün mayi alımı açısından fark yokken 7. Gün mayi alımı BPD tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,001$). BPD tanılı grupta RDS tanısı alan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,001$). BPD tanısı alan bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hasta sayısı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). BPD tanılı hastalarda klinik sepsis anlamlı oranda yüksek gözlenirken, kültür pozitif sepsis açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. BPD grubunda yatış süresi yüksek iken ($p < 0,001$), mortalite açısından her iki grup arasında fark yoktu. BPD hastalarında ampirik antibiyotik kullanma süresi daha uzun ve eritrosit süpansiyonu alan hasta sayısı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Çalışmamızda BPD grubunda doğum salonunda invazif, ilk hafta konvansiyonel, ilk 28 gün konvansiyonel ve HFOV ventilasyon, toplam mekanik ventilasyon ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,05$). Lojistik regresyon analizi ile bu veriler yeniden değerlendirildiğinde, gebelik haftasındaki her 1 haftalık azalış BPD riskini 1.97 kat (%95 GA: 1.30-2.97) , gebelik sayısındaki her bir artış BPD riskini 1.69 kat (%95 GA: 1.09-2.60), RDS varlığı BPD riskini 6,54 kat (%95 GA: 1,58-26,99) ve ilk 8 haftada eritrosit transfüzyonun olması BPD riskini 15.79 kat (%95 GA: 3.64-68.45) artırdığı saptandı. Orta-ağır BPD

ve hafif BPD'li bebekler karşılaştırıldığında doğum ağırlıkları ve gestasyon haftaları arasında fark yoktu. SNAPPE 2 skoru orta ağır BPD'li hastalarda daha yüksekti ($p=0,047$). Orta-Ağır BPD'li hastalarda anne yaşı ve gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,037$ ve $p=0,027$ sırasıyla). Orta-ağır BPD tanısı alan bebeklerde ilk eritrosit transfüzyonu uygulanma günü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken saptandı ($p=0,041$). Her iki grup arasında doğum salonu ventilasyon uygulamaları arasında fark yoktu; ilk 28 gün konvansiyonel MV ve HFOV süresi ve toplam MV süresi orta-ağır BPD grubunda daha yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Üitemizde bir yıllık süreçte BPD tanısıyla izlenen prematüre bebeklerde BPD ilişkili etkenler literatürden farklı bulunmamıştır. Doğum salonunda plasental transfüzyonun daha etkin kullanılması ve pretem bebeklerde transfüzyon gereksiniminin azaltılması BPD gelişimini önemli ölçüde azaltılabileceği sonucuna varılmıştır. BPD sıklığı ve risk faktörleri ile ilgili çok merkezli ve prospektif randomize kontrollü araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, yenidoğan, prematüre, akciğer

ABSTRACT

Investigation of Predictive Bronchopulmonary Dysplasia Risk Factors in Premature Infants with Gestational Age Less Than or Equal to Thirty Two Weeks.

Objective: The objective of this study was to evaluate the treatment options that may be a risk factor for the development of BPD applied in the postnatal period from birth along with prenatal and natal variables that may affect the development of BPD in premature newborns with gestational age less than or equal to thirty two weeks.

Materials and Methods: A total of 85 premature babies with gestational age of 32 weeks and less were included in our study in between January the 1 st 2020 and January the 1 st 2021 who were inborn or outborn but had been transferred to the Adana City Training and Research Hospital, Neonatal Intensive Care Unit during the first 24 hours. Incidence of BPD and factors causing BPD development were investigated. The study was designed retrospectively.

Results: Of the patients included in the study, 45 (53%) were diagnosed with BPD, and 40 (47%) were premature patients who were not diagnosed with BPD. Of the patients diagnosed with BPD, 15 (33%) had moderate-to-severe BPD, and 30 (67%) had mild BPD. In the entire patient group, the number of infants who received a completed dose of celestone was 23 (27%). The mean birth weight of the patients diagnosed with BPD was 1081.8 ± 232.8 grams, and the mean gestational week was 27.7 ± 2.1 weeks of gestation. SNAPPE2 score and length of stay were found to be higher in patients diagnosed with BPD, the need for resuscitation was higher ($p < 0.05$), and APGAR scores were statistically lower in patients with 1st and 5th minute BPD ($p < 0.05$). The number of pregnancies of mothers of babies diagnosed with BPD was found to be statistically higher ($p = 0.001$). In patients with BPD, the number of patients whose nutritional content was 80% breast milk in the first 15 and 30 days was statistically significantly lower than patients without a diagnosis of BPD ($p < 0.05$). It was observed that patients with BPD achieved their birth weight later than those without BPD, and their weight gain was statistically lower in the first 15th and 30th days ($p < 0.05$). TPN duration was statistically significantly longer in the group with BPD ($p < 0.05$). While there was no difference between the groups in terms of fluid intake in the first 24 hours and on the 3rd day, the 7th day fluid intake was statistically significantly higher in the group with BPD ($p = 0.001$). The number of patients diagnosed with RDS in the group with BPD was statistically significantly higher ($p < 0.001$). The number of patients with hemodynamically significant PDA was found to be statistically higher in infants diagnosed with BPD ($p < 0.05$). While clinical sepsis was observed to be significantly higher in patients with a diagnosis of BPD, no difference was observed between the groups in terms of culture positive sepsis. While the length of stay was higher in the BPD group ($p < 0.001$), there was no difference between the two groups in terms of mortality. The duration of empirical antibiotic use was longer and the number of patients receiving erythrocyte suspension was higher in BPD patients ($p < 0.05$). In our study, the need for invasive, conventional ventilation in the first week, conventional and HFOV ventilation in the first 28 days, and total mechanical ventilation in the delivery room in the BPD group was statistically significantly higher ($p < 0.05$). When these data are re-evaluated with logistic regression analysis, each 1-week decrease in gestational week is 1.97 times (95% CI: 1.30-2.97) risk of BPD, each increase in the number of

pregnancies is 1.69-fold (95% CI: 1.09-2.60), presence of RDS increase the risk of BPD 6.54 times (95% CI: 1.58-26.99) and having erythrocyte transfusion in a week increased the risk of BPD 15.79 times (95% CI: 3.64-68.45). There was no difference between birth weights and weeks of gestation between moderate-severe BPD and mild BPD. The SNAPPE 2 score was higher in patients with moderately severe BPD ($p=0.047$). Maternal age and number of pregnancies were found to be statistically significantly lower in patients with moderate-severe BPD ($p=0.037$ and $p=0.027$, respectively). The first erythrocyte transfusion day was found to be statistically significantly earlier in infants diagnosed with moderate-severe BPD ($p=0.041$). There was no difference in delivery room ventilation practices between the two groups; The duration of conventional MV and HFOV for the first 28 days and the total duration of MV were higher in the moderate-severe BPD group ($p<0.05$).

Conclusions: BPD-related factors were not found different from the literature in premature babies followed up with a diagnosis of BPD in our unit for a period of one year. It was concluded that using placental transfusion more effectively in the delivery room and reducing the need for transfusion in preterm infants can significantly reduce the development of BPD. There exists a need for multicentered and prospective randomized trials.

Key Words: bronchopulmonary dysplasia, prematurity, lung

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin teknolojik imkanların iyileştirilmesi geliştirilmesi, antenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasıyla prematürelere için yaşam sınırı çok erken gebelik haftalarına inmiş, prematüre yenidoğanlar için sağ kalım oranı artmıştır. Artan sağ kalım oranlarıyla prematürlerde görülen başta bronkopulmoner displazi olmak üzere birçok morbiditeye daha sık rastlanmaya başlanmıştır (1).

Bronkopulmoner displazi (BPD) prematürelilik ile ilişkili en önemli kronik pulmoner morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup uzun süreli önemli nöro-gelişimsel gerilik riski ile de ilişkilidir. BPD'li hastaların bakımı ve izlemi aileler, sağlık sistemi, toplum ve ülke için önemli bir sosyal ve ekonomik yüke sebep olmaktadır.

Gebelik yaşı 32 haftadan küçük prematüre yenidoğanlarda mortalite ve uzun süreli morbiditenin en önemli sebeplerinden biri yaşamın ilk dakikalarından itibaren karşılaştıkları solunum sıkıntısı/yetmezliği ve bu nedenle uygulanan solunum destek tedavilerinin yoğunluk ve süresidir. Antenatal steroid ve postnatal sürfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasıyla respiratuvar distres sendromu (RDS) klinik olarak şekil değiştirmiş ve henüz doğum sonunda başlayan nazal CPAP uygulamasıyla çoğu kez sürfaktana bile gereksinim duyulmaksızın kısa sürede düzelen bir solunum sistemi hastalığına dönüşmüştür.

Doğumu takiben ilk günlerini çoğu zaman non-invaziv ve kısa süreli bir solunum desteği ile geçiren küçük prematürelere ilk haftalarından sonra giderek artan düzeylerde solunum destek gereksinimi duyabilmektedir. Bu solunum destek gereksiniminin nedenleri şunlar olabilir:

1. Büyük patent duktus arteriosusa bağlı soldan sağa şantlar nedeniyle oluşan akciğer ödemi,
2. Santral solunum dürtüsü yetersizliği ve solunum kaslar güçsüzlüğe bağlı prematüre apneleri,
3. Obstrüktif koruyucu reflekslerden yoksun olmaları nedeniyle gelişen hava yolu obstrüksiyonları ve segment alatelektaziler,

4. Hava yollarının hastane mikroorganizmaları ile kolonize olması ile ortaya çıkan pnömoniler,
5. Nozokomial sepsis ve menenjit atakları,
6. Nekrotizanenterokolit (NEK) ve
7. Mekanik ventilasyon gereksinimi sırasında yüksek oksijen ve düşük karbondioksit parsiyel basınçları ile solunum desteği için uygulanan hava yolu basınç/hacimlerine uzun süre maruz kalmaları nedeniyle immatür akciğerlerinde ortaya çıkan hasar.

Doğum ağırlığı en fazla 1000 gr ve gebelik yaşı 28 haftadan küçük olan bebekler, postmenstrüel 36. haftaya geldiğinde oksijen gereksinimi devam ediyorsa bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı almaktadırlar.

Bu preterm bebeklerde BPD risk faktörlerinin belirlenmesi ve BPD gelişen bebekler ve gelişmeyen bebeklerde prenatal, natal ve postnatal faktörlerin irdelenmesi güncel bir konudur.

Bu çalışmanın birincil amacı 01 Ocak 2020 – 01 Ocak 2021 tarihleri arasında, SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan, 32. gebelik haftasında (GH) ve öncesinde doğmuş ve PM 36. haftada yaşayan prematüre bebeklerde; BPD tanısı alan ve almayan preterm bebeklerde prenatal, natal ve postnatal klinik özelliklerin karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı ise; BPD ve orta-ağır BPD gelişiminde etkili olan majör risk faktörlerinin belirlenmesi, çalışmadan elde edilen sonuçlarla prematür bakım ve solunum desteği protokollerinin gözden geçirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüritenin Tanımı

Gebelik süresi annenin son adetinden doğuma kadar geçen süredir. Normal gebelik süresi 37 hafta ile 42 hafta arasındadır. 37 gestasyon haftasından önce doğanlar prematüre, 37-42 gestasyon haftası arasında doğanlar matür, 42 gestasyon haftasından sonra doğanlar postmatüre olarak adlandırılır (2).

Prematüre bebekler gestasyon haftasına ve doğum kilosuna göre gruplara ayrılmaktadır. 23 -27 gestasyon haftası arasında doğanlar; ileri derecede prematüre, 27-34 gestasyon haftası arasında doğanlar; orta derecede prematüre, 34-37 gestasyon haftası arasında doğanlar; geç preterm olarak adlandırılır (3).

Doğduklarında vücut ağırlıkları 2500 gr'ın altında olan bebekler “düşük doğum ağırlıklı” (DDA); 1500 gr'ın altında olan bebekler “çok düşük doğum ağırlıklı” (ÇDDA); 1000 gramın altında doğan bebekler “aşırı düşük doğum ağırlıklı” (ADDA) bebek olarak sınıflandırılmaktadır (4).

2.2. Prematürelerin İnsidansı

Prematürite insidansı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye’de 2009 yılında yapılan çalışmada Türkiye’de prematürite sıklığı %11 olarak belirlenmiştir (5). Amerika Birleşik Devletlerinde 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre prematürite sıklığı %11,4’tür. Bu oran içerisinde; %6.4’ü 28 hafta altı, %10.5’i 28-31 hafta arası, %13’ü 32-34 hafta arası, %70.1’i 34-37 hafta arası doğan prematüre bebeklerdir (6).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki başarılı yeni teknoloji ve klinik uygulamalarına rağmen prematüre bebekler mortalite ve morbidite açısından halen term bebeklere göre çok daha risklidirler. Tüm perinatal komplikasyon ve ölümlerin %85’ini prematüre yenidoğanlarda oluşmaktadır. Bu mortalite ve morbidite doğum haftası ve doğum ağırlığının artması ile azalmaktadır (2).

2.3. Prematürelerin Özellikleri

Cilt ince jelatinöz görünümündedir, kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı vücut ağırlığının cilt yüzeyine olan oranının az olması sebebiyle hipotermiye

eğilimlidirler. Emme yutma koordinasyonu yetersizliğinden 34 hafta altı prematüreler nazogastrik sonda ile beslenirler. Akciğeri immatür ve surfaktan üretimi yetersiz olduğu için solunum problemi yaşarlar. Solunum kontrolü oluşmadığı için apne görülebilir. Fetal dolaşımında var olan duktus arteriozus kapanmalıdır. Duktus arteriozusun açık kalması soldan sağa şanta neden olarak pulmoner gaz değişiminin dahada bozulmasına sebep olur. Glikojen, kalsiyum, demir depolarındaki yetersizlik, postnatal dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, erken anemiye sebep olmaktadır. İmmün sistem tam gelişmediği için enfeksiyonlara eğilim fazladır. Serebral damarların immatüre olması nedeniyle intraventriküler kanamaya eğilim artmıştır. Böbreklerde glomerulotübüler yetersizlik nedeniyle sıvı elektrolit dengesizliğine eğilimlidirler (7).

2.4. Prematür Sorunları

2.4.1. Apne

20 saniyeden uzun süreli solunumun durması veya daha kısa süreli solunum durmasına siyanoz ve bradikardinin eşlik ettiği duruma apne denir (8).

2.4.2. Hava Kaçağı Sendromları

Alveol bütünlüğünün bozulup havanın alveol dışı boşluklara geçmesine hava kaçağı sendromu denir. Pnomomediastinum, pnömoperitoneum, pnömotoraks, pulmoner interstisel amfizem ve pnömoperikardiyum oluşum mekanizmaları birbirine benzer hava kaçağı sendromlarıdır (9).

2.4.3. PDA

Doğum sonrası solunumu takiben ilk dakikalarda arteriyel oksijen konsantrasyonunun artışıyla duktus arteriozus kapanır. Hipoksi ve immatüriteye bağlı bazen kapanmayabilir (2).

2.4.4. Prematür Anemisi

Prematürlerde eritrosit yaşam süresinin kısa oluşu, eritropoetin ve demir depolarının yetersizliği nedeniyle ilk 1-3 ayda anemi gelişebilir.

2.4.5. Hipoglisemi

Prematürlerde glikojen deposunun yetersizliği, yetersiz glikoneogenez, serbest yağ oksidasyonunun az oluşu, epinefrin yanıtı yetersizliği, metabolizmanın ihtiyacının fazla oluşu, yüksek insülin seviyesi, düşük kolesterol seviyesi gibi nedenlerle hipoglisemiye eğilim artmıştır (11).

2.4.6. Sıvı Elektrolit Yetersizliği

Prematürlerde vücut yüzey ağırlığı/vücut ağırlığı oranının yüksek oluşu, ciltlerinin ince jelatinöz kıvamda olması, böbreklerin immatürite sebebiyle idrarı konsantre edememesinden dolayı kilo kaybı fazladır. Bu durum sıvı elektrolit düzenlisizliğine yol açar.

2.4.7. Hiperbilirubinemi

Prematürlerde termilerden daha sık rastlanır. Ayrıca pretermiler ensefalopati yönünden daha risklidir (2).

2.4.8. Neonatal Sepsis

Yaşamın ilk 28 gününde görülen bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik enfeksiyondur. ÇDDA bebeklerde 100 canlı doğumda 1-2 oranında görülmektedir (10).

2.4.9. İntrakranial Kanama

Prematürlerdeki serebral damarların immatür oluşu sebebiyle IVK'ya eğilim yüksektir. 1000-1500 gram aralığındaki bebeklerde %10-20 oranda rastlanmaktadır. İlk 2 evre IVK kendiliğinden rezorbe olurken; Evre 3 ve 4 müdahale gerektirebilir ve bunlarda sekel riski yüksektir (12).

2.4.10. Nekrotizan Enterokolit

Genelde terminal ileumda gözlenen bağırsaklardaki kısmi veya tam iskemi durumuna NEK denir. Term bebeklerde %10 oranında gözlenirken; pretermelerde bu oran artmıştır (11).

2.4.11. Prematüre Retinopatisi

Retinadaki anjiogenezisin duraksayıp buradaki iskemiye bağılı olarak vasküler yapıların anormal proliferasyonuna ROP denir. Prematürite ve hipoksi başlıca nedenidir (13).

2.4.12. Hipoksi-İskemi

Arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalden düşük olmasına hipoksi denir. İskemi ,mevcut olan kan dolaşımının hücre veya organlardaki işlevi yapmada yetersiz kalmasına denir. Hipoksi ve iskemiye bağılı olarak metabolik asidoz, tonus artışı, tonusta azalma, bilinç durumu değişiklikleri ve nöbet görülmektedir.

2.4.13. Respiratuar Distres Sendromu

Prematür bebeklerde görülen akciğer kaynaklı sorunların başında gelir. Doğum ağırlığı azaldıkça ve gestasyon yaşı azaldıkça görülme sıklığı artar

Sürfaktan eksikliğine bağılı olarak geliştiğı için tedavisindeki öncelikli amaç sürfaktanın yerine konması ve sürfaktan eksikliğine bağılı gelişecek olan hiperkapni asidoz ve hipoksinin gelişimini önlemektir. Erken doğum riski olan 24-34 gebelik haftasındaki gebelere doğumdan 48 saat önce betametazon verilmelidir (14).

2.4.14. Bronkopulmoner Displazi

2.4.14.1. Tanımlar Ve Tanı Kriterleri

Bronkopulmonerdisplazi (BPD), çoğunlukla prematürlerin kronik akciğer hastalığı olmasına rağmen, term bebeklerde farklı nedenlerle ortaya çıkan solunum destek gereksiniminin yenidoğan dönemi sonrasında devam etmesi şeklinde tanımlanmıştır (15).

Northway ve arkadaşlarının yaptığı ilk özgün tanımlama klinik bulgular, oksijen tedavi süresi, radyolojik bulgular ve akciğer patolojisi bulgularını kapsamaktaydı. Doğumu takiben ilk 28 günden daha uzun süre oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalığın en ağır klinik seyrini oluşturmaktaydı. Northway'ın tanımladığı BPD kliniğın giderek kötüleştiğı 4 evreden oluşmaktaydı:

Evre1: Bütünlüğü bozulmamış bronş epiteli, düzensiz siliya kaybı, çok miktarda hyalen membranlar zemininde akciğer grafisinde hava bronkogramları, diffüz retikülogranüler görünüm RDS için tipiktir ve yaşamın ilk 3 gününde görülmekteydi.

Evre 2: Yaygın siliyer kayıp, hyalen membran da azalma, alveolerepitel nekrozu, bronş epitelin derejenerasyon, bronşiyollerde ülserasyon patolojik zemininde akciğer grafisinde dağınık opasiteler, kaba düzensiz şekilli küçük vakuoler radyolusen bölgeler yaşamın 4-10. günlerinde görülmekteydi.

Evre 3: Artmış alveoler epitelyum rejenerasyonu, yaygın alveoler kollaps, bronşioler metaplazi, intersitisyel displazi ve bronşiyal kas hipertrofisi patolojik zemininde yaygın küçük radyolusen kistler yaşamın 10-20. günleri arasında görülmekteydi.

Evre 4: Obliteratif bronşiolit, aktif epitelyal proliferasyon, peribronşiyel ve yer yer intersitisyel fibrozis, ciddi bronşiyoller metaplazi zemininde akciğer grafisinde yoğun fibrotik çizgilenmeler, yaygın kistik alanlar, küçük veya büyük kalp, hiperinflasyon ve bazallerde hiperlusen alanlar yaşamın ilk ayından sonra görülmekteydi (16).

Northway ve arkadaşlarının 1967’de yapmış olduğu klasik BPD tanımı ve tanı kriterleri çeşitli araştırmacılar tarafından yenilenmiştir. Bancalari ve arkadaşları aşağıdaki tanı kriterlerini tanımlamışlardır (17).

1. RDS nedeniyle minimum 3 gün mekanik ventilasyon tedavisi almak
2. Postnatal 28. günde solunum sıkıntısı bulgularının devam etmesi
3. Postnatal ilk 28 gün boyunca %40’ın üzerinde FiO_2 ile oksijen desteği gereksinimi
4. BPD ile uyumlu akciğer grafisi bulgularının varlığı

Shepard ve arkadaşları’nın tanımladığı kronik akciğer hastalığına doğru ilerleyişteki radyolojik bulgular, Northway ve arkadaşlarının tanımına benzemektedir (18). 1988 yılında Shennan ve arkadaşları, 32. gebelik haftasından önce doğmuş ve doğum ağırlığı 1500 gr’dan düşük olan prematürelde, postmenstrüel (PM) 36. haftada oksijen gereksiniminin devam etmesinin ve yaşamın ilk 28 gününde oksijen destek

gereksiniminin sürmesinin BPD tanısı açısından anlamlı olduğunu ilk kez göstermişlerdir (19).

Günümüzde de BPD tanımı PM 36. gebelik haftasında oksijen destek gereksiniminin devam ediyor olma durumuna göre yapılmaktadır. Ayrıca beraberinde herhangi bir radyolojik veya histo-patolojik bulgunun eşlik etmesi koşulu aranmamaktadır (20).

Gelişen invaziv ve noninvaziv solunum destek modalitelerine antenatal steroid uygulamaları, surfaktan replasman tedavileri ile küçük prematürelerin yaşamlarının ilk günlerinde aldıkları solunum desteğinin sıklık ve süresi azalmış, BPD'nin klinik tablosu hafiflemiştir. Northway ve arkadaşlarının özgün tanımındaki ciddi tablo yerini “Yeni BPD” olarak tanımlanan daha hafif radyolojik bulgularla seyreden bir klinik tabloya bırakmıştır (21). “Yeni BPD” nin tanımlanmasıyla BPD patofizyolojisi daha net anlaşılmış ve BPD klinik olarak görünüm değiştirmiştir. Yeni BPD birçok farklı tanı kriteri ile tanımlanmış olup, ilk kez Jobe ve Bancalari'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (“National Institutes of Health, NIH”) çalıştayında sunulmuştur (17).

Bancalari ve Jobe tarafından, yaşamın ilk haftaları ile BPD tanısının konacağı 3-4 haftalık devam eden solunum sıkıntısı ve solunum desteği gereksiniminin olduğu süreç için yeni bir tanımlama önermiştir (22).

Bancalari E ve Jobe AH, bu dönemdeki solunum desteğinin sonuçta BPD riskini belirleyen apne, PDA, sepsis, hava yolu obstrüksiyonu gibi nedenlere bağlı olabileceğini, hangi nedenle olursa olsun bir tanı grubu olarak tanımlanması gerektiğini belirtmiş ve bu durum için “*Prematürenin Solunumsal İnstabilitesi*” tanımını önermişlerdir. Aslında bu süreç çok daha önce, patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın, Wilson ve Mikity (1960) ve Krauss (1975) tarafından “*Prematürenin Kronik Pulmoner Yetmezliği*” olarak tanımlanmış olup, orijinal tanım daha sonra “klasik BPD” tanısının gölgesinde kalmıştır (10). Bancalari ve Jobe özellikle “pulmoner yetmezlik” teriminden kaçınmaktadırlar. Çünkü süreç her zaman doğrudan akciğerlerle ilgili olmayıp, arteriyel kan gazlarında genellikle önemli bir bozukluk belirlenmemektedir.

“Yeni BPD” birçoğu aşırı düşük doğum ağırlıklı (Doğum ağırlığı <1000 gr) küçük prematüre bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesine ve RDS veya diğer nedenlerle gelişen solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, gebelik yaşı

<32 hafta olanlar için PM 36. haftada ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olanlar için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden ≥ 21 O₂ gereksinimi olarak tanımlanmıştır (17).

Tablo 1. Yeni BPD Tanı Kriterleri

Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥ 21 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥ 21 O ₂ gereksinimi +Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) Ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense), ≥ 30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense), ≥ 30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

2.4.14.2. Sıklığı

BPD sıklığı merkezler arasındaki tedavi protokollerinin farklı oluşu ve yenidoğan risk faktörlerinin farklı oluşu sebebiyle farklılık göstermektedir.

BPD olgularının %97'sinin 1250 gramdan küçük bebekler oluşturmaktadır. NICHD' nin 1997-2002 yılları arasında 18 000 ÇDDA prematüre üzerinde yaptığı çalışmada doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığı artmaktadır. Bu çalışmada BPD 36. Haftada devam eden oksijen ihtiyacı olarak tanımlanmış ve buna göre sıklık tüm

Çalışma grubunda ortalama %25 olarak saptanmıştır (23). Bu alışma ile bildirilen doğum ağırlığına göre BPD görülme sıklığı Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı

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

BPD sıklığının hesaplanması için hastalığın net olarak tanımlanmasını gerektirir. lkeler ve merkezler arasında BPD tanımı farlılık gösterebilmektedir (24).

Oksijen desteğinin kullanımının hastalığın ana belirleyicisi olması da büyük bir karmaşaya neden olmaktadır, çünkü merkezler arasında hedef oksijen satürasyonu değeri farlılık göstermektedir. Ayrıca oksijen tedavisi postnatal steroid ve diüretik tedavisinden, solunum desteğinin eşitinden ve gebelik haftasından etkilenmektedir (25).

Ellsbury ve arkadaşları oksijen desteğindeki hedef oksijen satürasyonu farlılıklarının, BPD sıklığına etkisini “Vermont Oxford Network” verilerini kullanarak göstermişlerdir. Çalışmaya alınan merkezlerin sadece %41'i oksijen desteğine başlamak için %90'nın altındaki saturasyon değerlerini kullanmaktaydı ve bu merkezlerin BPD sıklığı, oksijen desteğine başlamak için daha yüksek saturasyon değerlerini kullanan merkezlere göre daha düşük bulunmuştur (26).

BPD sıklığı önemli ölçüde gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir. BPD tamamen gelişmemiş akciğerlerin intrauterin dönemde veya doğum sonrası hasarlanması sonucunda bu gelişimin duraklaması sonucu ortaya çıkar. Günümüzde BPD 1200 gram üzerinde doğum ağırlı ile doğmuş prematürelerde daha nadirdir (27). Güney Amerika'da yapılan çok uluslu, 16 merkezli çalışmada doğum ağırlığı 500-1500 gr aralığında olan prematüreler incelenmiş, gebelik haftasına (GH) göre BPD sıklığı ve mortalite oranları belirlenmiştir. Tüm alışma grubunda BPD sıklığı %24.4 olarak tesiptedilirken, sıklığın GH arttıķa azaldığı, en küçük GH'larında %46.6 iken, en büyük GH'larında %8.6 olarak raporlanmıştır (28). Amerika Birleşik Devletleri'nde

ulusal bilgi ağından elde edilen bilgilere göre 1995-1996 yıllarında 500-1500 gr arasında doğum ağırlığına sahip bebeklerin %3-43'ünün 36.GH'da oksijen gereksinimi olduğu bildirilmiştir. BPD sıklığının, hastanede yatış sırasında en az 28 gün süreyle oksijen ihtiyacı olan bebeklerden doğum ağırlığı 500-750 g arasında olanlarda %67, 1251-1500 gr arasında olanlarda ise %1 kadar düşük olduğu saptanmıştır (29).

2.4.14.3. Etyopatogenezi

BPD etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Gelişen solunum desteği yöntemleri ve hedef oksijen saturasyonunun aşağı çekilmesi, klinik uygulamalardaki gelişmelere bağlı olarak BPD'nin patogenezinde ana etken olarak kabul edilen barotravma ve oksijen toksisitesi arka plana geçmiştir. Bunların yerini önemli iki faktör, prematürite ve enflamasyon almıştır (30).

2.4.13.3.1. Akciğer Gelişim Evreleri

Akciğerlerin gelişimi 5 evrede gerçekleşir ve doğum sonrası bu gelişim devam etmektedir. Doğum ne kadar erken gelişirse, akciğerlerin fetal gelişimi o kadar geri kalmaktadır.

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

Psödoglandüler evre (7-16. GH): Hava yolları asinüslere kadar bölünür, dallanır. Respiratuarbronşiyoller ve alveoller henüz gelişmemiştir. Solunum yolu epitel ve kıkırdak yapısı farklılaşmaya başlar. Asinüslere kadar damar yapısı gelişimi tamamlanır.

Kanaliküler evre (16-26. GH): Kübik epitelin gelişmesi, Tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması, surfaktanfosfolipidlerinin depolanmaya başlaması, 20. GH'dan itibaren distalpulmoner yapıların gelişimi gerçekleşir.

Sakküler evre (26/28-32/36. GH): Sakküler duvarların interstisiyel boşlukları belirgin olarak azalır. Sekonder krestler (primitif alveoller) silendirik sakküllere bölünmeye başlar, sekretuar surfaktan yapımı başlar.

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

26-28. GH'nda doğan prematürelerin akciğerleri kanaliküler evrededir. Kanaliküler dönem ve öncesinde postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozduğu için, akciğerlerin postnatal gelişimi hatalı onarım mekanizmaları ile gerçekleşir. Akciğerlerde respiratuar bronşiyoller gelişmez, alveol sayısı kısıtlı kalır.

28. GH'ndan sonra doğan prematürelerin akciğerleri sakküler dönemdedir. Yenidoğan döneminde karşılaşılan hipoksi ve inflamasyon akciğer zedelenmesi ve hatalı onarıma yol açar. Asiner ve alveoler yapıda basitleşme ile alveolar hipoplazi benzeri bir tablo ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur.

2.4.15. Risk Faktörleri

Prematurite/immaturite
Mekanik ventilasyon (volütravma/barotravma)
Antenatal/postnatalenflamasyon/enfeksiyon
Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)
Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
Erken sürrenal yetmezlik
Hiperoksi/oksidan stres/yetersiz antioksidan sistem
Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
Hava yolu obstrüksiyonları
Segmental atelektaziler
Erkek cinsiyet ve beyaz ırk
Genetik faktörler

2.4.15.1. Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Prematürite/İmmatürite: Akciğer gelişimi beş dönemden oluşmakta ve postnatal dönemde de devam etmektedir (33). Embriyonal dönemde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), damar gelişimini uyarırken; transforming growth faktör- β (TGF- β) ise akciğer gelişiminde inhibisyon yapar. Doğum sırasında veya sonrasında gelişen hipoksi, kanaliküler döneme rastlayan 26-28. haftalarda veya daha küçük gestasyon haftalarında doğan pretermelerde akciğer gelişimini olumsuz etkilemektedir. Bu dönemde hatalı onarım mekanizmaları sebebiyle akciğerlerde septasyon tamamlanamamakta, alveol sayısında kayıp ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum

ortaya çıkmaktadır. Gebelik haftası 28 ve sonrası ise sakküler evreye denk gelmekte; bu dönemde gelişen hasarlanma ve rejenarasyonda ise asiner/alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazinin görüldüğü daha hafif bir patoloji meydana gelmektedir (34-36).

Mekanik ventilasyon (volu/barotravma):Mekanik ventilasyon sırasında kısa inspirasyon zamanı ve düşük inspiratuvar basınçların (PİP) kullanılmasının barotravmayı azalttığı, düşük PaCO₂ değerleri ile sonuçlanan yüksek basınç ve tidal volüm uygulamalarının BPD olasılığını arttırdığı 1980'lerin başından itibaren birçok araştırma ile gösterilmiştir (37,38). Doğum salonundan itibaren nazal CPAP uygulamaları ve düşük PİP kullanımı BPD sıklığını azaltmaktadır (39).

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulamaları sırasında küçük hava yolları ve alveollerdeki hasarın barotravmadan daha çok aşırı hacim (volütravma) nedeniyle meydana gelmektedir. Dreyfuss ve arkadaşları sıçan akciğerleri üzerinde yaptıkları çalışmada mikrovasküler geçirgenlik artışı sonucu oluşan akciğer ödemi ve hasarına yüksek hacmin yüksek basınçtan daha çok neden olduğunu ve PEEP'in koruyucu etkisini göstermişlerdir (40).

İntrauterin inflamasyon ve prematüre doğum ventilatör hasarına karşı küçük prematürelere savunmasız bırakır. Kapiller damarlardaki sızıntı surfaktanı inaktive eder, bu da yüzey gerilimini arttırabilmek için daha yüksek basınç değerine gereksinim duymamıza sebep olur. Yüksek inspirasyon basınçları inflamasyonu uyarır. Yüksek basınçla ventile edilmiş deney hayvanlarının akciğer lavajında PAF, tromboksan β_2 ve TNF alfa gibi mediatörlerin arttığı, mekanik ventilasyon uygulanan RDS'li yetişkinlerde düşük tidal volüm kullanımı ile bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar sitokin düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (41).

Hiperoksi/oksidan stres: Prematüre bebekler term bebeklerden daha fazla yüksek düzeyde oksijene ve reaktif oksijen metabolitine maruz kalır. Prematürlerin antioksidan enzim aktiviteleri yetersizdir (25). Tek başına sadece oksijen bile, henüz sakküler evredeki akciğerde septasyonu engellemektedir (42). Yenidoğan hayvanlara sadece oksijen verilerek yapılan çalışmada BPD patolojisine benzer bulgular elde edilmiş, oksijen düzeyi arttıkça da ortaya çıkan hasarın boyutunun arttığı gözlenmiştir (43). Hiperoksi, hücre içi reaktif oksijen türevlerini arttırarak ve konağın hiperoksiye inflamasyon ve stres cevabına neden olarak akciğer hasarı meydana getirmektedir. Yapılan çalışmalarda kemirgenlere %100 oksijen uygulanması sonucu alveol-kapiller bariyerin bozulduğu, pulmoner ödem ve plevral efüzyon geliştiği görülmüştür (44). Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında term bebeklere kıyasla daha fazla demir bulunur (25,42). Prematürlerin karşılaştığı enfeksiyon ve

inflamasyonlar ile proinflamatuvar sitokinlerde ve reaktif oksijen metabolitlerinde artış meydana gelir. Protein, karbonhidrat ve yağların oksidasyonu sonucu ortaya çıkan oksidasyon metabolitleri olan karboniller, hidrokarbonlar, plazma aldehydleri ve malondialdehydler distal havayolu dallanmasında duraklama, hücresel yapılarda apoptoziste artış meydana getirmekte ve fibrozise neden olarak BPD kliniği ortaya çıkmaktadır. Antioksidan savunma mekanizmaları, hücre içi, hücre membranına ait olanlar ve hücre dışı mekanizmalar olarak 3 gruba ayrılır. C vitamini, ürik asit, bilirubin, sülfhidril hücre dışı antioksidan savunma mekanizmalarıdır ve bunlar prematür ve term bebeklerde birbirine benzerdir. SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, sitokrom oksidaz hücre içi antioksidan mekanizmalarını oluşturur. Hücre içi savunma mekanizmaları term ve pretermelerde farklılık gösterir. Glutatyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok azdır. Term bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan yanıt alınabildiği halde prematüre bebeklerde yeterli yanıt alınamaz. Glutatyon prekürsörü olan N-asetilsisteinin dışarıdan verilmesi BPD sıklığında azalma sağlamamıştır (47). Vitamin E, β -karoten, ubiquinol ve koenzim Q hücre membranına ait antioksidanlardır (48). Allopurinolün oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme etkisinin bulunmadığı görülmüştür. A vitamininin, BPD riskini azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir. E vitamini desteğinin, 1.500 g altında doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD üzerine bir etkisi gösterilememiştir (39).

Antenatal/postnatal enfeksiyon/inflamasyon: BPD etyopatogenindeki faktörlerin başında gelir. *Ureaplasma* ve *Mycoplasma* türlerinin rol oynadığı koryoamniyonit antenatal/postnatal enfeksiyonların başında gelir (49). Enfeksiyon durumunda akciğerler bol miktarda sitokin salınımıyla karşı karşıyadır. Buna mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi de eklendiğinde; inflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterize BPD tablosu gelişir (50). Hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozis BPD oluşumuna neden olan başlıca etkenlerdir. TGF- β normalde inflamasyonu sınırlar ve doku tamirinde rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında TGF- β artışı gözlenmiştir.

Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenliğin artmasıyla, proteolitik zedelenme meydana gelir. Nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, α 1-proteinaz inhibitörleriyle inaktive edilerek alveolokapiller ünitenin

bütünlüğünü korur. Elastaz ve $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik, hava yollarında elastazın yükselmesi ve $\alpha 1$ -proteinaz inhibitörü düzeyinde azalmaya neden olur. Bu durum sonucu akciğer hasarı meydana gelir (51). Hasarlanan akciğer dokusunda VEGF salgılanımı da bozarak vasküler gelişimi bozar (52).

Antenatal matürasyon faktörleri: Antenatal steroid uygulaması ve antenatal inflamasyon/enfeksiyon varlığı erken akciğer matürasyonu sağlamakta, RDS'yi önlemekte, fakat BPD gelişmesine sebep olmaktadır (53). Yapılan çalışmalarda antenatal glukokortikoid uygulamalarının RDS sıklığının %50 azaldığı fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma sağlamadığı bildirilmiştir (54). Fetusun inflamasyon/enfeksiyona maruz kaldığı durumlarda amniotik sıvıda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri artarak erken dönemde fetüste histolojik olarak normal olamayan akciğer matürasyonuna neden olmaktadır. Mekanik ventilasyon, sepsis, oksijen tedavisi gibi ek faktörlerin de bu duruma eklenmesi BPD oluşumuna katkı sunmaktadır.

Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi): Aşırı sıvı yüklenmesiyle pulmoner kan akımı artarak interstisyel doku sıvısı artışına neden olur. Akciğer kompliyansındaki azalış, hava yolu direncindeki artış sonucu mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı da artar. Pulmoner kan akımındaki artış akciğerlerde nötrofil birikmesine ve aktivasyonuna da neden olur. PDA olmaksızın doğumu takiben ilk günlerde aşırı miktarda sıvı yüklemesi ve yeterli oranda diürezi sağlanamayan RDS'li prematüre bebeklerde BPD daha fazla görülmektedir (39).

Genetik: Ailede astım öyküsü varlığı ve Human Leukocyteantigensseries A2 (HLA-A2) BPD gelişimi veya şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (55,56). Ayrıca Sürfaktan protein A ve B genleri intron 4 bölgesindeki polimorfizm ile sürfaktan protein C geni dominant mutasyonları BPD ile ilişkilendirilmiştir (57). Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) gen polimorfizminin de BPD sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür (58).

Diğer nedenler: Akciğerlerin hacim olarak gestasyonel haftaya göre beklenenden küçük olması, annenin gebelik döneminde sigara kullanması BPD açısından risk artırıcı etmenler arasında tanımlanmıştır (59). Reaktif hava yoluna sahip olmak, beslenme problemleri, erken dönemde gelişen sürrenal yetmezlik, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı, ağır RDS ve erkek cinsiyet BPD için bildirilen diğer risk faktörleri arasındadır (32).

2.4.15.2. Tedavi Ve Önlem

Bronkopulmoner displazi gelişimi multifaktöriyeldir. 2017’de yayınlanan iki ayrı çalışmada düşük gebelik yaşı, erkek cinsiyet, doğum salonunda entübasyon, annenin gebelikte sigara içmesi, hipertansiyon ve intrauterin büyüme geriliği BPD ile ilişkilendirilmiş (17).

Prematüre doğumların önlenmesi ülkemiz koşulları için güçtür (60,61).

Prematürlerde RDS ve RDS’ye yönelik tedavi yaklaşımları, BPD ile sonuçlanabilen sürece yol açmaktadır. Aşırı düşük doğum ağırlığı/gebelik haftası olan küçük prematürlerde BPD ile sonuçlanan akciğer hasarının henüz doğum salonunda uygulanan büyük tidal hacimli ilk pozitif basınçlı ventilasyon ve oda havasında bile fetal yaşamdakine göre çok yüksek olan oksijen konsantrasyonu ile karşılaşma ile başladığı bilinmektedir.

Prematürlerin akciğerleri immatür ve sürfaktandan yoksundur. Doğum salonunda spontan solunum olan prematürlere, düşük O₂ konsantrasyonu (%21- 30) ile başlanan ve ölçülebilen “positive endexpiratory pressure (PEEP)” (5-8 cmH₂O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilmektedir (62,63). Böylece fizyolojik bir fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijenasyon sağlanmaya çalışılırken, barotravma, volütravma, atelektotravma ve surfaktaninaktivasyonunun en aza indirilmesi hedeflenmektedir.

2.4.15.3. Önlem Ve Destek

2.4.15.3.1. Ventilasyon Ve Oksijen Yönetimi

Akciğerlerdeki yeterli gaz alış-verişinin mümkün olan en az solunum desteği ile sağlanması BPD’nin önlenmesindeki temel stratejidir. Yeterli oksijenizasyon sağlanmaya çalışılırken ilk olarak invaziv olmayan yöntemler tercih edilir.

Prematürlerde yaşamın ilk günlerinde kullanılan invazif olmayan yöntemler nCPAP ve NIPPV’dir. Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nCPAP’ın neden olduğu burun hasarına yol açmadığı için hem primer solunum desteği hem de ekstübasyon başarısını arttırmak amacıyla ısıtılmış-nemlendirilmiş-yüksek akımlı nazal kanülün (HHHFNC) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yapılan retrospektif bir

çalışmada CPAP yerine HHHNFC uygulanan prematürelere yatış süresinin uzadığı ve BPD ile beraber mortalite riskinin arttığı görülmüştür (64). Bu sebeple prematürelere primer solunum desteği olarak önerilmemektedir (39).

Doğum salonunda spontan solunum olan prematürlere, düşük O₂ konsantrasyonu (%21- 30) ile başlanan ve ölçülebilen “positiveendexpiratorypressure (PEEP)” (5-8 cmH₂O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilmektedir (65,66). NIPPV ise nCPAP ile uygulanan PEEP’in üzerine ölçülebilen ve ayarlanabilen bir hızda inspirasyon tepe basıncının (PIP) eklenmesiyle oluşan invaziv olmayan bir solunum desteğidir.

Randomize kontrollü çalışmalar ve bunların meta-analizlerinden çıkan sonuçlar BPD riskini azaltmada ve bebeklerde akciğer hasarını en aza indirmede nCPAP kullanımını önermektedir (65). Yalnızca nCPAP kullanımı bile, surfaktan verilerek veya verilmeksizin uygulanan entübe MV desteği ile kıyaslandığında, BPD ve BPD/mortalite sıklığında azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca nCPAP kullanımı MV ve surfaktan ihtiyacını da azaltmaktadır (66).

Bütün invazif olmayan solunum destek yöntemlerinin kıyaslandığı bir meta-analizde, BPD’nin önlenmesinde en başarılı yöntemin “Less Invasive Surfactant Administration (LISA)” olduğu gösterilmiştir. Solunum desteği nCPAP ile sürdürülürken ince bir kateter yoluyla surfaktan verilmesi LISA olarak tanımlanmaktadır (67,68).

2016 yılında yayınlanan ve 2013’ten sonra yapılan birçok kontrollü randomize çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme ve meta-analizin sonuçları, NIPPV’nin BPD ve BPD/mortaliteyi CPAP’e göre daha fazla azalttığını göstermektedir. 2016 yılına ait Cochrane meta-analizinde ise NIPPV’nin BPD üzerine, nCPAP’a göre daha olumlu bir etkisi gösterilememiş olmasına karşın, RDS geliştiren prematüre bebeklerde entübasyon ve MV gereksinimini daha etkin azalttığı bildirilmiştir (69).

Prematüre bebeklerde BPD gelişimini önlemek için noninvaziv solunum destek yöntemleri kullanılması amaçlanır. Spontan solunumun yetersizliği durumunda entübe edilerek invaziv yöntemlere başvurulur. Konvansiyonel ventilasyon sırasında immatür alveollerin yetersiz hacimde kalması veya aşırı gerilmesi akciğer hasarına yol açtığı için, son yıllarda “tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon” yaygın olarak tercih edilmeye başlanmıştır. 2017 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizi tidal hacim

hedefli modların, basınç kontrollü ventilasyonmodlarına göre BPD/mortalite, pnömotoraks, hipokarbi, IVK sıklığı ve MV süresini azalttığı bildirilmiştir (70).

Primer solunum desteği olarak yüksek frekanslı ventilasyonun (HFOV), konvansiyonel ventilasyonla karşılaştırıldığı kontrollü randomize çalışmaların BPD açısından sonuçları tutarsızdır. HFOV çalışmalarının sonuçlarındaki tutarsızlık hasta, cihaz ve ayarların seçimindeki farklılıklara bağlı olabilir. Buna rağmen, bu çalışmaların Cochrane meta-analizi, akut solunum yetmezlikli prematüre bebeklerde primer solunum desteği olarak seçilen HFOV'nun konvansiyonel ventilasyonla karşılaştırıldığında BPD sıklığını çok az da olsa azalttığını göstermiştir (71). Yüksek MV ayarlarının alveollerde aşırı gelirim yaparak hasara yol açması nedeniyle permisif hiperkarbiye izin verilmesi yaklaşımı uzun zamandır kabul gören bir yaklaşımdı. Ancak, 2015'te yayınlanan, çok merkezli, büyük bir randomize kontrollü çalışmada, doğum ağırlığı 400-1000 g, gebelik haftası 23- 28 hafta arasında olan prematüre bebeklerde permisif hiperkarbinin BPD'yi azaltmadığı gösterilmiştir (72). Bu çalışmadan da yola çıkarak pCO₂ düzeyi 45-60 mmHg arasına hedeflenmeli, hem hipokarbiden hem de hiperkarbiden kaçınılmalıdır.

Entübe edilen prematüre bebeklerde mümkün olan en kısa sürede ekstübasyon denenmeli, MV'den ayırma protokolleri ile MV süresinin kısaltılması hedeflenmelidir. Tüm invazif olmayan solunum desteği yöntemleri ekstübasyon başarısını arttırmaktadır (69). TOLSURF çalışmasında gebelik yaşı ≤ 28 hf. ve 7-14. günleri arasında, MV desteği yanında, inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi almakta olan prematürlerde, 1- 3 gün aralarla, toplam beş doza kadar çoklu surfaktan tedavisi verilmesinin, PM 36-40. haftalarda BPD'yi azaltmadığı gösterilmiştir (73). “TND, RespiratuvarDistres Sendromu ve Surfactan Tedavi Rehberi (2018)” ile önerilen erken kurtarma tedavisi ve akut dönemde tanımlanan endikasyonla uygulanabilen tekrar dozları dışında, ünite yatışı boyunca yinelenen surfaktan tedavisinden kaçınılması önerilir.

Oksidatif hasarın akciğer hasarını arttırabileceği öngörüsüyle %85-89 aralığında tutulan oksijen satürasyonu hedefleri ile %90-95 aralığındaki oksijen satürasyon hedeflerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda düşük hedef oksijen satürasyon grubunda BPD ve ROP sıklığında bir azalma olmamasına karşın, mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74). Ek oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde hedef oksijen satürasyonun %90-94 olması, hedef aralığında kalabilmek için monitör alarm limitlerinin %89-95 olarak ayarlanması önerilir (39).

2.4.15.3.2. Beslenme ve Sıvı Yönetimi

Hemodinamik olarak önemli PDA'nın (hemodynamically significant PDA, hsPDA) soldan sağa şantile akciğer kanlanmasını ve ödemi artırarak akciğerde hasara sebebiyet vererek MV gereksinimine yol açabileceği bilinmektedir. "TND Prematüre Bebekte PDA'ya Yaklaşım Rehberi (2016)" gebelik yaşı <28 hafta olan ADDA bebeklerde, ilk 72 saat içinde PDA'nın ekokardiyografi ile taranmasını ve hsPDA'nın non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlarla tedavi edilmesini önermektedir.

PDA'nın BPD'ye etkisine yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmış ve net bir çıkarıma varılamamıştır (39). Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişiminde düşük gestasyon haftası ve doğum tartısı, inflamasyon, oksijen toksisitesi, volüt travma, ciddi RDS, hava kacakları, PDA, yetersiz beslenme gibi nedenlerin dışında, doğum sonrası ilk haftalarda yüksek sıvı ve sodyum alımının hastalığın sıklığı ve ağırlığını artırdığı da gösterilmiştir. Özellikle postnatal ilk 10 gün içinde uygun tartı kaybına izin vermeyen yüksek sıvı uygulaması, diğer risk faktörlerine göre kontrol edildiğinde dahi BPD riskini artırmaktadır. Ancak bu gerekçeyle çok uzun süre kısıtlı sıvı verilmesi bebeğin besin gereksinimlerini karşılamada yetersizliğe neden olarak prognozu daha da kötüleştirebilir. Ayrıca sıklıkla kullanılan diüretiklerin sodyum kaybına neden olarak büyümeyi olumsuz etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Tüm bu etkileşimler göz önüne alınarak BPD önlenmesi için ve tedavisi sırasında sıvı-elektrolit dengesinin yönetimindeki temel ilke postnatal ilk günlerde olması gereken tartı kaybına izin vermek, sonrasında ise büyüme üzerine odaklanarak hacim yüklenmesine neden optimum beslenmeyi sağlamaktır (75).

İmmatür akciğer dokusunun gelişmesi, hasarlı akciğer dokusunun iyileşme ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesi için yeterli beslenme desteğini sağlanmalıdır. Mümkünse 120-150 kcal/kg/gün miktarında kalori desteği sağlanmalıdır. 10-30 g/gün tartı alımı sağlanmaya çalışılmalıdır. Erken dönemde parenteral beslenmeye başlanmalı ve yeterli protein 3-3,5 g/kg, lipid 3-3,5 g/kg ve karbonhidrat sağlanmalıdır (76). Bununla birlikte BPD'li bebekler için özel bileşim ve süreye sahip bir diyet tanımlanmamıştır (77). BPD adayı prematürelerde akciğerlerde ödem gelişmesine neden olabileceği için sıvı kısıtlaması gerekliliği vardır. Yaşamın ilk günlerinde fazla sıvı alımının BPD riskini artırdığı gösterilmiştir. Sodyum desteğinin başlanması için de ödem gelişimini önleme açısından yeterli diürez başlaması

beklenmelidir. Alınan sıvı volümü PDA gelişimine de neden olabilir. 150-190 mL/kg/gün'den yüksek volümde sıvılar verilmesi akciğer ödemi ve PDA'ya sekonder konjestif kalp yetmezliği gelişmesine neden olur . National Institute Of Child Healthand Human Development (NICHD) verilerinden alınarak yapılan bir analizde yüksek volümde sıvı uygulaması ve hayatın ilk 10 günündeki fizyolojik ağırlık kaybının az olması ile BPD arasında korelasyon gösterilmiştir (78).

2.4.15.3.3. Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi

Prematüre bebeklerde pulmoner hipertansiyon (PH), BPD gelişimine %20-25 sıklıkta eşlik eder. PH varlığı gelişmekte olan BPD'nin şiddeti ve olumsuz prognozla ilişkilidir. 2016'da Avrupa Pediatrik PulmonerVasküler Hastalıklar Network'ü ve 2017'de Amerikan Pediatrik Pulmoner Hipertansiyon Network'ü (PPHNet) BPD adayı ve BPD'li prematüre bebeklerde PH yönetimine ilişkin birbiriyle uyumlu iki uluslararası rehber yayınlamıştır (79,80). Bu rehberde EKO endikasyonlarından, PDA'nın erken tanı ve tedavisinin öneminden bahsedilmekte, PHT gelişmiş BPD'li bebeklerde hedef oksijen saturasyon değerinin %92-95 aralığında tutulacak şekilde oksijen desteği sağlanması gerektiği, akut ataklarda inhale nitrik oksit (iNO) başlanması ve stabilizasyonla birlikte kesilirken klinik iyileşmeyi kolaylaştırdığı için sildenafil başlanması önerilir. Tedavide; sildenafil, bosentan, ilioprost (inhale), milrinon (IV), epoprostenol (IV), treprostinil (IV veya SC) önerilir (80).

2.4.15.3.4. İlaç Tedavileri

2.4.15.3.4.1. Metilksantinler (Kafein)

Metilksantinler prematür apnesinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış olan ilaçlardandır (81). Kafeinin prematür apnesinde tedavi amacıyla kullanılmaya başlandığı prematüre bebeklerde BPD ve tedaviye gereksinim duyulan PDA sıklığını azalttığı, aynı zamanda bu hastalarda 18. aydaki sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir. Aynı hasta grubunu beş yaş izleminde kafeinin bu olumlu etkisi kalkmasına rağmen küçük prematürlerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır (82). 1250 gram altı doğan GY 28'den küçük olan ve BPD riski taşıyan prematürlere yaşamın ilk günü 20 mg/kg yükleme

dozu ile başlanarak PM 36. haftaya kadar 5-10 mg/kg/gün kafein sitrat kullanımı önerilmektedir (39).

2.4.15.3.4.2. 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 yoldan uygulanırlarsa uygulansınlar, kullanım kararı verilirken etkinlik ve yan etkileri her zaman göz önüne alınmalıdır (39).

a) Sistemik Steroid Tedavisi

Yaşamın ilk yedi gününde sistemik deksametazon kullanımıyla ilgili 20 adet ve hidrokortizon kullanımıyla ilgili dokuz adet çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde erken sistemik deksametazon tedavisinin ekstübasyonu kolaylaştırmakla birlikte MV’de kalış süresini kısaltmakta ve BPD sıklığını azalttığı gözlenmiştir (83). Erken dönemdeki yan etkilerinin başında gelen gastrointestinal perforasyon ve geç dönem yan etkilerinin başında gelen serebral palsy nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (84).

Geç sistemik kortikosteroid tedavisinin uygulandığı kontrollü randomize çalışmalarda deksametazon kullanılmıştır. Geç sistemik deksametazon kullanımı prematürlerde 36. Haftada görülen BPD, BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavi gereksinimin azaltmaktadır fakat hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olmaktadır (85). Nörogelişimsel yan etkileri erken dönem steroid tedavisindeki kadar olumsuz değildir (84). Geç sistemik steroid tedavisinin ne zaman başlanacağına, uygulanacak kümülatif doza ve toplamda kullanım süresine dair net çalışma henüz yoktur (86).

Geç sistemik deksametazon tedavisi 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, IVK 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 halen ekstübasyon başarılı bir şekilde yapılmadıysa deksametazon tedavisinin kesilmesi önerilir (39).

b) İn hale Kortikosteroid Tedavisi

Bassler ve arkadaşlarının gebelik yaşı 23-27 hafta olan 863 prematüre bebekte, yaşamın ilk 14 günü 2x400 mikrogram, 14. günden PM 32. haftaya kadar 2x200 mikrogram dozdan inhaler yolla verilen “Budesonid”, BPD ve BPD/mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. Hastaların entübe edilmeden noninvaziv yolla solunum desteği alan üçte birinde BPD/mortalitedeki azalma daha da anlamlı bulunmuştur. Komplikasyonlar açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları izlenmektedir (87,88). Geç dönemde uygulanan inhale kortikosteroid tedavisi BPD ve BPD’ye bağlı mortalite üzerine olumlu bir etkisi saptanmadığı için önerilmez (39).

2.4.15.3.4.3. Vitamin A

Vitamin A çok güçlü bir antioksidan olmasının yanında normal akciğer büyümesi, rejenerasyonu ve solunum yolu epitelinin bütünlüğünün sağlanmasında rol oynamaktadır. Prematüre bebeklerde vitamin A depoları ve vitamin A transport taşıyıcı protein, “retinol-binding protein” (RBP) düzeyleri düşüktür ve bu durum BPD gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Prematüre bebeklerde rutin dozların üstünde vitamin A verilmesinin BPD ve diğer mortaliteler üzerindeki etkisinin incelendiği birçok kontrollü randemize çalışma bulunmaktadır. Son Cochrane meta-analizinde erken ve geç yan etki yaratmaksızın BPD’yi az da olsa azaltabildiği gösterilmiştir (89).

Vitamin A’nın intramusküler uygulaması zor olmasına rağmen oral olarak kullanımı zayıf emilim ve düşük RBP düzeyleri nedeniyle önerilmemektedir. Uygun enteral kullanım ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (90).

Vitamin A’nın doğum ağırlığı <1000 g olan prematüre bebeklerde, doğum sonrası ilk 4 hafta süreyle, haftada 3 gün, 5000 IU, İM uygulanması önerilmektedir (39).

2.4.15.3.4.4. İn hale Nitrik Oksit (iNO)

Alveoler ve vasküler gelişimde rol oynayan iNO eksikliğinde BPD’ye neden olabilir. BPD’nin önlenmesinde iNO kullanımıyla ilgili birçok çalışma olmakla birlikte sonuçları tutarsızdır. Cochrane sistematik derlemesinde BPD’yi önlemede iNO tedavisinin yerinin olmadığını göstermektedir (91). Amerikan Pediatri Akademisi’nin prematürlerdeki iNO tedavisi ile ilgili birçok merkezin incelendiği çalışmasında

postnatal 2. haftada yüksek doz (>20 ppm) iNO kullanımının BPD oranında küçük bir azalma sağladığı ancak bu çalışmanın başka çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (92). BPD ile ilişkili kanıtlanmış pulmoner hipertansiyon tedavisi dışında, BPD'yi önlemek için iNO kullanımı önerilmemektedir (39).

2.4.15.3.4.5. Antioksidanlar

Prematüre bebeklerde antioksidan etkili ilaçlar olan süperoksitdismutaz (SOD), N-asetilsistein, vitamin E ve vitamin C BPD gelişimini önlemediği için rutin olarak kullanımları önerilmemektedir.

2.4.15.3.4.6. Diüretikler, Bronkodilatörler, Anti-reflü İlaçları

Başka endikasyonlar nedeniyle kullanılan diüretikler, bronkodilatörler ve anti-reflü ilaçların semptomatik endikasyonları dışında, BPD adayı prematüre bebeklerde BPD'yi önlemek için rutin kullanımı önerilmez (39,93).

2.4.15.3.4.7. Mukolitikler

İntrakeal veya nebülize dornase- α kullanımının BPD'de görülen mukus tıkaçlarını engellediği görülmüştür (94).

2.4.15.3.5. Gelecek için Umut Veren Tedaviler

2.4.15.3.5.1. İnositol

Surfaktan sentez ve sekresyonunu artırarak pulmoner fonksiyonları iyileştiren inositol, fetal ve neonatal yaşamda görevli bir fosfolipiddir. Tip II pnömositlerde bulunan fosfatidilinositolün üretiminin hücre dışı inositol konsantrasyonuna bağlı olduğu ve inositol desteğinin surfaktan olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir (95). 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 (96). 2015'te yayınlanan Cochrane meta-analizinde biri devam etmekte olan beş randomize kontrollü klinik çalışmaya atıf yapılarak, inositolün BPD 'nin de içinde bulunduğu birçok erken dönem neonatal morbidite sıklığında azalmaya neden olduğu ve bu sebepten umut verici bir ilaç olduğu bildirilmiştir (97).

2.4.15.3.5.2. Clara Hücre Proteini (rHCC10)

“Clara Hücre Proteini” immünomodülatuar ve antienflamatuvar özellikleri olan solunum yolu kirpiksiz epitelleriyle salgılanan bir protein molekülüdür. Çok sayıda hayvan çalışması ve küçük bir pilot çalışma ile olumlu etkisi gösterilmekle birlikte (98) etkinlik ve güvenliliğinin gösterildiği büyük bir randomize kontrollü klinik çalışma devam etmektedir.

2.4.15.3.5.3. Kök Hücre Tedavisi

Uygulama zamanı, dozu ve yoluna ilişkin pek çok konu tartışmalı olsa da, kök hücreler, gelecekte BPD için tek korunma ve tedavi aracı olacak gibi görünmektedir(99). BPD’nin önlenmesinde kök hücre tedavisinin olumlu etkilerinin yayınlandığı Faz 1 klinik çalışma ve 10 yıldan fazla süredir devam eden prelinik çalışmalar mevcuttur.(100-102).

2.4.15.3.5.4. Budesonidin Surfaktana Adsorbe Ettirilerek İntratrakeal Uygulanması

Budesonidin BPD tedavisinde kullanımıyla ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte RDS tanısı almış %50 üzerinde FiO_2 gereksinimi olan 265 ÇDDA prematürede, ilk 4 saat içinde 100 mg/kg dozda surfaktana adsorbe edilmiş 0,25 mg/kg dozda budesonidin, FiO_2 gereksinimi <30 olana dek 8 saat aralarla intratrakeal uygulanmasına ilişkin bir randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır (103). Bu çalışmanın sonuçları olumlu olsa da uzun dönemdeki yan etkileri henüz yayınlanmamıştır.

2.4.15.3.6. Evde Bakım ve İmünizasyon

Prematüre bebeklerin ailelerine hastanede günlük bakım için eğitim verilmelidir. Her bebek için en az iki kişi eğitim almalı, taburculuk öncesi aileye basit resüstasyon tekniklerini öğretilmelidir. Ev oksijen tedavisi verilen bebek oksijen saturasyonunu %92’nin üzerinde tutabiliyorsa yavaş yavaş oksijenden kesme denenebilir. Ev oksijen tedavisi kesildikten sonra bebeğin oksijen saturasyonu en az 4 hafta daha takip edilmelidir (104). Bir yaş altı çocukların yaklaşık olarak yarısı RSV ile enfekte olur ve kalıcı bağışıklık oluşturmaması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar sıkça görülür.

Prematüreler ve BPD'li bebekler için ciddi morbidite ve mortalite riski oluşturmaktadır. Respiratuarsinsityal virüse karşı özgün bir tedavi yoktur, şiddetli enfeksiyonun kontrol altına alınması için poliklonal-RSV-intravenözimmunglobulin (RSV-IVIg [Respi-Gam]) ve monoklonal antikorlar (palivizumab) kullanılmaktadır. Prematüre ve BPD'li bebekler 6 aylık olunca sonbahar mevsiminde başlanarak her yıl aşı yapılmalıdır.(104).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2020 - 01.01.2021 tarihleri arasında 24⁰-33 GH arasında kriterleri karşılayan ve dosya verilerine ulaşılabilen 85 bebek çalışmaya alındı.

Çalışma öncesinde Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı 16.08.2021 tarih ve 290 sayılı kararı ile onay alındı (Ek-2).

Çalışmanın amacı prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimine etki eden prenatal, natal ve postnatal faktörlerin incelenmesi ve BPD tanısı alan bebeklerde bu hastalık için öngörülen hazırlayıcı risk faktörlerinin belirlenmesidir. Hastaların dosya ve epikriz bilgileri geriye dönük olarak taranıp ve belirli parametreler kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1) 24 GH öncesinde ve 32 gestasyon haftasından sonra doğan prematüre bebekler
- 2) Major konjenital anomali olan bebekler (PDA ve septal defektler dışındaki konjenital kalp hastalıkları dahil)
- 3) Dış merkezde doğup hayatın ilk 24 saatinden sonra hastanemiz Yenidoğan YBÜ'sine yatan prematüre bebekler
- 4) 28 günden önce exitus olan bebekler.

3.2. Çalışmada İncelenen Parametreler

3.2.1. Prenatal Özellikler

Anne yaşı, gebelik haftası, gebelik sayısı, preeklampsi, poliolioghidroamnioz, sigara kullanımı, diyabet varlığı, ebeveynler arası akrabalık, koriyoamniyonit varlığı, antenatal steroid ve magnezyum uygulaması olarak anne özellikleri incelendi.

3.2.2. Natal Özellikler

Doğum şekli (normal vajinal doğum/sezaryen), 1. ve 5. dakika APGAR skorları, canlandırma, ilk saat alınan kan gazı, ilk 24 saat tam kan sayımı, prokalsitonin ve crp değerleri olarak belirlendi.

3.2.3. Postnatal Özellikler

Cinsiyet, doğum ağırlıkları, sürfaktan uygulama zamanı, mekanik ventilasyon ve oksijen desteği alma süresi, BPD evresi ve tedavi alıp almadığı, IUGG varlığı, ilk 7 gün hipotansiyon görülmesi, inotrop kullanımı, hidrosefali, IVK, ROP, PDA, kanıtlı ve klinik septik atak sayıları, NEK varlığı, kilo alımı, kan ile idrar kültür üremeleri, ilk iki ayda vankomisin kullanımı varlığı, ilk iki ay kaç ml/kg eritrosit süspansiyonu aldığı, kaç gün total parenteral nütrisyon (TPN) aldığı, 24.saat sonu, 72.saat sonu ve 7.gün sonu kaç ml/kg mayı aldığı, profalaktin kafein alımı ve süresi, hidrokortizon kullanımı hastanede toplam yatış süresi parametreleri incelendi.

Olguların prenatal, natal ve postnatal bilgileri tedavi gördükleri yoğun bakım ünitemizdeki yatış dosyalarından, yatış epikrizlerinden ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ndeki annenin hasta izlem kayıtlarından elde edildi. Eksik dosya ve epikrizler kayıp veri olarak kabul edilerek istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

3.3. Tanımlar

Bronko Pulmoner Displazi

Hastalarda BPD tanısı ve evrelendirmesi, Türk Neonatoloji Derneğinin 2018 Rehberi'ndeki tabloya göre yapıldı (39).

Intrauterin Gelişme Geriliği

Gestasyonel yaş için beklenen fetüs ağırlığının 10. persentilin altında olduğu fetal gelişme bozukluğudur (105). Fetüs normal büyüme eğrisinden progresif bir şekilde sapma gösterir. Fetüsün büyüme potansiyelini olumsuz etkileyen maternal, utero-plasental ve fetal nedenler arasında IUGG olgularının çoğu primer ya da sekonder utero-plasental dolaşım yetersizliğinden kaynaklanır. Plasentadan fetüse yetersiz besin ve oksijen transferi, kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar fetüste anormal boyut küçüklüğüne neden olur (105).

İntra Ventriküler Kanama

Prematüre bebeklerde görülebilen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biri IVK'dır. Kraniyal USG'nin ilk sıra görüntüleme yöntemi olması nedeniyle evreleme için ultrasonografinin bulguları kullanılmaya başlanmış. Biz de

evrelemede USG kullandık. USG'ye göre İVK evrelemesinde (106).

- Evre 1 □ Germinal matriks kanaması (ventrikül içine kanama minimal)
- Evre 2 □ Parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini dolduran kanama
- Evre 3 □ Ventrikülün %50'den fazlasında (dilatasyon yapan) kanama
- Evre 4 □ Periventriküler, parankimal kanama

Biz çalışmamızda evre 3 ve 4 İVK'ları risk faktörü olarak değerlendirmeye aldık.

Prematüre Retinopatisi

Prematüre bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan bir hastalıktır. Hastalığın ciddi formlarında skar oluşumu, retina dekolmanı ve körlük görülebilmektedir. Hastalık 5 evre ve Plus hastalık olmak üzere sınıflandırılır (107).

Patent Duktus Arteriozus

Asendan aortanın sol subklavian arteri verdiği yerin distali ile ana pulmoner arter arasındaki köprü duktus arteriyozustur. Doğumdan sonra kapanması gereken bu bağlantının devam etmesine patent duktus arteriyozus denir. Term yenidoğanların hemen hepsinde ilk 72 saatte fonksiyonel kapanma gerçekleşirken, prematürelerde çeşitli sebeplerle duktusun kapanmaması ya da yeniden açılması birçok hemodinamik değişikliğe ve prematüre morbiditelerinde artışa neden olur (108).

Nekroztizan Enterokolit

Bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır. Walsh ve Kliegman tarafından belirlenen modifiye Bell kriterleri ile tanı konup ve evrelendirildiler (109).

Koryoamniyonit

Annenin vücut sıcaklığının 38 °C'den yüksek olması ile uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz

küre sayısı > 15.000 hücre/mL), serum C – reaktif protein pozitifliği, annede taşikardi (>100 atım/dakika), fetal taşikardi (> 160 atım/dk) bulgularından en az iki tanesinin eşlik etmesidir (110). Annede sadece kötü kokulu ve koyu renkli vajinal akıntı, kötü kokulu amnion mayi ile plasenta varlığı ise şüpheli koryoamniyonit olarak kabul edildi.

Erken Membran Ruptürü

Uterin kasılmalarından önce herhangi bir zamanda membranların açılmasıdır (111).

Kültür Pozitif Sepsis

Sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir veya daha fazla patojenin izole edildiği bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (112).

Klinik Sepsis

Kültüründe patojen etken üretilmeyen fakat klinik ve laboratuvar bulguları olarak sepsis düşündüren durum olarak tanımlanır (112).

3.4. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve IQR) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. BPD gelişimi ve BPD evresi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla Lojistik Regresyon kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hasta 1 Ocak 2020-1 Ocak 2021 tarihleri arasında 877 yenidoğan hastası Yenidoğan YBÜ'ne yatış yaptı. Toplam 72 hasta exitus oldu. 24-32 gestasyon haftası arasında doğan ve Yenidoğan YBÜ'sinde yatan hasta sayısı 277 idi. 24-32 gestasyon haftası arasında yatan hastalardan da 29'u exitus oldu. Hastanemizde doğan 24-32 gestasyon hafta arasındaki bebek sayısı 147 idi. Toplam 54 hastaya BPD tanısı kondu. 32 gestasyon hafta ve altında doğan BPD tanısı alan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise 32 gestasyon hafta ve altında doğan 40 hasta çalışmaya alındı. Toplamda 85 hasta çalışmaya alındı. %70 'i erkek , %30'u kız hastaydı. BPD tanısı alan hastaların %5,9'u 500-750 gram, %21,2'si 750-1000 gram, %69,4'ü 1001-1500 gram, %3,5'i >1500 gram doğum ağırlığındaydı.

BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığı ortamları $1081,8 \pm 232,8$ gram $\pm$ SD (min-max ağırlık), gestasyonel haftalarının ortalama $27,7 \pm 2,1$ hafta $\pm$ SD (min-max GH)dı.

1. BPD Varlığına Göre Karşılaştırma

Çalışmaya alınan hastaların natal özellikleri değerlendirildiğinde; BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlıkları ve gestasyon haftaları, BPD tanısı almayan hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p < 0.001$). Hastaların cinsiyet, uyruk, mortalite, doğum şekilleri ve canlandırma şekilleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). BPD tanısı alan hastalarda SNAPPE skoru ve yatış süresi, BPD tanısı almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). SGA varlığı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Canlandırma gereksinimi olan hasta sayısı, BPD tanısı alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p < 0.05$). APGAR skorları 1. ve 5. dakika BPD olan olgularda istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Natal Özelliklerin Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Doğum ağırlığı, (gr), <i>Ort±SS, min-max</i>	1081,8±232,8 650-1730	1250,5±190,1 800-1800	<0,001
Gestasyon haftası(hafta), <i>Ort±SS, min-max</i>	27,7±2,1 23-32	29,9±1,4 27-32	<0,001
Erkek cinsiyet, n (%)	29 (%64)	30 (%75)	0,292
Uyruğu, n (%) TC Diğer	32 (%71) 13 (%29)	27 (%68) 13 (%32)	0,718
SNAPPE2 skoru, <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	14,4±11,4 14 (17)	8,3±7,1 5 (4,5)	0,006
SGA, n (%)	2 (%4,4)	2 (%5)	0,99
APGAR 1.dk, <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	6±1,2 6 (2)	6,8±1,2 7 (1)	0,001
APGAR 5. dk, <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	7,8±0,9 8 (1)	8,2±0,7 8 (1)	0,014
Doğum şekli, n (%) N V Y C/S	3 (%7) 42 (%93)	1 (%2) 39 (%98)	0,619
Canlandırma, n (%)	26 (%58)	9 (%22)	0,001
Canlandırma şekli, n (%) PBV Entübasyon Göğüs Kompresyonu	9 (%35) 16 (%62) 1 (%4)	4 (%44) 5 (%56) 0 (%0)	0,780

Ort±SS : Ortalama ± Standart Sapma,

Med (IQR) : Medyan (Çeyrekler arası mesafe, 75.persentil değeri – 25.persentil değeri)

Çalışmaya alınan hastaların maternal özellikleri değerlendirildiğinde; BPD tanısı alan bebeklerin anne yaşı BPD tanısı almayan bebeklerin anne yaşına göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). BPD tanısı alan bebeklerin annelerinin gebelik sayısı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Akrabalık durumu, çoğul gebelik, anne sigara kullanımı, doğum sırasında uygulanan anestezi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Maternal Özelliklerin Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Anne yaşı(yıl), <i>Ort±SS</i>	29±7,2	26±5,7	0,040
Akrabalık durumu, <i>n (%)</i>	20 (%44)	11 (%28)	0,105
Çoğul gebelik, <i>n (%)</i>	6 (%13)	6 (%15)	0,826
Gebelik sayısı, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	3,5±2,2 3 (3)	2,1±1,3 1,5 (2)	0,001
Sigara, <i>n (%)</i>	2 (%4)	1 (%2)	0,999
Anestezi, <i>n (%)</i> Yok Genel Spinal / epidural	3 (%7) 0 (%0) 42 (%93)	1 (%2) 2 (%5) 37 (%92)	0,292

Çalışmaya alınan hastaların prenatal özellikleri değerlendirildiğinde; her iki grup arasında seleston ve magnezyum sülfat uygulanmış olması, preeklamsi, diabetes, EMR, oligohidroamnioz ve koryoamnionit varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Prenatal Özelliklerin Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Seleston, <i>n (%)</i> Yok Yarım Tam	26 (%58) 6 (%13) 13 (%29)	29 (%72) 1 (%2) 10 (%25)	0,159
MgSO ₄ <i>n (%)</i>	12 (%27)	9 (%22)	0,657
Preeklamsi, <i>n (%)</i> Yok Preeklamsi Ekplamsi	36 (%80) 8 (%18) 1 (%2)	31 (%78) 8 (%20) 1 (%2)	0,999
Diabet, <i>n (%)</i> Yok Gestasyonel DM	45 (%100) 0 (%0)	39 (%98) 1 (%2)	0,471
UMR, <i>n (%)</i>	7 (%16)	7 (%18)	0,809
Oligohidroamnioz, <i>n (%)</i>	6 (%13)	10 (%25)	0,170
Koryoamnionit, <i>n (%)</i>	3 (%7)	2 (%5)	0,999

Çalışmaya alınan hastaların erken dönem beslenme, mayi ve kilo alımı verileri değerlendirildiğinde; BPD tanılı hastalarda, BPD tanılı olmayan hastalara göre ilk 15 ve 30 günde beslenme içeriğinin %80'i anne sütü olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0,05$). BPD tanılı hastalar doğum kilosunu BPD tanılı olmayan hastalara göre daha geç yakaladıkları görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). TPN kullanımı, TPN başlangıç günlerinde gruplar arasında anlamlı fark yokken TPN süresi BPD tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzundu ($p<0,05$). BPD tanılı olan bebekler ve BPD tanılı olmayan bebeklerin 100 ml/kg beslenmeye ulaşma günü ve yedinci gün kilo değişimleri (doğum ağırlığına kıyasla) açısından da anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bebeklerin kilo alımları açısından gruplar karşılaştırıldığında ilk 15 ve 30. Günlerde BPD tanılı hastaların kilo alımı istatistiksel olarak daha düşük iken ($p<0,05$); ilk 45 ve 60. Günlerde her iki grup arasında farklılık göstermemektedir. Gruplar arasında ilk 24 saat, 3. gün mayi alımı açısından fark yokken 7. Gün mayi alımı BPD tanılı grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Erken Dönem Beslenme, Mayi ve Kilo Alım Durumlarının Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
İlk 15 gün anne sütü alımı, n (%)	13 (%29)	22 (%55)	0,015
İlk 30 gün Beslenmenin %80'i AS, n (%)	19 (%42)	27 (%68)	0,020
Doğum kilosunu yakaladığı gün,(gün) Ort±SS Med (IQR)	13,8±6,4 14 (8)	10,7±4,5 10 (6)	0,003
TPN, n (%)	45 (%100)	40 (%100)	1
TPN başlangıç günü, Ort±SS Med (IQR)	1,02±0,15 1 (0)	1,03±0,16 1 (0)	0,933
TPN süresi(gün) Ort±SS Med (IQR)	25,5±22,2 18 (17)	14,7±10,5 11,5 (8,5)	0,002
100 ml/kg beslenme günü (gün), Ort±SS Med (IQR)	17,6±15,6 14,5 (11)	13,5±6,7 11,5 (8,5)	0,296
Yedinci gün kilo değişimi(gram), Ort±SS Med (IQR)	-60,3±136 -60 (130)	-55,5±66 -55 (90)	0,394
İlk 15 gün kilo alımı (gram/gün) Ort±SS Med (IQR)	2,2±9,8 1 (8,5)	7,7±6,6 7,6 (11)	<0,001
İlk 30 gün kilo alımı (gr/gün) Ort±SS Med (IQR)	12,3±6,1 12,8 (6,9)	17,7±6,3 18,5 (10)	<0,001
İlk 45 gün kilo alımı(gr/gün), Ort±SS Med (IQR)	21,9±30 17,5 (7)	18,5±6,6 18 (7)	0,737
İlk 60 gün kilo alımı(gr/gün), Ort±SS Med (IQR)	19,5±6,8 18,5 (9,3)	19,7±8,1 15 (14)	0,999
İlk 24 saat mayi, Ort±(ml/kg)SS Med (IQR)	83,9±19,1 80 (0)	79,4±13,4 80 (10)	0,070
3. gün total mayi (ml/kg), Ort±SS Med (IQR)	114,6±38,9 105 (35)	106,6±23,5 100 (22)	0,329
7. gün total mayi (ml/kg), Ort±SS Med (IQR)	170±36,6 166 (49)	143,7±25,8 140 (26)	<0,001

Çalışmaya alınan hastaların erken neonatal dönemde klinik özellikleri ve sonuçları değerlendirildiğinde; her iki grup arasında ilk haftada hipotansiyon varlığı ve inotrop kullanımı açısından fark yoktu. Profilaktik kafein kullanımı her iki grupta benzerken, kafein kullanım süresi BPD tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,001$). BPD tanılı grupta RDS tanısı alan hasta sayısı

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$). Profilaktik ve kurtarma surfaktan tedavisi alan hasta sayısı BPD tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). Surfaktan uygulama şekli olarak entübe ve INSURE methodu uygulanan hasta sayısı BPD tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0,001$). BPD tanısı alan bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hasta sayısı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). BPD tanısı alan bebekler ROP,IVH,NEK varlığı açısından BPD tanısı almayanlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BPD tanısı alan hastaların %87'sinde ($n=39$) klinik sepsis görülürken; BPD tanısı almayan hastaların %58'inde ($n=23$) klinik sepsis görülmüştür, fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0,001$). BPD tanısı alan ve almayan bebekler kültür pozitif sepsis görülmesi açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. BPD tanısı alan bebeklerin yatış süresi BPD tanısı almayanlardan daha uzun bulunmuştur ($67,1\pm31,4$ ve $40,3\pm14,1$); fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). BPD tanısı alan hastaların %13 ü ($n=6$) exitus olurken BPD tanısı almayan hastaların %2'si ($n=1$) exitus olmuştur. BPD tanısı alan ve almayan bebekler mortalite açısından kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Erken Neonatal Dönemde Klinik Özelliklerin ve Sonuçların Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Hipotansiyon, n (%)	8 (%18)	5 (%14)	0,599
İlk hafta İnotrop kullanımı, n (%)			
Yok	37 (%82)	35 (%88)	0,212
1	3 (%7)	2 (%5)	
2	5 (%11)	1 (%2)	
3 ve üzeri	0 (%0)	2 (%5)	
Profilaktik kafein, n (%)	43 (%96)	37 (%92)	0,663
Kafein süresi (gün) Ort±SS Med (IQR)	37,9±20,1 43 (33)	18,9±9,9 17 (10)	<0,001
RDS, n (%)	40 (%89)	12 (%30)	<0,001
İlk surfaktan zamanı, n (%)			
Yok	3 (%7)	26 (%65)	<0,001
Profilaktik	18 (%40)	2 (%5)	
Kurtarma	23 (%51)	11 (%28)	
Geç	1 (%2)	1 (%2)	
Surfaktan uygulama şekli, n (%)			
Yok	3 (%7)	24 (%60)	<0,001
Entübe	35 (%78)	15 (%38)	
Insure	7 (%16)	1 (%2)	
Hemodinamik PDA, n (%)	11 (%24)	2 (%5)	0,013
NEK, n (%)			
Yok	34 (%76)	35 (%88)	0,224
Evre 1-2	5 (%11)	4 (%10)	
Evre 3-4	6 (%13)	1 (%2)	
ROP, n (%)			
Yok	28 (%62)	31 (%78)	0,321
Evre 1	6 (%13)	5 (%12)	
Evre 2	9 (%20)	4 (%10)	
Evre 3	2 (%4)	0 (%0)	
İVH, n (%)			
Yok	32 (%71)	32 (%80)	0,528
Grade 1-2	5 (%11)	2 (%5)	
Grade 3-4	8 (%18)	6 (%15)	
Erken neonatal sepsis, n (%)			
Yok	34 (%76)	37 (%92)	0,075
Klinik sepsis	9 (%20)	3 (%8)	
Kültür pozitif sepsis	2 (%4)	0 (%0)	
Klinik sepsis, n (%)	39 (%87)	23 (%58)	0,003
Kültür pozitif sepsis, n (%)	9 (%20)	6 (%15)	0,546
Yatış süresi (gün) Ort±SS Med (IQR)	67,1±31,4 57 (32)	40,3±14,1 38 (14)	<0,001
Mortalite, n (%)	6 (%13)	1 (%2)	0,114

Çalışmaya alınan hastaların antibiyotik ve eritrosit süspansiyonu kullanımıyla ilgili veriler değerlendirildiğinde; BPD tanılı hastalarda BPD tanılı olmayan hastalara göre ampirik antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel fark yokken BPD tanılı hastalarda ampirik antibiyotik süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,37$). İlk 8 haftada vancomycin ve meropenem kullanım süreleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). BPD tanılı hastalarda ilk 8 haftada eritrosit transfüzyonu alan hasta sayısı BPD tanılı olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak yüksek ($n=41$, %91 ve $n=14$, %35) saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında ilk transfüzyon günü ve ilk 8 haftada verilen toplam eritrosit süspansiyonu açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo8).

Tablo 8. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Antibiyotik ve Eritrosit Süspansiyonu Kullanımlarının Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Ampirik antibiyotik, <i>n (%)</i>	44 (%98)	38 (%95)	0,599
Ampirik antibiyotik süre (gün), <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	7,2±3,1 7 (4)	5,8±2,4 7 (3)	0,037
Toplam vancomisin günü <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	17,3±7,9 14 (9)	13,6±5,2 14 (5)	0,069
Toplam meropenem günü, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	16,1±8,6 14 (10)	12,3±4,6 12 (4)	0,144
Eritrosit transfüzyonu, <i>n (%)</i>	41 (%91)	14 (%35)	<0,001
İlk transfüzyon günü, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	16,6±13,7 13,5 (21)	20,7±13,5 20 (17)	0,280
İlk 8 haftada verilen toplam eritrosit miktarı (ml/kg.) <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	56,3±43,7 40 (60)	40±27,2 30 (30)	0,274

Çalışmaya alınan hastaların solunum desteği özellikleri değerlendirildiğinde; BPD tanısı alan hastaların %56'sı ($n=25$) NIV, %44 'ü ($n=20$) invaziv ventilatör ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 'ne gelirken BPD tanısı almayan hastaların %85'i

(n=34) NIV ile ,%15 'i (n=6) invaziv ventilatör ile Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 'ne gelmiştir. Doğum salonunda invaziv meaknik ventilatör kullanımı BPD tanısı alan bebeklerde daha yüksek bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). İlk hafta konvansiyonel MV kullanımı süresi açısından BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerde anlamlı fark saptanırken ($2,6\pm2,3$ ve $0,9\pm1,5$) ($p<0,001$); ilk hafta NIV ve HFOV kullanım süresi açısından ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). BPD tanılı hastalar ile BPD tanılı olmayan hastalar ilk 28 gün konvansiyonel MV süresi $6,5\pm7,2$ ve $1,6\pm2,6$, $p<0,001$, ilk 28 gün HFOV süresi $1,8\pm4,9$ gün ve $0,4\pm1,8$ gün , İlk 28 gün NIV süresi $15,2 \pm 9$ ve $5,4\pm4,6$ gün , toplam MV süresi $14,8\pm21$ gün $2\pm3,1$ gün ve, toplam NIV süresi $26,2\pm13,9$ gün ve $5,8\pm5,2$ gün ve toplam O₂ kullanım süresi $49,9\pm29,8$ gün ve $8,5\pm6,9$ gün istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9.BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda Solunum Desteği Özelliklerinin Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Geliş ventilasyon modu, n (%)			
NIV	25 (%56)	34 (%85)	0,003
Invazif ventilasyon	20 (%44)	6 (%15)	
İlk hafta konvansiyonel MV süresi(gün), Ort±SS Med (IQR)	$2,6\pm2,3$ 2 (5)	$0,9\pm1,5$ 0 (2)	<0,001
İlk hafta HFOV süresi (gün), Ort±SS Med (IQR)	$0,6\pm1,4$ 0 (0)	$0,3\pm1,2$ 0 (0)	0,088
İlk hafta NIV süresi (gün) Ort±SS Med (IQR)	$2,7\pm2,5$ 3 (5)	$3,1\pm1,8$ 3 (3)	0,506
İlk 28 gün konvansiyonel MV süresi (gün) Ort±SS Med (IQR)	$6,5\pm7,2$ 4 (8)	$1,6\pm2,6$ 0 (2,5)	<0,001
İlk 28 gün HFOV süresi (gün) , Ort±SS Med (IQR)	$1,8\pm4,9$ 0 (0)	$0,4\pm1,8$ 0 (0)	0,016
İlk 28 gün NIV süresi (gün), Ort±SS Med (IQR)	$15,2\pm9$ 18 (15)	$5,4\pm4,6$ 4 (3,5)	<0,001
Toplam MV süresi(gün), Ort±SS Med (IQR)	$14,8\pm21$ 6 (15)	$2\pm3,1$ 0 (2,5)	<0,001
Toplam NIV süresi (gün), Ort±SS Med (IQR)	$26,2\pm13,9$ 27 (13)	$5,8\pm5,2$ 4 (2,5)	<0,001
Toplam O ₂ süresi(gün) Ort±SS Med (IQR)	$49,9\pm29,8$ 40 (21)	$8,5\pm6,9$ 6 (8,5)	<0,001

Çalışmaya alınan hastaların ilk 24 saatteki kan gazı, kan sayımı ve akut faz reaktanı verileri değerlendirildiğinde; kan gazı parametreleri arasında gruplar arasında istatistiksel fark bulunamadı. BPD 'li bebeklerde ilk 24 saatte bakılan Hg değeri $15,6 \pm \text{mg/dl}$ iken BPD olmayan bebeklerde $17,3 \pm 2,1 \text{ mg/dl}$ olarak ölçülmüştür. BPD olmayan bebeklerin Hg değeri daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Akut faz reaktanlarından PCT değeri BPD tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek $1,7 \pm 3,3$ bulundu ($p = 0,003$).

Tablo 10. BPD Tanılı ve BPD Tanılı Olmayan Hastalarda İlk 24 Saatteki Kan Gazı, Kan Sayımı ve Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması

	BPD		P
	Var (n=45)	Yok (n=40)	
Metabolik asidoz, n (%)	2 (%4)	0 (%0)	0,496
İlk ph, $Ort \pm SS$	$7,3 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,1$	0,382
$p\text{CO}_2$ $rt \pm SS$ (mmHg)	$48,5 \pm 7,7$	$51,6 \pm 12,3$	0,177
$p\text{O}_2$ $rt \pm SS$ (mmHg)	$49,6 \pm 19,1$	$52,8 \pm 16,5$	0,424
BE, $Ort \pm SS$ Med (IQR)	$-4,2 \pm 6,4$ -2,9 (-21-13,4)	$-4,7 \pm 5,8$ -4 (-25-2,5)	0,422
HCO_2 , $Ort \pm SS$	$19,9 \pm 5$	$19,4 \pm 4$	0,605
Laktat, $Ort \pm SS$ Med (IQR) (mg/dl)	$4,2 \pm 3,3$ 3 (1-14)	$4,8 \pm 4,2$ 3,4 (0,8-18)	0,545
WBC, $Ort \pm SS$ Med (IQR) ($10^3/\mu\text{l}$)	$10,5 \pm 6,4$ 8,6 (3,4-34,6)	$9 \pm 4,5$ 7,4 (2,8-20,4)	0,409
Hb, $Ort \pm SS$ (g/dl)	$15,6 \pm 2,3$	$17,3 \pm 2,1$	<0,001
Plt, $Ort \pm SS$ ($10^3/\mu\text{l}$)	$230,9 \pm 66$	$211,4 \pm 82,4$	0,237
CRP, $Ort \pm SS$ Med (IQR) (mg/l)	$1,5 \pm 3$ 0,4 (0-15)	$0,4 \pm 0,4$ 0,2 (0-1,7)	0,105
PCT, $Ort \pm SS$ Med (IQR)	$1,7 \pm 3,3$ 0,5 (0,1-18)	$1,1 \pm 3,9$ 0,3 (0,1-24)	0,003
İlk 24 saatte en yüksek laktat, $Ort \pm SS$ Med (IQR) (mg/l)	$4,7 \pm 3,3$ 3,4 (1,2-14)	$5,2 \pm 4,1$ 3,5 (1,2-18)	0,728

Lojistik regresyon ile BPD gelişimini en çok etkileyen özellikler belirlendiğinde, gebelik haftasının, gebelik sayısı ve Eritrosit transfüzyonunun en etkili ölçümler olduğu belirlenmiştir. Buna göre,

- Gebelik haftasındaki her 1 haftalık azalış BPD riskini 1.97 kat (%95 GA: 1.30-2.97),
- Gebelik sayısındaki her bir artış BPD riskini 1.69 kat (%95 GA: 1.09-2.60),
- RDS varlığı BPD riskini 6,54 kat (%95 GA: 1,58-26,99),
- İlk 8 haftada eritrosit transfüzyonunun olması BPD riskini 15.79 kat (%95 GA: 3.64-68.45) arttırmaktadır.

2. BPD Evresine Göre Karşılaştırma

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki natal özellikler değerlendirildiğinde; orta-ağır BPD ve hafif BPD'li bebekler karşılaştırıldığında doğum ağırlıkları, gestasyon haftaları, cinsiyet, uyruk, SGA varlığı, APGAR 1. Ve 5. dk skorları, doğum şekilleri, canlandırma, canlandırma şekilleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). BPD evresi orta-ağır ve hafif olan bebeklerin SNAPPE 2 skoru ($20,1\pm14,5$ ve $11,68\pm,5$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p= 0.047$).

Tablo 11. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Natal Özelliklerin Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Doğum ağırlığı(gram), <i>Ort±SS</i>	1103,3±304	1071±193	0,711
Gestasyon haftası, <i>Ort±SS</i>	28,3±2,7	27,4±1,6	0,237
Erkek Cinsiyet, <i>n (%)</i>	8 (%53)	21 (%70)	0,271
Uyruğu, <i>n (%)</i>			
TC	9 (%60)	23 (%77)	0,245
Diğer	6 (%40)	7 (%23)	
SNAPPE2 skoru, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	20,1 ±14,5 16 (30)	11,6±8,5 5 (10)	0,047
SGA, <i>n (%)</i>	1 (%7)	1 (%3)	0,999
1 dk APGAR skoru, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	5,5±1,0 5 (1)	6,2±1,2 6 (2)	0,085
5 dk APGAR skoru, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	7,7±0,7 8 (1)	7,8±0,9 8 (2)	0,508
Doğum şekli, <i>n (%)</i>			
NVY	1 (%7)	2 (%7)	1
C/S	14 (%93)	28 (%93)	
Canlandırma, <i>n (%)</i>	10 (%67)	16 (%53)	0,393
Canlandırma şekli, <i>n (%)</i>			
PBV	2 (%20)	7 (%44)	0,208
Entübasyon	7 (%70)	9 (%56)	
Göğüs Kompresyonu	1 (%10)	0 (%0)	

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki maternal özellikler değerlendirildiğinde; Orta-Ağır BPD’li hastalarda anne yaşı 25,8±7 ve gebelik sayısı 2,5±1,5 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,037$ ve $p=0,027$ sırasıyla). Gruplar arasında anne sigara kullanımı, akrabalık, çoğul gebelik ve doğumda anestezi kullanımı açısından kıyaslandığında istatistiksek olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD'li Hastalarda Maternal Özelliklerin Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Anne yaşı(yıl), <i>Ort±SS</i>	25,8±7	30,5±6,9	0,037
Akrabalık durumu, <i>n (%)</i>	6 (%40)	14 (%47)	0,671
Çoğul gebelik, <i>n (%)</i>	3 (%20)	3 (%10)	0,352
Gebelik sayısı, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	2,5±1,5 2 (3)	4±2,4 4 (3)	0,027
Sigara, <i>n (%)</i>	2 (%13)	0 (%0)	0,106
Anestezi, <i>n (%)</i>			1
Yok	1 (%7)	2 (%7)	
Spinal / epidural	14 (%93)	28 (%93)	

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki prenatal özellikler değerlendirildiğinde; gruplar arasında seleston kullanımı ve magnezyum sülfat uygulanmış olması, preeklampsi, ekplamsi, diabet, UMR , oligohidroamnioz, koryoamnionit varlığı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD'li Hastalarda Prenatal Özelliklerin Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Seleston, <i>n (%)</i>			0,352
Yok	11 (%73)	15 (%50)	
Yarım	1 (%7)	5 (%17)	
Tam	3 (%20)	10 (%33)	
MgSO ₄ , <i>n (%)</i>	2 (%13)	10 (%33)	0,283
Preeklampsi, <i>n (%)</i>			0,797
Yok	13 (%87)	23 (%77)	
Preeklampsi	2 (%13)	6 (%20)	
Ekplamsi	0 (%0)	1 (%3)	
EMR, <i>n (%)</i>	2 (%13)	5 (%17)	0,999
Oligohidroamnioz, <i>n (%)</i>	1 (%7)	5 (%17)	0,647
Koryoamnionit, <i>n (%)</i>	0 (%0)	3 (%10)	0,540

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki hastalarda beslenme, mayi ve kilo alım özellikler değerlendirildiğinde; BPD evresi orta-ağır olan ile BPD evresi hafif olan hastaların ilk 15 ve 30 günde beslenme içeriğinin %80'i anne sütü olan hasta sayısı, TPN alan, TPN başlangıç günü ve süresi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Evresi orta-ağır ve hafif olanlar arasında ilk 15, 30, 45 ve 60. Günlerde kilo alımı açısından gruplar arasında fark bulunamadı ($p>0,05$).

BPD evresi orta-ağır olan hastaların ilk 24 saat aldığı mayi $90,2\pm26,7$ ml/kg iken ; BPD evresi hafif olan hastaların ilk 24 saat aldığı mayi $80,8\pm13,5$ ml/kg saptanmıştır. BPD evresi orta-ağır olan hastaların ilk 24 saat aldığı mayi istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,016$). Gruplar arasında 3. Ve 7. gün hastaların aldığı toplam mayi açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Beslenme, Mayi ve Kilo Alım Durumlarının Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
İlk 15 gün anne sütü alımı, n (%)	2 (%13)	11 (%37)	0,165
İlk 30 gün beslenmenin %80’i AS, n (%)	4 (%27)	15 (%50)	0,135
TPN, n (%)	15 (%100)	30 (%100)	1
TPN başlangıç günü, Ort±SS Med (IQR)	1±0 1 (0)	1±0,2 1 (0)	0,480
TPN süresi, Ort±SS Med (IQR)	32,1±32 20 (12)	22,2±14,9 17 (22)	0,242
100 ml/kg beslenme günü, Ort±SS Med (IQR)	22,1±23,2 17 (15)	15,5±10,1 13 (11)	0,331
İlk 15 gün kilo alımı (gr/gün), Ort±SS Med (IQR)	5,5±15 1,3 (8,3)	0,6±5,3 1 (6)	0,412
İlk 30 gün kilo alımı (gr/gün), Ort±SS Med (IQR)	12,6±9,2 11 (9,4)	12,2±4,4 12,8 (5,2)	0,760
İlk 45 gün kilo alımı (gr/gün), Ort±SS Med (IQR)	17±7,2 15 (8)	23,8±35,3 18 (9)	0,446
İlk 60 gün kilo alımı (gr/gün), Ort±SS Med (IQR)	22,2±7,5 21 (8)	17,3±5,7 17 (11,6)	0,175
İlk 24 saat mayi (ml/kg) Ort±SS Med (IQR)	90,2±26,7 80 (0)	80,8±13,5 80 (0)	0,016
3.gün toplam mayi (ml/kg) Ort±SS Med (IQR)	108,5±30 100 (30)	117,6±42,8 109,5 (40)	0,405
7. gün toplam mayi, (ml/kg) Ort±SS Med (IQR)	160,9±37,2 160 (57)	174,6±36,1 172,5 (50)	0,268

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki erken neonatal dönemde klinik özelliklerin ve sonuçlar değerlendirildiğinde; orta-ağır BPD bebeklerin %40’nda (n=6) postnatal ilk haftada hipotansiyon görülürken; hafif BPD bebeklerin %7’sinde (n=2) postnatal ilk haftada hipotansiyon görüldü. Gruplar arasında postnatal ilk haftada hipotansiyon varlığı açısından ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011). Orta-ağır BPD olan bebeklerde hafif BPD’li olan bebeklere göre inotrop ve çoklu inotrop kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,017).

Proflaktik kafein kullanımı ve süresi açısından BPD evresi ağır-orta olan bebekler ile hafif olan bebekler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). BPD tedavisi olarak steroid kullananılan bebek sayısı, steroid başlangıç günü, steroid toplam tedavi günü ve kümülatif dozları açısından istatistiksel fark gruplar arasında gözlenmezken steroid tedavisine başlarken hastaların ventilatör modları karşılaştırıldığında orta-ağır BPD grubunda NİV ($n=4, \%67$ ve $n=4, \%44$) veya KMV'da olma oranı hafif BPD'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0.023$). Gruplar RDS, ilk surfaktan zamanı ve surfaktan uygulama şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). BPD evresi ağır ve orta olan bebekler ile hafif olan bebekler arasında PDA, ROP, NEK, IVH görülme sıklığı kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). BPD evresi ağır ve orta olan bebekler ile hafif olan bebeklerin yatış süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmazken; BPD evresi orta-ağır olan bebeklerde mortalite ($n=5 \%31$ ve $n=1 \%3$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,012$). BPD evresi ağır -orta olan bebekler ile hafif BPD olan bebekler klinik sepsis ,kültür pozitif sepsis, erken neonatal sepsis görülme açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD'li Hastalarda Erken Neonatal Dönemde Klinik Özelliklerin ve Sonuçların Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Hipotansiyon, <i>n (%)</i>	6 (%40)	2 (%7)	0,011
Inotrop kullanımı, <i>n (%)</i>			0,017
Yok	9 (%60)	28 (%93)	
1	2 (%13)	1 (%3)	
2	4 (%27)	1 (%3)	
Profilaktik kafein, <i>n (%)</i>	14 (%93)	29 (%97)	0,999
Kafein süresi, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	31±27,2 18 (36)	41,2±15 44 (15)	0,089
BPD steroid, <i>n (%)</i>	6 (%40)	10 (%33)	0,660
BPD steroid başlangıç günü, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	52,7±9,9 53,5 (19)	45,6±10,4 44 (16)	0,181
BPD steroid toplam günü, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	10,5±12,6 6 (2)	5,1±1,5 5 (2)	0,456
BPD steroid kümülatif dozu, <i>Ort±SS</i> <i>Med (IQR)</i>	1,21±1,11 0,89 (0,44)	0,57±0,25 0,60 (0,30)	0,113
RDS, <i>n (%)</i>	13 (%87)	27 (%90)	0,999
İlk Surfaktan zamanı, <i>n (%)</i>			0,624
Yok	1 (%7)	2 (%7)	
Profilaktik	8 (%53)	10 (%33)	
Kurtarma	6 (%40)	17 (%57)	
Geç	0 (%0)	1 (%3)	
Surfaktan uygulama şekli, <i>n (%)</i>			0,999
Yok	1 (%7)	2 (%7)	
Entübe	12 (%80)	23 (%77)	
Insüre	2 (%13)	5 (%17)	
PDA, <i>n (%)</i>	5 (%33)	6 (%20)	0,464
BPD steroid ventilatör modu, <i>n (%)</i>			0,023
Yok	0 (%0)	6 (%56)	
NİV	4 (%67)	4 (%44)	
Entübe	2 (%33)	0 (%0)	

NEK, n (%)			
Yok	10 (%67)	24 (%80)	0,497
Evre 1-2	2 (%13)	3 (%10)	
Evre 3-4	3 (%20)	3 (%10)	
ROP, n (%)			
Yok	10 (%67)	18 (%60)	0,533
Evre 1	3 (%20)	3 (%10)	
Evre 2	2 (%13)	7 (%23)	
Evre 3	0 (%0)	2 (%7)	
İVH, n (%)			
Yok	8 (%53)	24 (%80)	0,116
Grade 1-2	2 (%13)	3 (%10)	
Grade 3-4	5 (%33)	3 (%10)	
Yatış süresi (gün), Ort±SS Med (IQR)	79,9±44,9 79 (65)	60,8±19,8 54 (22)	0,152
Mortalite, n (%)	5 (%33)	1 (%3)	0,012
Klinik sepsis, n (%)	14 (%93)	25 (%83)	0,647
Kültür pozitif sepsis, n (%)	4 (%27)	5 (%17)	0,454
Erken neonatal sepsis, n (%)			
Yok	10 (%67)	24 (%80)	0,411
Klinik sepsis	4 (%27)	5 (%17)	
Kültür pozitif sepsis	1 (%7)	1 (%3)	

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki antibiyotik ve eritrosit süspansiyonu kullanımıyla ilgili veriler değerlendirildiğinde; orta-ağır BPD 'li bebekler ile hafif BPD'li bebekler ampirik antibiyotik kullanımı, ampirik antibiyotik kullanım süresi, toplam vankomisin ve meropenem kullanım süresi açısından kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hafif BPD' si olan bebekler ile Orta-Ağır BPD 'si olan bebekler eritrosit transfüzyonu, ilk eritrosit transfüzyon uygulama günü, ilk 2 ayda toplam uygulanan eritrosit süspansiyon miktarı açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$); ağır-orta BPD tanısı alan bebeklerde ilk eritrosit transfüzyonu uygulanma günü $10,8\pm12$ istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha erken saptandı ($p=0,041$) (Tablo 16).

Tablo 16. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda Antibiyotik ve Eritrosit Süspansiyonu ,Kullanımlarının Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Ampirik antibiyotik, n (%)	15 (%100)	29 (%97)	0,999
Ampirik antibiyotik süre (gün), Ort±SS Med (IQR)	7±2 7 (3)	7,4±3,5 7 (5)	0,981
Toplam vancomisin günü, Ort±SS Med (IQR)	19,1±7,2 16 (13)	16,2±8,2 14 (6)	0,076
Toplam meropenem günü, Ort±SS Med (IQR)	18,1±7,8 16 (17)	14,8±8,9 14 (6)	0,101
Eritrosit transfüzyonu, n (%)	15 (%100)	26 (%87)	0,285
İlk transfüzyon günü, Ort±SS Med (IQR)	10,8±12 5 (12)	19,9±13,8 17 (20)	0,041
İlk 2 ayda toplam verilen eritrosit miktarı ml/kg, Ort±SS Med (IQR)	72,3±49,9 60 (80)	47,4±37,9 40 (30)	0,102

BPD evrelerine göre dağılan solunum desteği özellikleri değerlendirildiğinde; orta-ağır BPD ile hafif BPD olan bebeklerin ilk geliş ventilatör desteği, ilk hafta konvansiyonel MV ve ilk hafta HFOV süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmazken ilk hafta NIV desteği alan hasta sayısı istatistiksel olarak hafif BPD grubunda daha yüksek bulundu (1,7±2,4 ve 1,7±2,4) (p= 0,031). Orta-ağır BPD ile hafif BPD’li hastalara göre ilk 28 gün konvansiyonel MV süresi (9,7±8,7 ve 5±5,9 p=0,041), ilk 28 gün HFOV süresi (4,2±7,5 ve 0,7±2,5 p=0,013) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzunken ilk 28 gün NIV süresi (9,9v±9,5 ve 17,8±7,6 p=0,011) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulundu. Orta-ağır BPD’si olan hastaların toplam MV uygulanma süresi 29,7±27,9 gün iken; hafif BPD’ si olan hastaların toplam MV uygulanma süresi 7,3±1,1 gündür. Bu süre orta-ağır BPD’li hastalarda daha uzun saptanmıştır; aradaki fark anlamlı bulundu (p=0,004). Toplam NIV süresi ve toplam O₂ süresi olarak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD'li Hastalarda Solunum Destek Verilerinin Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Geliş modu, n (%)			
NIV	6 (%40)	19 (%63)	0,138
İnvazif ventilasyon	9 (%60)	11 (%37)	
İlk hafta konvansiyonel MV süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	3,3±2,5 3 (5)	2,3±2,1 2 (4)	0,212
İlk hafta HFOV süresi (gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	1±1,8 0 (2)	0,3±1,1 0 (0)	0,065
İlk hafta NIV süresi (gün) , <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	1,7±2,4 0 (5)	1,7±2,4 3 (5)	0,031
İlk 28 gün konvansiyonel MV süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	9,7±8,7 6 (11)	5±5,9 3 (7)	0,041
İlk 28 gün HFOV süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	4,2±7,5 0 (6)	0,7±2,1 0 (0)	0,013
İlk 28 gün NIV süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	9,9±9,5 6 (20)	17,8±7,6 20 (11)	0,011
Toplam MV süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	29,7±27,9 26 (54)	7,3±11 4 (8)	0,004
Toplam NİV süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	21±18,3 21 (32)	28,8±10,5 30 (12)	0,114
Toplam O2 süresi(gün), <i>Ort±SS Med (IQR)</i>	63,9±44,6 45 (47)	42,9±15,2 40 (18)	0,224

BPD evrelerine göre dağılan gruplardaki ilk 24 saatteki kan gazı, kan sayımı ve akut faz reaktanı verileri değerlendirildiğinde; her iki grup arasında ilk 1 saatte alınan laktat düzeyi (5,6±4,1 ve 3,5±2,7) orta-ağır BPD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken (p=0,034) diğer kan gazları parametrelerinde, ilk gün tam kan sayımı parametrelerinde ve akut faz reaktanları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 18. Orta-Ağır BPD ve Hafif BPD’li Hastalarda İlk 24 Saatteki Kan Gazı, Kan Sayımı ve Akut Faz Reaktanlarının Karşılaştırılması

	BPD Evre		P
	Orta-Ağır (n=15)	Hafif (n=30)	
Metabolik asidoz, n (%)	1 (%7)	1 (%3)	0,999
İlk ph, Ort±SS	7,2±0,1	7,3±0,1	0,189
pCO ₂ , Ort±SS (mmHg)	49,3±8,9	48,1±7,1	0,608
pO ₂ , Ort±SS (mmHg)	41,9±13,4	53,5±20,5	0,055
BE, Ort±SS Med (IQR)	-6,5±7,2 -3 (8)	-3±5,8 -2 (4)	0,125
HCO ₃ , Ort±SS	19,2±6,5	20,3±4,1	0,504
Laktat, Ort±SS Med (IQR)	5,6±4,1 4,2 (4,1)	3,5±2,7 2,65 (2,5)	0,034
WBC, Ort±SS Med (IQR) (10 ³ /μl)	10,4±4 9,5 (3,7)	10,6±7,5 7,85 (8,6)	0,359
Hb, Ort±SS (gr/dl) (gr/dl)	15,6±2,5	15,5±2,2	0,847
Plt, Ort±SS (10 ³ /μl)	213,2±69,7	240,4±63,1	0,202
CRP, Ort±SS Med (IQR) (mg/L) (mg/dl)	0,69±1,00 0,2 (0,9)	1,84±3,55 0,45 (1,4)	0,208
PCT, Ort±SS Med (IQR)	1,84±4,69 0,38 (0,37)	1,56±2,39 0,58 (1,04)	0,214
Laktat, Ort±SS Med (IQR) (gr/dl) (mg/dl)	5,6±4 4,2 (3,9)	4,2±2,9 3,15 (2,4)	0,219

5. TARTIŞMA

BPD gelişiminde tanımlanan risk faktörleri zamanla değişse de bunların başında prematürite gelir. Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme riski artmaktadır (17). 2015 yılında yapılan 7081 hastanın verilerinin derlendiği toplum temelli bir retrospektif kohort çalışmada ÇDDA'lı preterm bebeklerde 36 GH'dan 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 (113). Amerika'da 26 merkezde doğan aşırı erken doğmuş bebeklerin dahil olduğu (22-28 GH, 34636 bebek) anne/yenidoğan bakımı, komplikasyonlar ve ölüm oranlarındaki 20 yıllık (1193-2012) eğilimleri gözden geçirildiği çalışmada, BPD insidansının 26 ve 27 GH bebeklerde anlamlı şekilde arttığını ancak bu artışın 22-25 GH ve 28 GH grubunda gözlenmediğini ortaya koymuştur. Bu çalışmadaki 8 merkez değerlendirildiğinde 2009-2012 arasında 28 GH dışında tüm haftalarda BPD riskinin arttığı tespit edilmiştir (114). 13987 ÇDDA'lı preterm bebeğin değerlendirildiği retrospektif çalışmada BPD sıklığının 16 yıllık periyotta %7,3'ten % 16'ya anlamlı bir oranda yükseldiği gözlenmiştir (115).

Bizim çalışmamızda BPD tanısı alan hastaların %5,9'u 500-750 gram, %21,2'si 750-1000 gram, %69,4'ü 1001-1500 gram, %3,5'i >1500 gram doğum ağırlığındaydı. BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığı ortalamaları 1081,8±232,8 gram iken BPD olmayanların doğum ağırlığı ortalamaları 1250,5±190,1 gram; BPD olanların gestasyonel haftalarının ortalama 27,7±2,1 haftaydı. BPD olmayanların gestasyonel haftalarının ortalama 29,9±1,4 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.

Zhang ve arkadaşları 1999-2009 yılları arasında 1.500 g ve altında doğan ve en az 28 gün yaşayan 149 bebeği inceleyerek BPD için risk faktörleri belirlemeye çalışmıştır. BPD insidansı %48,3 olarak tespit edilmiştir. Risk faktörlerinden gestasyon haftası ≤30 hafta olanlarda BPD riski, olmayanlara göre 9,507 kat artmış olarak bulunmuştur (116). Cunha ve arkadaşları'nın, Eylül 2000 ile Kasım 2002 arasında 1.500

g altında 86 yenidoğanın incelendiği prospektif kohort çalışmalarında BPD gelişiminde en önemli risk faktörlerinden birinin gestasyon haftası olduğunu, 30 hafta ve altında doğanlarda BPD gelişme olasılığının 2,76 kat artmış olduğunu göstermişlerdir (117). Bizim çalışmamızda yaptığımız regresyon analizine göre gestasyonel haftadaki her bir hafta düşüş BPD gelişme riskini 1,9 kat arttırmaktadır ($p<0,0001$).

Literatürde düşük APGAR skorunun BPD gelişimiyle ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. BPD'li 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 (118). Bir başka çalışmada 1. Dakika APGAR skorundaki her 2 birimlik düşüşün, BPD gelişiminde 1,6 kat risk artışına neden olduğu saptanmıştır. (119). Lapcharoensap ve arkadaşlarının çalışmasında BPD'li bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skoru ortalaması düşük saptanmış; 4-7 arası puan alanlarda BPD gelişme olasılığının 1,54 kat, 3 ve altı puan alanlarda ise 3,52 kat artmış olduğu gözlenmiştir (113). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında BPD gelişenlerde 1. dakika APGAR skoru $4,8\pm2,3$ iken 5. dakika APGAR skoru $6,8\pm1,6$ idi (120). Yurttutan ve arkadaşlarının çalışmasında BPD olan bebeklerde 5. dk APGAR ortalaması $6,6\pm1,6$ puan olarak saptanmıştı (121). Bizim çalışmamızda birinci dakika APGAR skoru ortalaması BPD'li grupta $6\pm1,2$ puan iken BPD olmayan grupta $6,8\pm1,2$ puan olup ; beşinci dakika APGAR skoru ortalaması BPD 'li grupta $7,8\pm0,9$ puan iken BPD olmayan grupta $8,2\pm0,7$ puan olarak saptanmıştır. BPD gözlenen grupta 1 ve 5. Dakika APGAR skorları BPD gözlenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,014$). Çalışmamızda APGAR skorunun BPD evrelerinde anlamlı fark göstermediği görüldü. Çalışmamızda BPD gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara nazaran ve orta-ağır BPD gelişen hastalarda hafif BPD'li hastalara nazaran SNAPPE skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,047$). Çalışmamızda BPD gelişen ve orta-ağır BPD gelişen hastalar hayatın ilk dakikalarından itibaren dezavantajlı olan hastalardı.

Antenatal steroid (ANS) uygulamasının prematür doğum beklenen durumlarda bebeklerde RDS, NEK, IVK ve neonatal mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Ancak ANS uygulamasının RDS riskini azaltmasına ve dolayısıyla MV süresini kısaltmasına rağmen BPD sıklığını azalttığı gösterilememiştir. ANS uygulama oranları literatürde %69,1 ila % 75 arasında değişmektedir (122).

Bizim çalışmamızda tam kür ANS uygulanan hasta oranı %27 idi (n=26). Bu oran literatürdeki oranlara göre ciddi anlamda düşüktü. BPD'li olan ve BPD olmayan hastalar kıyaslandığında da ANS uygulaması açısından farklılık gözlenmemiştir. BPD evreleri karşılaştırıldığında da antenatal steroid uygulaması oranlarında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Yaşamın ilk dakikalarında solunumun yetersiz olduğu ve ileri canlandırma gereksinimi olan prematürlerde oksijenizasyon sağlanmaya çalışılırken aynı zamanda bebeği barotravma, volütravma, atelektotravmadan korumak için CPAP kullanımı günümüzdeki en uygun ve kanıt değeri en yüksek yaklaşımdır. (39). Doğum salonunda solunum desteğinin yönetimiyle ilişkili birçok randomize çalışma vardır. COIN, SUPPORT ve Vermont Oxford Network doğum salonu yönetimi çalışmalarında protokol olarak farklılıklar olsa da her çalışmanın kendi analizinde CPAP ve ampirik entübasyon uygulanan gruplar arasında 36. GH'da BPD veya ölüm açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir (123-125). Ancak tüm bu randomize kontrollü çalışmaların toplu değerlendirildiği metaanalizlerde nCPAP uygulamasının ölüm veya BPD gelişimini küçük ama istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu metaanalizler sonucunda tedavi gereken hasta sayısı 20-35 olarak belirlenmiştir (126-128).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin ve Türk Neonotoloji Derneği'nin önerilerine göre doğum salonundaki ilk stabilizasyon uygulamalarına rağmen entübasyon gereksinimi olan prematürelere profilaktik surfaktan uygulanmalı, spontan solunumu olan bebeklerde sürfaktan sonrası hızla ekstübasyon ve noninvazif ventilasyon (NİV) denenmelidir. Aynı zamanda BPD riski taşıyan prematüre bebeklere doğum salonunda 5-6 cm H₂O nCPAP uygulanmalıdır (39). Erken nCPAP uygulanmasıyla BPD'nin %33'ten %4'lere düştüğü bildirilmiş ancak nCPAP ile ilgili daha çok bilimsel çalışmanın yapılması, nCPAP'ın olumlu etkilerinin araştırılması gerektiği öngörülmüştür (129). Bizim çalışmamızda BPD grubunda BPD olmayan hasta grubuna göre doğum salonunda invazif ventilasyon uygulaması anlamlı olarak daha fazla; noninvazif ventilasyon uygulamasının ise anlamlı olarak daha az hastaya uygulandığı gözlemlendi (p=0,03). Orta-ağır BPD grubu ile hafif BPD gruplarında ise doğum salonunda invazif ve noninvazif ventilasyon uygulanan hasta sayısı açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Preterm bebeklerin doğum odası canlandırma uygulamaları da mortalite ve morbidite açısından önem taşımaktadır. Özellikle doğum salonunda oksijen desteğinin

makul düzeylerde tutulması hiperoksiye bağılı doku hasarının önlenmesi açısından gereklidir. Preterm bebeklerin doğum salonu canlandırmalarında düşük (%21-40) ve %100 oksijen uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmalarda BPD riski veya ölüm açısından her iki uygulama gruplarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (130). TO₂RPIDO çalışmasını da içeren metaanalizde doğum odasında yüksek ve düşük O₂ kullanılan preterm bebeklerin sonuçları değerlendirildiğinde ölüm veya BPD üzerinde anlamlı fark gözlenmediği gösterilmiştir (131).

Toplanan mevcut veriler, resüsitasyon sırasındaki başlangıç oksijen değerinin BPD riskini etkilediğini göstermese ve neonatal resüsitasyon sırasında kullanılan optimal başlangıç oksijen konsantrasyonu ve aşırı erken doğmuş bebeklerde normal SpO₂'ye ulaşma süresi konularında önemli bir kanıt boşluğu olsa da preterm bebeklerde saf oksijen kullanımı şiddetli nörogelişimsel bozukluk olasılığının artması ve BPD, IVH veya nörolojik hasar insidansının artması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda doğum salonunda BPD olan gruptan toplam 26 (%58) ; BPD olmayan gruptan toplam 9 (%22) hastaya ileri canlandırma işlemi yapılmıştı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,001). Her iki grup arasında canlandırma şekli açısından istatistiksel fark saptanmadı. BPD 'li hastalarda doğum salonunda canlandırma uygulaması açısından anlamlı fark gözlenmedi. Bu sonuç doğum salonunda uygulanan ileri canlandırma uygulamaları ile BPD arasında ilişki olduğunu düşündürmekteydi. Ancak aynı ilişki BPD evreleri arasında gözlenmedi.

BPD'li bebeklerde, akciğer hasarı/onarım süreci ile birlikte artan solunum işi ve inflamatuvar yanıt, daha yüksek enerji tüketimi gerektirmektedir (132). Uberos ve arkadaşları, bir kohort çalışmasında, BPD'li bebeklerin, BPD 'li olmayanlara kıyasla daha düşük toplam kalori aldığını gösterdi (76.1 kcal/kg/gün ve 91.1 kcal/kg/gün) (133). Klevebro ve arkadaşları 296 aşırı erken doğmuş bebekte erken besin alımının büyüme ve BPD riski üzerindeki etkisini incelemiş ve 7 ile 27. günler arasında enerji alımında her ek 10 kcal/kg/gün kalori alımının BPD riskinde %9 azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (134).Retrospektif bir kohort çalışması, aşırı erken doğmuş bebeklerde, doğum sonrası ilk hafta boyunca düşük enerji içeren yüksek sıvı alımının BPD'nin şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ehrenkranz ve arkadaşları, aşırı düşük doğum ağırlıklı (501-1000 g) bebeklerden oluşan bir kohortta hastane içi kilo alımı ve yenidoğan morbiditeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdi. Bebekler, en düşük

çeyrektekiler ortalama 12 g/kg/gün, en yüksek çeyrektekiler ise ortalama 21 g/kg/gün kazanacak şekilde kilo artışı çeyreklerine bölünmüştü. Hastanede kilo alımının en düşük çeyreğindeki bebeklerde BPD insidansı ve doğum sonrası steroid kullanımı daha yüksek olarak bulunmuştu (135). Natarajan G ve arkadaşlarının ortalama gestasyon haftası $25 \pm 1,2$ olan 375 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmalarında postnatal büyüme geriliğinin şiddetli BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (136). Al-Jebawi ve arkadaşları 226 hastanın alındığı retrospektif kohort çalışmalarında ADDA'lı bebeklerde ilk haftadaki beslenme, kalori ve sıvı alımının BPD şiddeti üzerine etkisini değerlendirdiklerinde düşük kalori alımının ve yüksek sıvı alımının orta-ağır BPD riskini arttırdığını göstermişlerdi (137).

Çalışmamızda ilk 15 gün ve 30 günde beslenmenin %80'ini anne sütü olan hasta sayısı BPD'li hastalarda BPD olmayan hastalara göre daha düşüktü ($p=0,015$ ve $p=0,020$). BPD evreleri arasında anne ile beslenmede farklılık gözlenmedi. BPD'li hastaların doğum kilosunu yakaladığı gün sayısı daha geçti ($p=0,003$). BPD olmayan bebekler doğum kilosuna daha erken ulaşmışlardır ($p=0,003$). BPD olmayan bebeklerin ilk 15 ve 30.gün kilo alımı daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durum BPD evreleri açısından fark göstermemiştir. BPD olan ve olmayan hastalarda ve BPD orta-ağır ve hafif evrede olan hastalarda 45 ve 60. günlerdeki kilo alımı açısından ise farklılık gözlenmedi. Doğum kilosuna erken ulaşan ve ilk ay içerisinde kilo alımı daha iyi olan bebeklerin BPD gelişme riskinin daha düşük olduğu ancak BPD evreleri arasında fark oluşturmadığı görüldü. Bu sonuçlar ilk ayda alınan kilo ve kalorinin BPD gelişmesinin önlenmesinde daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında 14 gün ve üzeri TPN kullanımında lipit peroksidasyonu sonrası oluşan toksik metabolitlerin BPD gelişimine zemin hazırlayacağı vurgulanmıştı. Çalışmada BPD'li olguların %86'sının 14 günden fazla TPN aldığı görüldü. BPD saptanmayanlarda ise bu oran %28 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (138). Chessex ve arkadaşları ışınlanmış TPN alanlarda toksik metabolitlerin zararlı etkilerinin azaltarak BPD'nin %30 daha az görüldüğü saptanmıştır (139). Bizim çalışmamızda TPN alan hasta sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu ancak BPD'li hastalarda TPN kullanım süresi BPD olmayan hastalardan daha uzun bulundu ($p=0,002$). BPD evreleri arasında ise TPN kullanımı ve süresi açısından anlamlı fark gözlenmedi. Enteral beslenmeye geç başlanan yeterli kalori alımının sağlanamadığı ve

uzun süre TPN alan bu hasta grubunda BPD gelişme riskinin arttığı sonucuna varılmıştır.

Kan transfüzyonu ile BPD arasında ilişkiye dair literatürde de birçok çalışma vardır. Demirel ve arkadaşları eritrosit transfüzyonu sayısının iki ve üzeri olduğu prematürlerde, BPD riskinin hiç eritrosit transfüzyonu yapılmayanlara oranla 3,47 kat arttığını saptanmış (140). Hellström W ve arkadaşlarının, 28. gebelik haftasından önce doğan preterm bebeklerde doğum sonrası 1-14. günlerde uygulanan yetişkin kan transfüzyonları ile numune almayla ilişkili kan kaybı ve ciddi yenidoğan morbiditelerinin gelişimi arasındaki ilişkileri araştırdıkları çalışmada, kan kaybının çoğunluğunun doğum sonrası ilk günlerde gerçekleştiği ve yaşamın ilk 2 haftasında endojen kan hacminin %58'inin tükenmesine yol açtığını gösterdi. Numune almayla ilişkili kan kayıpları, BPD gelişen bebeklerde BPD olmayanlara göre doğum sonrası ilk haftada daha fazla olduğu göstermiştir. Gestasyon hafta ve doğum ağırlığı ne kadar düşükse kan kaybı, transfüzyon sıklığı ve miktarı daha yüksek gözlenmiş. Bu kan kaybı, yetişkin kan bileşenleri ile alınan transfüzyonların hacmi ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (141).

Birçok çalışma, preterm bebeklere yetişkin donörlerden yapılan kan transfüzyonu ile ileri derece beyin kanaması, NEK, IVK veya BPD gelişimi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (142-143).

Transfüzyon sonucunda ortaya çıkan oksidatif stresin neden olduğu hasar ve preterm bebeklerin oksidatif strese karşı savunmasız olması, olası bir nedensel faktör olarak sunulmuştur. Serum demir seviyesi, transfüze edilen eritrositlerden salınan Hem'in parçalanmasıyla artar. Aşırı demir yüklenmesi sonucu serbest radikallerin dokuya zarar vermesi de diğer suçlanan mekanizmalardır (144-145). Lee EY ve arkadaşları 250 ÇDDA'lı bebeğin değerlendirildiği çalışmalarında ÇDDA'lı preterm bebeklerde eritrosit transfüzyonu ile NEK ve BPD arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır (146).

Bizim çalışmamızda da BPD olan bebeklerin ilk hemoglobin değeri BPD olmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$); orta-ağır BPD ve hafif BPD'li hastalarda ilk hemoglobin değerinde ise farklılık göstermemiştir. Ayrıca yaşamın ilk 8 haftasında BPD olan 45 hastanın 41'ine (%91) eritrosit transfüzyonu

yapılırken; BPD olmayan 40 hastanın 14'üne (%35) eritrosit transfüzyonu yapılmıştır ($p<0,001$). Orta –ağır BPD'li hastaların 15'ine (%100), hafif BPD'li hastaların ise 26'sına (%87) eritrosit transfüzyonu yapılmıştır, anlamlı fark gözlenmemiştir. İlk 8 haftada verilen toplam eritrosit transfüzyonu miktarı bakımından BPD olan ve olmayan hastalarda anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde orta-ağır BPD ve hafif BPD grupları arasında ilk 8 haftada toplam eritrosit transfüzyonu miktarı bakımından fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda ilk 8 haftada uygulanan eritrosit transfüzyonu BPD riskini 15.79 kat (%95 GA: 3.64-68.45) arttırmaktadır. Ancak bu güçlü ilişki orta-ağır BPD ile hafif BPD grubunda saptanmamıştır.

Oligohidroamnioz fetusta pulmoner hipoplazi ve vasküler displazi yoluyla pulmoner hipertansiyon gelişimine neden olabilmektedir (147). 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 (148). Bizim çalışmamızda gruplar arasında oligohidroamniyozun farklılık göstermediği görüldü. Çalışma grubumuzda oligohidroamniotik anne bebeğinin az sayıda bulunmasının bu sonuca neden olduğu düşünülmektedir.

Sürfaktan tedavisinin akut akciğer hasarında başarılı sonuçlar verdiği fakat BPD gelişimini engellemediği bilinmektedir. RDS belirtileri ve semptomları olan bebeklerin incelendiği metaanalizde , erken dönem sürfaktan tedavisi uygulanan bebeklerin , ilerleyen zamanlarda selektif sürfaktan tedavisi uygulananlara göre mekanik ventilasyon 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/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 (149), Kanmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise 3,7 kat azalttığı görülmüş (150). Bizim çalışmamızda sürfaktan uygulama şekli ve zamanı ayrımı yapılmaksızın kıyaslama yapıldığında

sürefaktan uygulananlarda RDS'li olgularda BPD gelişimi daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda RDS varlığı BPD riskini 6,54 kat (%95 GA: 1,58-26,99), arttırmaktadır.

BPD'li prematürlerde invaziv mekanik ventilasyon gereksinim süresi uzundur. Yurttutan ve arkadaşlarının çalışmasında mekanik ventilasyonda kalma süresi hafif BPD'de $8,6\pm 8,5$ gün (0-30) iken, ağır BPD'de $55,7\pm 22,7$ gün (25-98) olarak saptanmış ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur. Tüm BPD'li bebeklere bakıldığında ortanca mekanik ventilasyon süresinin 14 (0-98) gün olduğu görülmüştür (121). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasının 50 BPD'li bebeklerde nazal CPAP süresi ortanca değeri 2 (0-30) gün, SIMV süresi ortanca değeri 9 gün (0-90), oksijen desteği süresi ortalama $48,4\pm 20,7$ gün (28-114) olarak saptanmıştır (120). 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 (127). Bizim çalışmamızda BPD olanların doğumda invazif solunum desteği, ilk hafta konvansiyonel MV süresi; ilk 28 gün konvansiyonel MV süresi, HFO ventilasyon süresi ve NIV süresi, toplam MV süresi, toplam NIV süresi, toplam oksijen maruziyet süresi BPD olmayan gruptan daha yüksek bulunmuştur. Orta-ağır BPD grubunda ilk hafta NIV, ilk 28 gün konvansiyonel ventilasyon, HFOV ve NIV süresi ve toplam mekanik ventilasyon süresi hafif BPD grubuna göre daha uzundu. Doğumda invazif ve noninvazif solunum desteği ise her iki grupta benzer bulunmuştu.

Nazokomiyal enfeksiyon, BPD'nin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir, ancak daha iyi enfeksiyon kontrolü yoluyla BPD'nin önlenip önlenemeyeceği bilinmemektedir. California Perinatal Quality Care Collaborative veri tabanından 129 hastaneden 30 haftadan küçük 22.967 prematür bebeği içeren bir kohort çalışmasında, nazokomiyal enfeksiyon oranları 2006 ve 2013 yılları arasında %25'ten %15'e düşerken, BPD %35'ten %30'a düştüğü gözlenmiştir. Hastanelerin tek tek düzeltilmiş BPD oranlarının, hastane enfeksiyonu oranlarıyla pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiş ve BPD oranlarındaki bu %8'lik düşüşün, nazokomiyal enfeksiyondaki azalmayla ilişkilendirilebileceğini vurgulamışlardır (151). Aldemir ve arkadaşlarının prematüre ve ÇDDA olan 42 BPD tanılı hastada yaptığı çalışmada olgularda geç sepsis %66 (kültür (+) %20, klinik sepsis %46) oranında saptanmış (152). Bizim çalışmamızda BPD'li gruptaki 39 hastada (%87) ; BPD olmayan 23 (%58) hastada klinik sepsis gözlenmiştir

ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,003$). Ancak kültür pozitif sepsis açısından fark saptanmadı. Orta-ağır BPD grubu ile hafif BPD gruplarında klinik sepsis ve kültür pozitif sepsis anlamlı farklılık göstermedi.

Bağırsakların ve akciğerlerin mikrobiyomunun gelişen bağışıklık sistemi ve organ gelişimi ile karmaşık etkileşimi, muhtemelen BPD'nin gelişiminde daha fazla bilgi sağlayacaktır. Mikrobiyal disbiyoz, BPD ilerlemesi ve şiddeti ile ilişkili olabilir. Kültür negatif sepsis ve negatif inflamatuvar parametreleri olan bebeklerde uzun süreli antibiyotik tedavisi mikrobiyal disbiyozu neden olabilir. Kültür negatif sepsiste daha yüksek antibiyotik kullanım oranları, BPD gelişimi de dahil olmak üzere olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması önerilmektedir (153-154).

Bizim çalışmamızda BPD olan ve olmayan hastalarımızda ampirik antibiyotik kullanımı fark göstermezken, ampirik antibiyotik süresi BPD olan grupta daha uzundu. İlk 28 günde antibiyotik kullanımları açısından anlamlı fark yoktu. Orta-ağır ve hafif BPD gruplarında ise ampirik antibiyotik kullanımı, süresi ve ilk 28 günde antibiyotik kullanımları açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Literatürde sıvı alımı ile BPD gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma vardır. Oh ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yayınlanan 1382 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeğin incelendiği bir retrospektif çalışmada, BPD'nin daha yüksek sıvı alımı ve daha az doğum sonrası kilo kaybı ile ilişkili olduğu bulundu (155). Bu fenomen, yaşamın ilk 4 gününde daha fazla miktarda sıvı ve net kilo alımı ile BPD ve PDA gelişimi arasında bir ilişki olduğunu gösteren VanMarter ve arkadaşları tarafından 223 bebek üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da görülmüştür (156). Yaşamın ilk günlerinde dışarıdan fazla sıvı alımının, hücre dışı sıvının fizyolojik absorpsiyonunu ve doğumdan sonra oluşan diürezisi engellediği varsayılmıştır. Guo MM ve arkadaşları, yaşamın ilk 4 gününde artan sıvı alımının şiddetli BPD gelişimi ile ilişkili olduğunu, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı gibi faktörler dikkate alındıktan sonra bile bağımsız bir risk faktörü olmaya devam ettiğini göstermiştir. Yaşamın 2. ila 4. günleri arasında daha yüksek sıvı alımı olan ÇDDA'lı bebeklerde ciddi BPD gelişme riskinin arttığını göstermişlerdir. (157). Ming ve arkadaşlarının 32 hafta ve 1500 gram altı 75 infantın incelendiği çalışmasında BPD gelişimi gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve 2-4 günler arası toplam sıvı miktarı ile ilişkilendirmiştir. Sıvı alımı çeşitli sebeplerle

yüksek olan grupta BPD gelişimi daha yüksek bulunmuştur. BPD gelişiminde PDA yoluyla önemli soldan sağa şantın pulmoner hidrostatik kapiller basınçları artırarak pulmoner ödem artışına ve akciğer kompliyansının azalmasına yol açtığı bilinmektedir. PDA 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. Cunha ve arkadaşlarının 86 yenidoğanla yaptığı çalışmasında PDA varlığının BPD gelişimini 1,94 kat artırdığı saptanmıştı (120). 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 hemodinamik anlamlı PDA daha yüksek oranda gözlenmiştir ancak hemodinamik anlamlı PDA orta-ağır BPD ve hafif BPD gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir. BPD gözlenen grupta ilk 24 saat ve 3. gün mayi miktarı arasında fark yokken, 7. günde mayi alımı BPD olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Orta-Ağır BPD'li grupta ilk 24 saatteki mayi miktarı daha yüksek iken ($p=0,016$), 3 ve 7. günlerde anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, BPD ve orta-ağır BPD gelişiminde hayatın ilk günlerinde alınan mayi miktarının yüksek oluşunun etkili olabileceği düşündürmektedir. Çalışmamızda idrar çıkarımı verisinin olmaması ise bu sonuca varmayı kısıtlayan bir parametredir.

BPD, serebral palsy, bilişsel bozukluk ve sağırılık dahil olmak üzere önemli uzun vadeli pulmoner ve nörogelişimsel sekellere sebep olmaktadır (158).

Sistemik steroidlerin doğum sonrası uygulaması ekstübasyonu kolaylaştırır; BPD ve mortalite risklerini azaltır. Bununla birlikte, özellikle BPD riski düşük olan bebeklerde deksametazon kullanıldığında bu faydanın, artan serebral palsy ve diğer motor anormallik riskleri göz önüne alınarak değerlendirilmesi gerekir (159).

İdeal olarak, postnatal steroid uygulamasının zamanlaması, nörogelişimsel riski artırmadan pulmoner faydayı en üst düzeye çıkarmalıdır. Ancak optimal zamanlama hala bilinmemektedir. Postnatal steroid tedavisinin ortalama başlangıç zamanı, bu mevcut uygulamanın güvenliği ve etkinliği belirsiz olmasına rağmen, 4. haftaya doğru ötelenmiştir (160).

Postnatal steroid tedavisinin kısa dönem sonuçlara etkisi de bir çok çalışmada irdelenmiştir. Harmon HM ve arkadaşlarının yaptığı 27 GH'nın altında doğan 951

bebeğin dahil olduğu kohort çalışmasında postnatal steroid alan bebekler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada postnatal steroid maruziyeti 8 hafta ve sonrası olan (≥ 50 gün) bebeklerde ilk 4 haftada (21-28 gün) maruz kalanlara göre şiddetli BPD oranının artmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada mekanik ventilasyona ve hiperoksiye daha uzun süre maruz kaldıktan sonra steroidlerin anti-inflamatuar etkilerinin daha azaldığı ve postnatal 50.günün antiinflamatuar etkilerinin azalmasında eşik değer olabileceği öngörülmüştür (161).

Erken steroid (<72 saat) ile orta erken (>15 gün) steroid uygulamasının karşılaştırıldığı büyük bir randomize kontrollü çalışmada ($n = 285$), 36 haftada oksijen bağımlılığı veya ölüm açısından gruplar arasında hiçbir fark gösterilememiştir(162).

Başka bir çalışmada, postnatal steroid tedavisi 7 ve 14 günde başlayan iki grup karşılaştırılmış, 7. günde steroid alan grupta erken ekstübasyon gözlenirken 28 günde oksijene bağımlılık ve 3 aylıkken akciğer fonksiyonlarının her iki grupta benzer olduğu gözlenmiştir (163).

371 preterm bebekte 2 haftalık ve 4 haftalıkken steroid uygulamasının karşılaştırdığı başka bir çalışmada da 36. haftada oksijen ve ventilatör bağımlılığı açısından hiçbir fark gösterilememiştir(164).

Harmon HM ve arkadaşlarının geniş kohort çalışması önceki çalışmalarla uyumlu sonuçlara sahip olsa da en önemli farkı 7. haftadan sonra başlanan steroid tedavisinin BPD ve özellikle şiddetli BPD'ye eğilimi arttırdığını gösteren ilk çalışma olmasıdır (161).

Bizim çalışmamızda orta-ağır BPD ve hafif BPD'li olgular karşılaştırıldığında steroid başlangıç günü ($52,7 \pm 9,9$ ortalanca 53,5 gün ve $45,6 \pm 10,4$ ortalanca 44 gün), steroid süresi ($10,5 \pm 12,6$, ortalanca 6 gün ve $5,1 \pm 1,5$ ortalanca 5 gün) ve steroid kümülatif doz ($1,21 \pm 1,11$ mg/kg ve $0,57 \pm 0,25$ mg/kg) arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Hastaların toplam mekanik ventilatör süresi orta-ağır BPD, hafif BPD grubuna göre anlamlı şekilde daha uzun gözlendi ($p=0.004$). Ancak toplam NIV süresi ve toplam oksijen maruziyeti açısından ise anlamlı fark gözlenmedi. Hastanede yatış süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmezken, mortalite orta ağır BPD grubunda daha yüksekti (5 güne karşı 1 gün, $p=0,012$). Bizim çalışma hastalarımızda steroid başlama zamanı açısından fark olmaması, orta ağır BPD grubunda mekanik ventilasyon süresinin uzun olmasına ve oksijen maruziyet süresinin benzer olmasına

neden olduğunu düşündürmektedir. Harmon HM ve arkadaşlarının çalışmasında ifade edildiği üzere postnatal steroid zamanının geciktirilmesi pulmoner sonuçların düzelmesini engelleyebilmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif bir analiz olduğu için kontrol edemediğimiz önyargılar ve çelişkiler vardır. Çalışmanın bir kohort çalışması olması ve BPD hastalığının kendi özelliğinden de kaynaklandığı üzere BPD'li hastaların gestasyonel hafta ve doğum ağırlıklarının düşük olması gruplar arasındaki homojinete etki eden bir unsurdu. Çalışmamızda ileri derecede preterm (< 24 GH altı) bebeklerin bulunmamaktaydı. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması kısıtlılıkların başında gelmekteydi. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun uygun prenatal bakım ve antenatal steroid uygulamasından mahrum olmuş olması postnatal takiplerinin daha sorunlu ve morbidite ve mortaliteye maruz kalmalarıyla da ilişkili olabileceği düşündürmekteydi. BPD multifaktöryel bir hastalık olması nedeniyle çalışmamızda irdedeğimiz ancak örneklemin küçük olmasından dolayı BPD ile güçlü bir ilişki gösteremediğimiz parametrelerle alakalı daha geniş hasta sayısının olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- 1- Hastanemize 1 Ocak 2020-1 Ocak 2021 tarihleri arasında 24-32 gestasyon haftası arasında hastanemizde bebek sayısı 147 idi, 29'u exitus oldu. Toplam 54 hastaya BPD tanısı kondu. 32 gestasyon hafta ve altında doğan BPD tanısı alan 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise 32 gestasyon hafta ve altında doğan 40 hasta çalışmaya alındı. Toplamda 85 hasta çalışmaya alındı. %70 'i erkek , %30'u kız hastaydı. .
- 2- BPD tanısı alan hastaların %5,9'u 500-750 gram, %21,2'si 750-1000 gram, %69,4'ü 1001-1500 gram, %3,5'i >1500 gram doğum ağırlığındaydı. BPD tanısı alan hastaların doğum ağırlığı ortalamaları $1081,8 \pm 232,8$ gram iken BPD olmayanların doğum ağırlığı ortalamaları $1250,5 \pm 190,1$ gram; BPD olanların gestasyonel haftalarının ortalama $27,7 \pm 2,1$ haftaydı. BPD olmayanların gestasyonel haftalarının ortalama $29,9 \pm 1,4$ haftaydı.
- 3- 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.
- 4- Çalışmamızda yaptığımız regresyon analizine göre gestasyonel haftadaki her bir hafta düşüş BPD gelişme riskini 1,9 kat arttırmaktadır ($p < 0,0001$).
- 5- Çalışmamızda BPD' li bebeklerde 1 ve 5. Dakika APGAR skorları BPD olmayan bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0,014$).
- 6- Çalışmamızda BPD'li bebeklerde BPD olmayanlara göre; orta-ağır BPD gelişen hastalarda hafif BPD'li hastalara kıyasla SNAPPE skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,047$).
- 7- Doğum salonunda BPD olan gruptan toplam 26 (%58) ; BPD olmayan gruptan toplam 9 (%22) hastaya ileri canlandırma işlemi yapılmıştı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$) BPD'li grupta evreler arasında anlamlı fark gözlenmedi.
- 8- Çalışmamızda ilk 15 gün ve 30 günde beslenmenin %80'ini anne sütü olan hasta sayısı BPD'li hastalarda BPD olmayan hastalara göre daha düşüktü ($p=0,015$ ve $p=0,020$).

- 9- Çalışmamızda BPD'li hastaların doğum kilosunu yakaladığı gün sayısı daha geçti ($p=0,003$).
- 10- Çalışmamızda BPD'li bebeklerde RDS varlığı, surfaktan kullanım oranı, hemodinamik PDA varlığı, klinik sepsis, ampirik antibiyotik kullanım süresi ve eritrosit transfüzyon oranı daha yüksek bulunmuştur.
- 11- Çalışmamızda surfaktan uygulama şekli ve zamanı ayırımı yapılmaksızın kıyaslama yapıldığında surfaktan uygulananlarda RDS'li olgularda BPD gelişimi daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).
- 12- Çalışmamızda BPD'li gruptaki 39 hastada (%87) ; BPD olmayan 23 (%58) hastada klinik sepsis gözlenmiştir ve aradaki fark anlamlıdır ($p<0,003$). Ancak kültür pozitif sepsis açısından fark saptanmadı. Orta-ağır BPD grubu ile hafif BPD gruplarında klinik sepsis ve kültür pozitif sepsis anlamlı farklılık göstermedi.
- 13- Çalışmamızda BPD tanılı hastalarda ampirik antibiyotik süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,37$).
- 14- Çalışmamızda da BPD olan bebeklerin ilk hemoglobin değeri BPD olmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır ($p<0,001$); orta-ağır BPD ve hafif BPD'li hastalarda ilk hemoglobin değerinde ise farklılık göstermemiştir.
- 15- Çalışmamızda BPD tanılı bebeklerde ilk 8 haftada eritrosit transfüzyonu alan hasta sayısı BPD tanılı olmayan bebeklere oranla istatistiksel olarak yüksek saptandı ($n=41$, %91 ve $n=14$, %35) ($p<0,001$). Gruplar arasında ilk transfüzyon günü ve ilk 8 haftada verilen toplam eritrosit süspansiyonu açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p> 0,05$).
- 16- Çalışmamızda ilk 8 haftada uygulanan eritrosit transfüzyonu BPD riskini 15.79 kat (%95 GA: 3.64-68.45) arttırmaktadır. Ancak bu güçlü ilişki orta-ağır BPD ile hafif BPD grubunda saptanmamıştır.
- 17- Çalışmamızda orta-ağır ve hafif BPD'li grublarda ilk 8 hafta eritrosit transfüzyonu alan hasta sayısı ve toplam verilen eritrosit süspansiyonu arasında fark gözlenmezken; ağır-orta BPD olan grupta ilk eritrosit transfüzyon verilme günü daha erkendi ($p=0,04$).
- 18- Çalışmamızda BPD tanısı alan bebeklerde hemodinamik anlamlı PDA'sı olan hasta sayısı istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,013$).

- 19- Çalışmamızda BPD tanısı alan bebekler ROP,IVH,NEK varlığı açısından BPD tanısı almayanlarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- 20- Çalışmamızda BPD'li bebeklerde ilk hafta MV süresi, ilk 28 gün MV, HFOV, NIV süresi ve toplam MV, NIV, O2 süresi daha yüksek bulunmuştur.
- 21- Çalışmamızda BPD evresi orta ve ağır olan bebeklerde yedinci kilo değişimi daha az ve ilk 24 saat mayi kullanımı hafif BPD'li bebeklerden daha yüksek bulunmuştur.
- 22- Çalışmamızda BPD evresi orta ve ağır olan bebeklerde inotrop kullanım oranı hafif BPD'li bebeklerden daha yüksek bulunmuştur (p=0,017).
- 23- Çalışmamızda BPD evresi orta ve ağır olan bebeklerde ilk hafta ve ilk 28 gün NIV süresi daha kısa, ilk 28 gün konvansiyonel MV, HFOV ve toplam MV süresi daha uzun bulunmuştur.
- 24- Çalışmamızda RDS varlığı BPD riskini 6,54 kat (%95 GA: 1,58-26,99), artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. **Gonzales A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E.** Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* **1996**; 128 (4): 470-8.
2. **Neyzi O, Ertuğrul T (ed).** Yenidoğan Hastalıkları. Pediatri (3.baskı).İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, **2000**. s. 295-444.
3. **Yurdakök M.** Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Taburcu Olduktan Sonra İzlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* **2003**;25:71-115.
4. **Gomella,T. L.** Neonatoloji, 7. basım, **2017**.
5. **Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü,** Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, **2000**.
6. **H. A. Frey and M. A. Klebanoff,** “The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth,” *Semin. Fetal Neonatal Med.*, vol. 21, no. 2, pp. 68–73, 2016, doi: 10.1016/j.siny.2015.12.011.
7. **William E. Hathaway, Jessie R.** Groothuis Prematüre Bebek: Current Pediatric Diagnosis and Treatment: **1993**. p. 71-85.
8. **Hamilton BE, Miniño AM, Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B.** Annual summary of vital statistics: 2005. *Pediatrics*, **2007**; 119(2): 345-360.
9. **Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC.** Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant. Elsevier Health Sciences **2010**; 1106-16.
10. **Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B.** Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders/Elsevier **2007**; 550-553.
11. **Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, Gleason CA.** Avery's Diseases of the Newborn. Saunders Book Company **2005**; 970-73.
12. **Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M.** Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **2004**; 9(6): 429- 435.
13. **Stout AU, Stout JT.** Retinopathy of prematurity. *PediatricClinics*, 2003; 50(1): 77-87 ve Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, Gleason CA. Avery's Diseases of the Newborn. Saunders Book Company **2005**; 970-73.
14. **Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM.** Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database SystRev*, **2009**; 3
15. **Northway WH Jr.** Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archives of Disease in Childhood* **1990** October; 65 (10): 1076–1081.
16. **Northway W H, Jr., Rosan R C &Porter D Y.** Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New Engl J Med*. **1967**; 276 (5): 357-68.
17. **Jobe AH, Bancalari E.** Bronchopulmonary dysplasia. *Am J RespirCritCareMed* **2001**; 163 (7): 1723-9.

18. **Shepard 1964, Shepard F, Gray J, Stalman M.** Occurrence of pulmonary fibrosis in children who had idiopathic RDS. *Journal of Pediatrics* December **1964**; 65 (6):1078-1079
19. **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** Oct; 82 (4): 527-32.
20. **Barrington KJ, Finer NN.** Treatment of bronchopulmonary dysplasia. *ClinPerinatol*. **1998** Mar; 25 (1): 177-202.
21. **Pfister RH, Goldsmith JP.** Quality improvement in respiratory care: decreasing bronchopulmonary dysplasia. *ClinPerinatol*. **2010** Mar; 37 (1): 273-9.
22. **Bancalari EH, Jobe AH.** The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr* **2012**; 161 (4): 585-588.
23. **Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, Blackmon L, Jobe** Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. **2006** Mar; 117 (3 Pt 2):52-6.
24. **Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL.** Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. *Dan Med J*. **2013** Aug; 60 (8): 4688.
25. **Jobe AH1.** The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. **2011** Apr; 23 (2): 167-72.
26. **Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Eastman DL, Klein JM.** Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. **2004** Jan; 24 (1): 36-40.
27. **Rojas MA1, Gonzalez A, Bancalari E, Claude N, Poole C, Silva-Neto G.** Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. **1995** Apr; 126 (4): 605-10.
28. **Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al.** Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. **2006**; 82 (1): 15-20.
29. **Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ.** 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 (4):1-8.
30. **Bancalari E, Claude N, Sosenko IRS.** Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. **2003** Feb; 8 (1): 63-71.
31. **Sarıcı SÜ.** Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2006**; 49 (4): 60-70.
32. **Yurdakök M, Erdem G (eds).** Neonatoloji. 2.Baskı. Alp Ofset I. **2004**. p. 495-9.
33. **Coalson JJ.** Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, **2003**; 8(1): 73-81.
34. **Groneck P, Speer CP.** Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, **1995**; 73(1): F1.
35. **Speer CP.** New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biology of the Neonate*, **2001**; 79(3): 205-209.

36. Suzuki K, Gabazza EC, Hayashi T, Kamada H, Adachi Y, Taguchi O. Protective role of activated protein C in lung and airway remodeling. *Critical Care Medicine*, **2004**; 32(5): S262-S265.
37. Rhodes PG, Hall RT, Leonidas JC. Chronic pulmonary disease in neonates with assisted ventilation. *Pediatrics*. **1975** Jun; 55 (6): 788-96.
38. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weight of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* **1989**; 115 (6): 115-20.
39. Arsan S, Toygar AK, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi. **2018**: 8.
40. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, Xu L, Jacobson BE, Jiang S, Alvira CM, Rabinovitch M, Shinwell ES. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. **2008** Jan; 294 (1): L3-14.
41. Naik A, Kallapur S, Bachurski CJ, et al. Effects of different styles of ventilation on cytokine expression in preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med*. **2001** Aug 1; 164 (3): 494-8.
42. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia—oxidative stress and antioxidants. *Seminars in Neonatology*, **2003**; 8(1): 39-49.
43. Martin-Cordero C, Jose Leon-Gonzalez A, Manuel Calderon-Montano J, Burgos-Moron E, Lopez-Lazaro M. Pro-oxidant natural products as anticancer agents. *Current Drug Targets*, **2012**; 13(8): 1006-1028.
44. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Seminars in Neonatology*, **2002**; 7(5): 353-360.
45. Schock BC, Sweet DG, Ennis M, Warner JA, Young IS, Halliday HL. Oxidative stress and increased type-IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatric Research*, **2001**; 50(1): 29.
46. Berger H, Molicki J, Moison R, Van Zoeren-Grobbe D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Seminars in Neonatology*, **1998**; 3(3): 183-190.
47. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Jonsson B et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*, **2003**; 143(6): 713-719.
48. Gülbayzar S. Yenidoğan bebeklerde kord kanında (oksidatif stres göstergesi olarak) malondialdehit. Uzmanlık Tezi. **2006**.
49. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biology of the Neonate*, **2001**; 79(3): 205-209.
50. 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): 331-338.
51. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, **2003**; 8(1): 29-38.
52. 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): 1971-1980.

53. **Jobe AH.** Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, **2003**; 8(1): 9-17.
54. **Crowley PA.** Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **1995**; 173(1): 322-335.
55. **D'Angio CT, Maniscalco WM.** Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatric Drugs*, **2004**; 6(5): 303-33.
56. **Esmon CT.** The protein C pathway. *Chest*, **2003**; 124(3): 26S-32S.
57. **Hallman M, Haataja R.** Genetic influences and neonatal lung disease. *Seminars in Neonatology*, **2003**; 8(1): 19-27.
58. **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): 818-822.
59. **Hislop AA.** Bronchopulmonary dysplasia: prenatal and postnatal influences. *Pediatric Pulmonology*, **2001**; 32(S23): 107-109.
60. **Norman JE, Marlow N, Norrie J, et al.** Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicenter, randomised, double-blind trial. *Lancet* **2016**; 387(10033):2106-2116.
61. **Howson CP, Kinney M, Lawn JE. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO.** Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth[R]. Geneva: World Health Organization **2012**.
62. **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**; 95:249-263.
63. **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**, CD001243.
64. **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: 50-55. e1.
65. **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**; 95:249-263.
66. **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**, CD001243.
67. **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 Metaanalysis. *JAMA Pediatr* **2016**; 316:611-624.
68. **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? *J Pediatr* **2016**; 173:17-24.

69. **Lemyre B, Laughon M, Bose C, 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* **2016**, CD005384.
70. **Klingenberg C, Wheeler K, McCallion N, Morley CJ, Davis PG.** Volume targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, CD003666.
71. **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**, CD000104.
72. **Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Hummler HD, et al.** PHELBI StudyGroup. Permissive hypercapnia in extremely low birth weight infants (PHELBI): a randomized controlled multicenter trial. *Lancet Respir Med* **2015**; 3:534-543.
73. **Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD, et al.** and the TOLSURF StudyGroup. Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr* **2016**; 168:23-29.
74. **Askie LM, Darlow BA, Davis PG et al.** Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, CD011190.
75. **Modi N, Smeulders N, Wilcox DT.** Disorders of the kidney and urinary tract. In: Rennie JM (ed). *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology* (5th ed). Churchill Livingstone Elsevier, **2012**:927-952.
76. **Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C.** Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. **2018**: 28-30.
77. **D'Angio CT, Maniscalco WM.** Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatric Drugs*, **2004**; 6(5): 303-330.
78. **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): 786-790.
79. **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: ii49-ii56.
80. **Krishnan U, Feinstein J, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, et al.** for PPHNet. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* **2017**; 188:24- 34.
81. **Henderson-Smart DJ, De Paoli AG.** Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* **2010**;12: CD000140.
82. **Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al.** Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* **2006**;354(20):2112-2121.
83. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Early(<8days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane Library*, **2014**: Issue 1.
84. **Doyle LW, Cheong JLY.** Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Whom might benefit? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **2017**; 22:290-295.

85. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2014**, CD001145.
86. **Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, vaKaam A.** Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, CD010941.
87. **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): 1497-1506.
88. **Viscardi RM, Kallapur SG.** Role of ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: current concepts and update. *Clinics in Perinatology*, **2015**; 42(4): 719-738.
89. **Darlow BA, Graham PJ, 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* **2017**, CD000501.
90. **Meyer S, Gortner L.** NeoVitA Trial Investigators. Early postnatal additional high- dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely lowbirthweight infants. *Neonatology* **2014**; 105:182-188.
91. **Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T.** Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database of SystematicReviews* **2017**, CD000509.
92. **Kumar P.** Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics***2014**; 133:164-170.
93. **Donn SM.** Bronchopulmonary dysplasia: Myths of pharmacologic management. *Seminars in Fetal&NeonatalMedicine* **2017**; 22:354- 358.
94. **Shah VS, Ohlsson A, 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**, CD001969
95. **Hallman M, Epstein BL.** Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1980**; 92:1151–1159.
96. **Phelps DL, Ward RM, Williams RL, Nolen TL, Watterberg KL, et al.** Safety and Pharmacokinetics of Multiple Dosemyo-Inositol in Preterm Infants. *Pediatr Res***2016**; 80:209-217.
97. **Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N.** Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2015**, CD000366.
98. **Levine CR, Gewolb IH, Davis JM, et al.** Thesafety, pharmacokinetics, and anti- inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*, **2005**;58:15-21.
99. **Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D, Thébaud B.** Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Reviewand Meta-Analysis of Preclinical Studies. *StemCellsTranslMed.* **2017**; 6:2079-2093.
100. **Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, Park WS.** Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr* **2014**; 164:966-972.

101. **Thebaud B, Kourembanas S.** Can we cure bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr* **2017**; 191:12-14.
102. **Mobius MA, Thebaud B.** Bronchopulmonary Dysplasia-Where have all the Stem Cells gone? Originand (potential) function of resident lung stem cells. *Chest* **2017**; doi: 10.1016/j.chest.2017.04.173.
103. **Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al.** Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J RespirCritCareMed***2016**; 193:86- 95.
104. **Thomas W, Speer CP.** Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Human Development*, **2005**; 81(2): 155-163.
105. **Uysal A, Aktuğ H, Yurtseven M, Aktaş S, Yılmaz Ö.** İntrauterin gelişme geriliğine bağlı olarak fõtal sıçan beyinde nörogenezisde oluşan değışikliklerin immun dokukimyasal yöntemle araştırılması. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, **2013**:
106. **Khwaja O, Volpe J.** Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **2008**; 93(2): F153-F161.
107. **Stout AU, Stout JT.** Retinopathy of prematurity. *Pediatric Clinics*, **2003**; 50(1): 77-87.
108. **Köksal N, Aygün C, Uras N.** Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus’a Yaklaşım Rehberi. **2016**: 29-30.
109. **Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Köseoğlu B, Tatlı MM.** Preterm Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit iin Risk Faktırlarının Değerlendirilmesi. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*, **2011**; 9(1).
110. **Gerdes JS.** Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America*, **2004**; 51(4): 939-959.
111. **Accoceberry M, Carbonnier M, Boeuf B, Ughetto S, Sapin V, Vendittelli F et al.** Neonatal morbidity after conservative management followed by systematic delivery at thirty-four weeks of gestation in preterm rupture of membranes. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, **2005**; 33(9): 577-581.
112. **Çelebi S, Hacımustafaoğlu M.** Yenidoğan sepsisi ve bebek ölümleri *ANKEM Dergisi*, **2007**: 21: 101-7.
113. **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-e143676
114. **Stoll BJ et al.** Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA*. **2015** September 8; 314(10): 1039–1051.
115. **D’apremont I et al.** Trends in Perinatal Practices and Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants during a 16-year Period at NEOCOSUR Centers. *J Pediatr*. **2020** Oct;225:44-50.
116. **Zhang H, Fang J, Su H, Chen M.** Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999–2009). *Pediatrics International*, **2011**; 53(6): 915-920.
117. **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): 334-340

118. **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): 245-258.
119. **Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME.** Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *The Journal of Pediatrics*, **1991**; 119(2): 285-292
120. **Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G, Doçenti HÜTFP et al.** Bronkopulmoner Displazili Bebeklerde Uzun Süreli İzlem ve Yeniden Hastaneye Yatış Özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **2008**; 51: 15-25
121. **Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G.** Bronkopulmoner Displazili Bebeklerin Kısa ve Uzun Süreli İzlemi: Onyılık Deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **2011**; 54: 1-15.
122. **Crowley PA.** Antenatal corticosteroid therapy:a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to1994. *Am J Obstet Gynecol*. **1995** Jul; 173 (1): 322.
123. **Moley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB et alr.** Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* **2008**; 358: 700–708.
124. **Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR et al.** Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* **2010**; 362: 1970–1979.
125. **Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D et al.** Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* **2011**; 128: e1069–e1076.
126. **Fischer HS, Bühner C.** Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* **2013**; 132: e1351–e1360.
127. **Schmolzer M, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung -Y.** Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2013**; 347: f5980.
128. **Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG.** Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**; 6: CD001243.
129. **Hany Aly.** Ventilatory Pump Failure and Strategies to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: In Reply. *July.2007,Volume. Pediatrics*. **2007** Jul;120 (1):240; 240-1.
130. **Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M.** Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at ≤ 32 weeks. *Acta Paediatr* **2014**; 103: 744–751
131. **Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W et al.** Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2017**; 102: F24–F30.
132. **Principi, N.; Di Pietro, G.M.; Esposito, S.** Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J. Transl. Med.* **2018**, 16, 1–13.
133. **Uberos, J.; Lardón-Fernández, M.; Machado-Casas, I.; Molina-Oya, M.; Narbona-López, E.** Nutrition in extremely low birth weight infants: Impact on bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Paediatr*. **2016**, 68, 419–426.

134. **Klevebro, S.; Westin, V.; Sjöström, E.S.; Norman, M.; Domellöf, M.; Bonamy, A.-K.E.; Hallberg, B.** Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 1289–1295
135. **Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al.** Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2006**;117(4):1253–61.
136. **Natarajan G et al.** Postnatal Weight Gain in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* **2014** March ; 31(3): 223–230. doi:10.1055/s-0033-1345264.
137. **Al-Jebawi, N Agarwal, S Groh Wargo, P Shekhawat, M J Mhanna.** Low caloric intake and high fluid intake during the first week of life are associated with the severity of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med.* **2020**;13(2):207-214.
138. **Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y.** Bronkopulmoner Displazide Risk Faktörleri. *Journal of Current Pediatrics/Güncel Pediatri*, **2008**: 6(2).
139. **Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie J-C.** In Preterm Neonates, Is The Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia Influenced by The Failure to Protect Total Parenteral Nutrition From Exposure to Ambient Light? *The Journal of Pediatrics*, **2007**: 151(2): 213-214.
140. **Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A.** Bronchopulmonary Dysplasia In Very Low Birth Weight Infants. *The Indian Journal of Pediatrics*, **2009**: 76(7): 695-698.
141. **Hellström W, Forssell L, Morsing E, Sävman K, Ley D.** Neonatal clinical blood sampling led to major blood loss and was associated with bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* **2020** Apr;109(4):679-687.
142. **Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, et al.** Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotising enterocolitis in very low-birthweight infants. *JAMA.* **2016**;315(9):889-897.
143. **Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E.** Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion.* **2014**;54(1):104-108.
144. **Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al.** Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2001**;84:F188-93.
145. **Collard KJ.** Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses* **2006**;66:355-64.
146. **Lee EY, Kim SS, Park GY, Lee SH.** Effect of red blood cell transfusion on short-term outcomes in very low birth weight infants. *Clin Exp Pediatr.* **2020** Feb;63(2):56-62.
147. **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.
148. **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 populationbased study. *Pediatric Research*, **2014**: 75(4): 576.
149. **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 Metaanalysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, **2017**: 102(1): F17-F23.

150. **Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U.** Surfactant Administration Via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, **2013**; 131(2): e502-e509.
151. **Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, et al.** The relationship of nosocomial infection reduction to changes in neonatal intensive care unit rates of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* **2017**;180:105–9.
152. **Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Altuncu E, Çizmeci MN.** Bronkopulmoner Displazi Gelişen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Erken Doğmuş Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi*, **2010**; 45(1): 25-30
153. **Ting, J.Y.; Synnes, A.; Roberts, A.; Deshpandey, A.; Dow, K.; Yoon, E.W.; Lee, K.S.; Dobson, S.; Lee, S.K.; Shah, P.S.; et al.** Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. **2016**, 170, 1181–1187.
154. **Mukhopadhyay, S.; Sengupta, S.; Puopolo, K.M.** Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2019**, 104, 327–332.
155. **Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al;** Neonatal Research Network. 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. *J Pediatr* **2005**;147(6):786–790.)
156. **Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC.** Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* **1990**;116(6): 942–949).
157. **Guo MM, Chung CH, Chen FS, Chen CC, Huang HC, Chung MY.** Severe Bronchopulmonary Dysplasia is Associated with Higher Fluid Intake in Very Low-Birth-Weight Infants: A Retrospective Study. *Am J Perinatol* **2015**;32:155–162).
158. **Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al.** Prediction of late death or disability at age 5 years using a count of 3 neonatal morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*. **2015**;167:982–6.e982.
159. **Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. **2017**;10:Cd001146.
160. **Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A.** Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. **2017**;1: Cd010941.
161. **Harmon HM, Jensen EA, Tan S, Chaudhary AS, Slaughter JL, Bell EF, Wyckoff MH, Hensman AM, Sokol GM, DeMauro SB;** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Timing of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia: association with pulmonary and neurodevelopmental outcomes. *J Perinatol*. **2020 Apr**;40(4):616-627.
162. **Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW.** A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics*. **2001**;107:232–40.
163. **Merz U, Peschgens T, Kusenbach G, Hornchen H.** Early versus late dexamethasone treatment in preterm infants at risk for chronic lung disease: a randomized pilot study. *Eur J Pediatr*. **1999**; 158:318–22.

164. **Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al.** A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N. Engl J Med.* **1998**;338:1112–9.

