

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İSTANBUL KÜÇÜKÇEKMECE BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ  
BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**

**“ORTA VE AĞIR BRONKOPULMONER DİSPLAZİ  
TANILI PREMATÜRELERİN OKUL ÇAĞINDAKİ  
KARDİYAK VE PULMONER FONKSİYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ”**

(uzmanlık tezi)

**DR. HÜSEYİN KARADAĞ**

(Eğitim görevlisi)

**UZM.DR SULTAN KAVUNCUOĞLU**

**İSTANBUL 2017**

## **TEŞEKKÜR**

*Eğitimim süresince her konuda desteklerini esirgemeyen hocam;  
yenidoğan yoğun bakım eğitim görevlisi: Uzm. Dr. SULTAN  
KAVUNCUOĞLUN'A*

*Tezime başladığım ilk günden beri birlikte çalışmaktan zevk duyduğum,  
ihtiyaç duyduğum her durumda desteğini hissettiğim, tezimin yapılmasının her  
aşamasın da hep yanımda olan Hocam Doç. Dr. KAZIM ÖZTARHAN'A*

*Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitim görevlisi; Sayın Dr.  
Rengin ŞİRANECİ, Sayın Doç. Dr. Merih ÇETİNKAYA, Sayın Doç. Dr. Hasan  
ÖNAL, Sayın Dr. Hüseyin ALDEMİR'e, Sayın Dr. Aysel KIYAK, Sayın Dr.  
Gönül AYDOĞAN ve tüm uzman doktorlara,*

*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesinde bulunduğum  
süre içerisinde, bana yol gösteren, örnek olan bilgi ve deneyimleriyle  
yetişmemde sonsuz katkıları olan diğer tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan  
zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,*

*Ve bugünlere gelmemde emeği olan aileme, canım eşime ve biricik kızım  
Zeynep Elama sonsuz teşekkürler ederim.*

**Dr. HÜSEYİN KARADAĞ**  
**İSTANBUL – 2017**

## İÇİNDEKİLER

|                       |    |
|-----------------------|----|
| KISALTMALAR.....      | 4  |
| GİRİŞ VE AMAÇ.....    | 5  |
| GENEL BİLGİLER .....  | 8  |
| GEREÇ VE YÖNTEM ..... | 47 |
| BULGULAR .....        | 54 |
| TARTIŞMA .....        | 68 |
| SONUÇLAR .....        | 78 |
| ÖZET .....            | 80 |
| KAYNAKLAR .....       | 83 |

## KISALTMALAR

|              |                                                                                  |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>APA</b>   | : Amerikan Pediatri Akademisi                                                    |
| <b>ADDA</b>  | : Aşırı düşük doğum ağırlıklı                                                    |
| <b>AGA</b>   | : Gebelik yaşına uygun ( <i>appropriate for gestational age</i> )                |
| <b>BPD</b>   | : Bronkopulmoner displazi                                                        |
| <b>CPAP</b>  | : Devamlı pozitif hava yolu basıncı ( <i>continue positive airway pressure</i> ) |
| <b>ÇDDA</b>  | : Çok küçük doğum ağırlıklı                                                      |
| <b>HFV</b>   | : Yüksek frekanslı ventilasyon ( <i>high frequency ventilation</i> )             |
| <b>ICAM</b>  | : İntrasellüler adezyon molekülü                                                 |
| <b>IL-4</b>  | : İnterlökin-4                                                                   |
| <b>IL-6</b>  | : İnterlökin-6                                                                   |
| <b>IL-8</b>  | : İnterlökin-8                                                                   |
| <b>IL-10</b> | : İnterlökin-10                                                                  |
| <b>IL-13</b> | : İnterlökin-13                                                                  |
| <b>INO</b>   | : İn hale nitrik oksit                                                           |
| <b>IUBG</b>  | : İntrauterin büyüme geriliği                                                    |
| <b>IVF</b>   | : İn vitro fertilizasyon                                                         |
| <b>İVK</b>   | : İntraventriküler kanama                                                        |
| <b>KAH</b>   | : Kronik akciğer hastalığı                                                       |
| <b>LGA</b>   | : Gebelik yaşına göre büyük ( <i>large for gestational age</i> )                 |
| <b>NEK</b>   | : Nekrotizan enterokolit                                                         |
| <b>NO</b>    | : Nitrik oksit                                                                   |
| <b>PBV</b>   | : Pozitif basınçlı ventilasyon                                                   |
| <b>PDA</b>   | : Duktus arteriyoz açıklığı ( <i>patent ductus arteriosus</i> )                  |
| <b>PEEP</b>  | : Pozitif ekspiryum sonu basınç ( <i>positive expiratuvar pressure</i> )         |
| <b>PH</b>    | : Pulmoner hipertansiyon                                                         |
| <b>RDS</b>   | : Solunumsal yetmezlik hastalığı ( <i>respiratuvar distres sendromu</i> )        |
| <b>ROP</b>   | : Prematüre retinopatisi                                                         |
| <b>VEGF</b>  | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü                                             |

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya ve ülkemizde 1970’li yıllarda başlayan yenidoğan bakımı 1990’lı yıllara kadar gelişmeler kaydetmiş bu tarihten sonra, teknolojik altyapıda ilerlemeler, eğitilmiş personel, antenatal steroid kullanımı, surfaktanın keşfi çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin yaşatılmasını sağlamıştır. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde mortalite sırasıyla 1970-1990 yılları arasında % 38,1990-1995 %25 ve 1995-2000 yılları arasında yaklaşık olarak %20 olarak rapor edilmişken 2000’li yıllarda bu oranın % 4 düzeyine düştüğü bildirilmiştir.(232)

Ünitemiz verilerine bakıldığında 1990-2001 yılları arasında premature mortalitesinin (37 gestasyon haftasının altında) yaklaşık olarak % 18 olduğu, çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelerin % 35 olduğu yoğun bakım ünitelerinin açılmasıyla 2002-2014 yılında mortalitenin %8’e düştüğü görülmüştür.(232)

Türk neonatoloji Derneği’nin 2016 verilerine göre ülkemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin 2002-2015 yılları arasındaki mortalite oranları aşağıdaki tablo 1’de özetlenmiştir. 2002’de 28 gestasyon haftası altındaki prematürelerde mortalite %85-%36 doğumda iken 2015 de %21’e düştüğü, 29-31 gestasyon hafta %20’li oranların %6,5 ‘a, 33-37 gestasyon haftasında ise mortalitelinin %2’ye gerilediği belirlenmiştir.

Yaşatılan çok riskli prematürelerin uzun süreli izlenminde birçok organ sistemi etkilenecek kronik hastalık tablosu gündeme gelmiştir. Bronkopulmoner displazi de bu kronik hastalıklardan birisidir.

Gebelik haftası intrauterin hayatta organ gelişimi için önemli bir belirteçtir. Solunum sistemi maturasyonu 32 gestasyon haftası altındaki prematürelerde tamamlanmadığı ve postnatal dönemde yaşadığı sorunlar hasarlanmaya neden olmaktadır.Hasarlanmaya katkıda bulunan faktörlere bakıldığında inmatür akciğer yapısı, baro-völü travma, intrauterin enflamasyon (korioamniyonit), postnatal pömoni, sepsis, semptomatik patent ductus arteriosus ve oksijen toksisitesi başlıcalarıdır.

Bronkopulmoner displazi klinikte; uzamış ventilator tedavisi ve /veya oksijen tedavisi, tekrarlayan apne veya solunum sıkıntısı atakları, çoğu kez % 30 üzerinde oksijen gereksinimi, kalp yetersizliği, büyüme geriliği, beslenme sorunları, uzun hastane yatışı vs. ile karşımıza çıkar.

Bronkopulmoner displazi ile gebelik haftası ters orantılı olarak değişmektedir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerin yaşatılmaya başlamasıyla birlikte BPD oranları da artmakta ve sıklığı da merkezler arasında farklılık göstermektedir. (234)

TÜRKİYE'DEKİ YENİDOĞAN MERKEZLERİNDE YILLARA GÖRE MORTALİTE (%)

| Yıl           | 2002    | 2003  | 2004  | 2005  | 2006  | 2007  | 2008  | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  |
|---------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Merkez sayısı | 23      | 25    | 26    | 28    | 29    | 31    | 32    | 35    | 37    | 44    | 49    | 50    | 47    | 59    |
| Hasta sayısı  | 9793    | 12214 | 12453 | 12671 | 15773 | 15773 | 19699 | 17443 | 21952 | 33568 | 35679 | 39128 | 37134 | 42253 |
| 22-24         | 74.3    | 84.4  | 77.2  | 82.2  | 79.3  | 80.6  | 83.9  | 75.2  | 74.9  | 61.5  | 67.1  | 73.5  | 71.0  | 76.3  |
| 25-26         | 58.6    | 54.0  | 49.5  | 53.1  | 52.1  | 59.4  | 48.8  | 47.2  | 47.1  | 37.5  | 38.0  | 37.7  | 42.3  | 39.2  |
| 27-28         | 36.1    | 30.2  | 28.1  | 34.1  | 29.5  | 29.0  | 27.8  | 29.5  | 23.8  | 20.2  | 18.8  | 19.0  | 20.1  | 21.2  |
| 29-30         | 16.2    | 21.3  | 16.8  | 15.0  | 13.2  | 14.3  | 16.3  | 16.2  | 14.6  | 13.0  | 9.9   | 12.2  | 10.4  | 11.5  |
| 31-32         | 12.0    | 10.1  | 8.5   | 10.5  | 8.0   | 8.5   | 7.4   | 7.1   | 5.9   | 7.5   | 7.4   | 8.8   | 6.5   | 6.5   |
| 33-34         | 4.6     | 6.6   | 5.5   | 4.7   | 4.5   | 6.0   | 4.8   | 3.4   | 3.1   | 4.4   | 4.3   | 5.4   | 4.0   | 3.3   |
| 35-36         | 4.7     | 4.1   | 3.4   | 4.0   | 3.5   | 4.2   | 4.3   | 3.5   | 3.1   | 3.2   | 4.7   | 3.9   | 3.0   | 2.2   |
| 37-42         | 4.5     | 3.2   | 3.2   | 3.2   | 3.8   | 2.9   | 3.2   | 3.1   | 2.4   | 2.8   | 3.2   | 3.1   | 2.7   | 2.0   |
| >42           | 5.9     | 16.4  | 11.5  | 6.8   | 15.9  | 2.3   | 17.2  | 3.7   | 2.8   | 16    | 8.4   | 7.0   | 5.9   | 3.7   |
| <500          | -       | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 81.2  | 79.2  | 88.2  | 78.6  | 82.2  |
| 500-749       | -       | 74.5* | 75.2* | 81.5* | 80.9* | 79.1* | 79.9* | 62.4* | 65.9* | 52.8  | 59.3  | 53.4  | 62.8  | 61.2  |
| 750-999       | 53.9**  | 34.3  | 35.6  | 47.2  | 41.5  | 42.0  | 39.1  | 35.7  | 36.0  | 27.6  | 25.1  | 25.4  | 28.2  | 28.7  |
| 1000-1249     | -       | 24.2  | 18.2  | 21.6  | 21.6  | 18.5  | 22.6  | 18.2  | 14.3  | 13.4  | 12.9  | 14.0  | 14.8  | 13.9  |
| 1250-1499     | 16.1*** | 15.0  | 11.6  | 12.0  | 12.3  | 13.9  | 12.8  | 9.2   | 7.4   | 7.8   | 6.9   | 9.9   | 7.6   | 8.9   |
| 1500-1999     | 10.6    | 8.3   | 7.8   | 6.4   | 5.2   | 7.7   | 6.6   | 5.3   | 4.0   | 6.2   | 5.6   | 6.3   | 5.3   | 4.8   |
| 2000-2499     | 6.4     | 6.1   | 4.8   | 4.8   | 4.6   | 4.3   | 4.8   | 3.4   | 3.4   | 5.2   | 5.5   | 5.2   | 3.5   | 3.5   |
| 2500-4000     | 4.1     | 3.2   | 3.2   | 3.1   | 3.7   | 3.0   | 2.8   | 3.1   | 2.4   | 2.4   | 3.0   | 3.1   | 2.5   | 2.0   |
| >4000         | 5.1     | 5.2   | 1.6   | 1.7   | 4.3   | 4.0   | 4.0   | 2.7   | 2.0   | 3.0   | 3.8   | 2.3   | 2.0   | 1.9   |

\*<750 g, \*\*<999 g ve \*\*\* 1000-1499 g arası bebekleri kapsamaktadır.

Tablo 1. 2002-2015 Türkiye mortalite oranları Türk Neonatoloji Derneği

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 1997-2002 tarihleri arasında, doğum ağırlığı 501-1500gr arasında olan yenidoğanların %23'ünde BPD geliştiğini bildirilmiştir. Otuz altıncı postkonsepsiyonel haftasında oksijen ihtiyacının olmasına göre değerlendirildiğinde %3 ile %43 arasında değişen sıklıklar bildirilmiştir (233). Doğum ağırlıklarına göre ayrıldığında ise 501-750 g arsında %57, 751-1000 g arsında %32, 1001-1250 g arsında %14 ve 1251-1500 g %6 olduğu görülmüştür. Tropea K ve ark. Yapmış oldukları çalışmada ise BPD'li vakaların %97'sinin 1250 gr altında doğum ağırlığına sahip bebekler tarafından oluşturulduğu görülmüştür. (234)

Ülkemizden Özkan ve ark. yapmış oldukları, 276 prematürün değerlendirildiği, çalışmada BPD oranını %30 olarak bulmuşlardır. (235) Ağırlıklarına göre değerlendirildiklerinde 1000gr altında %42, 1000-1500gr arasında %40, 1500gr üzerinde ise %18 BPD geliştiği görülmüştür. (234,235)

Bronkopulmoner displazi tanımlanan prematürelerin uzun süreli izleminde; solunum ve dolaşım sistemi ile ilgili semptom ve bulgular olarak wheesing, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, asthma bronşiole, efor kapasitesinde azalma, kalp yetmezliği (dispne, takipne, siyanoz, hepatomegali, ödem vs.) sayılabilir. (50)

Bu araştırmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen orta, ağır BDP tanısı alan steroid tedavisi verilen prematürelerin okul çağında solunum sisteminin ve kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prematürenin Tanımı

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan alanında 1970'li yıllarda başlayan gelişmeler 1990'lı yıllarda tüm dünya ülkelerinde hızlanmıştır. Bu dönemden günümüze gelinceye kadar iyi bir doğum öncesi bakım ve steroid kullanımı, yoğun bakım birimlerinde ekip ve cihaz donanımında gelişme, sürfaktan ve nitrik oksit kullanımı, gelişmiş ventilatörlerle destek tedavileri sayesinde dünyada ve ülkemizde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılması sağlanmıştır. Gebelik haftalarına (GH) ve doğum ağırlığına (DA) göre yenidoğanlar sınıflandırıldığında 37 haftanın altındakiler "prematüre", 2500 gr altındakiler ise "düşük doğum ağırlığı (DDA)" olarak tanımlanmaktadır, Düşük doğum ağırlığı grubun üçte ikisini prematüreler oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre 184 ülkenin prematüre doğum oranı ortalama % 5-18, ülkemizde ise 2010 yılında sıklık %11,97 olarak bildirilmiştir. (1,2)

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2005 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ölçütlerine göre prematüreler sınıflandırılmış; 32 hafta ve altındakilere çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 28 GH ve altındakiler aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA), 32 0/7. 33 6/7 GH, orta derecede prematüre, 34 0/736 6/0 hafta grubu ise geç prematüreler olarak adlandırılmıştır. Bu sınıflama prematürelerin hastalık ve ölüm oranı riskinin hesaplanması ve sağlık politikalarının belirlenmesi için yapılmıştır. Prematürelerin yaşatılma oranlarına bakıldığında 1500 g altındakilerin oranları 1970'li yıllarda %50, 2000'li yıllarda %80 bulunurken, 750 gr küçük prematürelerde ise 1990'larda %55 iken günümüzde %67'ye yükselmiştir. Türk neonatoloji derneği 2013 yılında çok merkezli çalışmasında; yaşatılma oranları doğum ağırlığı 750 gram altındakiler için %53,9, 750-1000 gram bebekler için %71,2, 1000-1500 gram bebekler için %78 olarak bildirilmiştir. (1,2)

Perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler sayesinde, özellikle son 20-30 yıldır ÇDDA yenidoğanların sağkalım oranlarında belirgin bir artış olmuştur. Bu olumlu gelişmeye; antenatal steroid uygulamasında artış, respiratuar distres sendromunun önlenmesi ve ekzojen sürfakta uygulanması, mekanik ventilasyon tedavisindeki gelişmeler, deneyimli ekip, teknik donanımda ilerlemenin katkısı çok önemlidir (4,5).

### **2.1.1. Prematüre Yenidoğanların Sorunları**

Prematürelilik sorunları gebelik haftası ve /veya doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artar veya azalır. Özellikle ÇDDA ve ADDA grupta solunum, dolaşım, gastrointestinal, santral sinir sistemi ile ilgili sorunlar sıktır (1).

#### **2.1.1.1. Hipotermi**

Premature bebeklerin, vücut alanları ağırlıklarına oranla yüksektir. cilt altı yağ dokusu, glikojen depoları ve kahverengi yağ dokusu azlığı ısı kaybına neden olur. Ayrıca hipotonik postürleri, vücut yüzeylerinde azalma ısıyı korumalarını engeller. Aşırı ısı kaybının hipoksi, hipoglisemi, asidoz, apne, pulmoner hipertansiyona neden olabileceği, ileri aşamada kanama pıhtılaşma bozuklukları, hipotansiyon, intraventriküler kanama, ciddi sinüz bradikardisine neden olduğu bilinmektedir. (6,7) Bu nedenle bebeği özellikle doğum odasında hipotermiye maruz bırakmamak önemli olduğu gibi yoğun bakım ünitesinde izlemide de önlem almak çok önemlidir.

#### **2.1.1.2. Apne –Bradikardi**

Apne, solunumun 20 saniyeden uzun süreyle durması veya daha kısa süreli solunum durmasıyla (>10 saniye) oksijen saturasyonunda düşme, ya da bradikardinin (kalp tepe atımı <100atım/dakika) eşlik etmesidir. Prematürelilik apnesi çoğunlukla santral yada miks tiptedir. Sıklıkla 34 gebelik haftası ve 1800 gramdan düşük ağırlıklı yenidoğanlarda ve yaşamın 2-7. günleri arasında görülür. Apne oluşumunda solunum merkezinin immatüritesi, prematürenin hipoksiye anormal yanıtı ve karbondioksit yanıtının değişkenliği sorumlu tutulmaktadır (8). Özellikle küçük prematürelerin %30- 40'ında görülmesi ve ciddi bir sorun olması nedeniyle, apne iyi ayırt edilmelidir (9). Apne; hipotermi ve hipertermi gibi vücut ısı dengesizliklerinde, hipoglisemi, hiponatremi, hipernatremi, hipermagnezemi, hiperkalemi, hiperamonyemi, hipokalsemi gibi metabolit ve elektrolit bozukluklarında, sepsis, anemi, polisitemi, hipoksemi, İVK, NEK seyrinde, ilaç etkisinde (anneye doğum öncesi magnezyum tedavisi, narkotik alması vs.), gastroözefageal reflü, vagal refleks, aşılama (DaBT-IPV-Hİb) sonrasında görülebilir (8,9).

#### **2.1.1.3. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)**

Histopatolojik tanı hiyalen membran hastalığı olarak bilinen respiratuvar distres sendromu (RDS), sıklıkla prematüre bebeklerde görülen, gelişmemiş akciğer anatomisi zemininde sürfaktan eksikliği sonucu doğumu izleyerek gelişen ilerleyici solunum güçlüğü

tablosudur. Respiratuvar distres sendromunun sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık %2 iken gebelik yaşına göre değerlendirildiğinde 24-25. haftalarda %92, 26-27. haftalarda %88, 28-29. haftada %76 ve 30-31. haftalarda %57 sıklıktadır. (12)

Respiratuvar distres sendromunun ana risk etmeni prematüreliktir. Respiratuvar distres sendromu riski ni arttıran diğer nedenler ise perinatal asfiksi, annede diyabet, doğum eylemi çekmeden sezaryen, anneye doğum öncesi steroid verilmemiş olması, erkek cins ve beyaz ırktır. (12,13) Sürfaktan proteinlerinin genetik mutasyonları sonucu sürfaktan eksikliğinin yanında, akciğerin sürfaktan üretememesi önemli etkenlerdendir. Perinatal asfiksi, pulmoner enfeksiyonlar ve eylem çekmeden gerçekleşen doğumlarda aşırı akciğer sıvısına bağlı sürfaktan disfonksiyonu ile ikincil gelişen sürfaktan yetersizliği nedenleridir. (12,13)

#### RDS RİSKİNİ ARTIRAN VEYA AZALATAN RİSK FAKTÖRLERİ

##### **Artmış Risk**

Prematürite

Erkek cinsiyet

Ailevi eğilim

Eylemsiz sezeryan doğum

Perinatal asfiksi

Korioamniyonit

Çoğul gebelik

Annede diyabet

##### **Azalmış Risk**

Kronik intrauterin stres

Uzamış membran rüptürü

Annede hipertansiyon

Narkotik/kokain kullanımı

IUBG

Kortikosteroidler

Tiroid hormonu

Tokolitik ajanlar

Sürfaktanın yetersiz olduğu ya da disfonksiyonunun olduğu durumda alveoller stabil değildir ve kollabe olma eğilimi gösterirler. Respiratuvar distres sendromulu hastalarda yaygın atelektazi. ventilasyon-perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen hipoksemi ve respiratuvar asidoz inspiryum sırasında inmatür akciğer dokusunu hızla hasara uğratar, havayollarına hiyalen membranlar olarak adlandırılan proteinöz yapıdaki hücre artıkları sızmaya başlar. Bu artıklar yetirsiz olan sürfaktanın yapısını da bozarak solunum yetmezliğine ve ölüme neden olur. Eğer destekleyici tedavi başarılı olursa doğum sonrası 2. günden itibaren makrofajlar ve polimorf nüveli hücrelerin belirmesiyle tamir mekanizması işlemeye başlar. Alveollerdeki

materyal, fagositte edilir ve hasara uğramış olan epitel rejenere olur. İntertisyumdaki ödem sıvısı lenfatiklere doğru hareket eder. Respiratuvar distres sendromunun diürez fazı fazla idrar çıkışıyla kendini gösterir. Komplike olmayan RDS de hasta 1. haftanın sonuna doğru iyileşmeye başlar. Buna rağmen 1250 g altında hatta daha büyük doğan bebek-ler yüksek oksijen yoğunluklarına ve pozitif basınçlı ventilasyona gereksinim gösterecek kadar ağır RDS tablosunda olabilir, ayrıca enflamasyon ve büyümekte olan akciğerin uygun olmayan tamiri ile amfizem ve fibrozis gelişebilir. (13,14)

### **Sürtaktanın Yapısı ve İşlevi**

Surfaktan lipoprotein yapısında yüzey gerilimini azaltan bir sıvıdır. Akciğer alveoli iç yüzeyini kaplayan tip 2 epitel hücreleri tarafından sentezlenir.

Sürfaktanın yapısı %90 lipid, %10 protein yapısında olup ana bileşeni dipalmitolfosfatidilkolin (DPPC) aynı zamanda lesitin olarak da bilinir, diğer bir içeriği fosfatidil gliseroldür. Surfaktan proteinleri (SP); SP-A, SP-B, SP-C ve SP-D olmak üzere 4 spesifik proteinden oluşur;

**Surfaktan protein A;** 10. kromozomda kodlanan (10q22-q23.1), suda eriyebilen kollajen tip lektin (kollektin) yapısında, 248 aminoasitten oluşan büyük bir proteindir. Glikolizasyonundaki değişikliğe göre farklı isimlendirilen SP-A1 ve SPA2 alt tiplerinden oluşur. Bu iki fonksiyonel alt grup aynı kromozom üzerinde, birbirlerine yakın, her biri dörder ekzondan oluşan iki farklı fonksiyonel gen tarafından kodlanır. SP-A surfaktanın tübüler myelin formasyonu için gereklidir ve yüzey etkinliğini azaltan inhibitörlere karşı surfaktanın direncini artırır. En önemli özelliklerinden biri de kollajen-karbonhidrat bağlayan uçlarıdır ve bu özelliği nedeniyle nedeniyle lokal pulmoner immünolojik fonksiyonlardan sorumludur. Grup B streptokok, Stafilokok aureus, Herpes simplex Tip I gibi pek çok patojen ajana bağlanarak, bunların makrofajlarca fagositte edilmelerini ve hava yolundan temizlenmelerini sağlar. Bu özelliği nedeniyle inflamatuvar mediatör rolü de üstlenir. SP-A eksikliği olan farelerde tipik RDS tablosu ortaya çıkmamakla birlikte, eksikliğin kronik akciğer hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (14).

**Surfaktan protein B;** 2. kromozomda kodlanan SP-B, suda erimeyen, 79 aminoasitten oluşan küçük bir peptiddir. Tüm surfaktan kütlelerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturur. SP-B ekspresyonu tip II epitel hücrelerinden olur. Alveol lümeni ve alveolar makrofaj içerisinde SP-B mRNA ekspresyonundan yoksun protein vardır. Surfaktan sentezinde, metabolizma ve işlevlerinde önemli rolü olan SP-B'nin eksikliğinde, Tip II pnömositlerde lameller surfaktan yapılamaz ve alveol içinde SP-C yapımı tamamlanamaz. Surfaktanın alveol yüzey gerilimini azaltması için, inspiyum ve ekspiyumda havanın

dinamik kompresyonuna uğraması, her solunum siklusunda hızla dağılması ve tekrar absorbe edilmesi gerekir. SP-B fosfolipidlerin yüzeye dağılmasını hızlandırır ve geri dönüşüm siklusuna yardımcı olur; buna ek olarak, fibrinojen gibi plazma proteinlerinin neden olduğu inhibitör etkiyi azaltır (14)

Genetik olarak SP-B eksikliğinde veya hayvanlarda SP-B antikorları verildiğinde, doğumdan sonra ölümle sonuçlanan RDS tablosu gelişir. Genetik SP-B eksikliği otozomal resesif geçen genellikle 2 bazlık bir insersiyon (121 ins 2) nedeniyle ortaya çıkar. SP-B nin amnion sıvısında bulunması %97 olasılıkla akciğer fonksiyonlarının olgunlaştığını, bulunmaması ise %100 özgünlük ve %82 duyarlılık ile RDS gelişeceğini gösterir. Olgun SP-B insanda hamileliğin 31-33. gestasyon haftasından önce amniotik sıvıda bulunmaz (236,237).

**Surfaktan Protein C;** 8.kromozomda kodlanan, 35 aminoasitten oluşan, suda erimeyen küçük bir proteindir. SP-B ve SP-C birbirlerinden güçlükle ayrılabilirler. SP-B eksikliğinin aksine SP-C eksikliğinde RDS tablosu gelişmez. SP-C'nin işlevi tam olarak anlaşılamamakla birlikte özellikle RDS'de olduğu gibi düşük akciğer volümlerinde surfaktan stabilitesi ve dağılımının sağlanmasında rol oynadığı, viskoelastisiteyi düzenlediği düşünülmektedir (14).

**Surfaktan Protein D;** 10. kromozomda, SP-A genine yakın bir bölgede kodlanan, 355 aminoasiti olan, SP-A ya benzer olarak kollektin yapısında bir proteindir. Bu protein Tip II pnömosit ve klara hücrelerinde bulunur. Patojen mikroorganizmalara bağlanarak konakçı savunmasında rol aldığı ve klirensi artırdığı düşünülmektedir. Farelerde SP-D eksikliğinde surfaktan lipid havuzu artar, amfizematöz bir tablo gelişir ve akciğer infeksiyonlarına karşı duyarlılık artar. Surfaktan protein A, B ve D alveol dışında östaki epitellerinden de eksprese edilmektedir. Bu nedenle tekrarlayan otitis medialarda patogeneze sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (14).

Surfaktan eksikliği ve yüzey geriliminin yüksek olması akciğerlerin atelektaziye uğraması ile sonuçlanır. Gebelik yaşı arttıkça, fosfolipitler giderek artarak sentezlenir ve tip II epitel hücrelerde depolanırlar. Bu yüzey aktif ajanlar alveol içine yüzey gerilimini azaltmak ve alveolün stabilitesini sağlamak üzere salınırlar, ekspiriyum sonunda küçük hava boşluklarının kollapsı önlenmiş olur. Fetal akciğer dokusunda surfaktan 20. haftadan itibaren yüksek miktarda bulunur fakat alveole erişmesi amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda saptanır, yeterli düzeye erişmesi genellikle 35. haftadan sonradır. (13,14)

## **Respiratuvar Distres Sendromunda Klinik Bulgular**

Respiratuvar distres sendromunun başlıca klinik bulguları takipne, inilti, solunum, solunum işinin artışıdır. Yenidoğan oksijen ve karbondioksit değişimini arttırabilmek için solunum sayısını artırır, fakat tükendiği durumda yavaşlayabilir hatta durabilir. inilti, hava keseciklerinin kollapsını azaltmak için akciğerlerde pozitif basınç oluşturulmasıdır. Solunum işinin arttığını gösteren bulgular burun kanatlarının solunuma katılması, interkostal ve subkostal kaslar başta olmak üzere solunum kaslarında çekilmelerdir. Siyanoz oksijenlenmenin yetersizliği sonucu gelişir, asidoza bağlı solukluk ise karbondioksit atımının zayıf oluşuna bağlıdır. Solunum işinin artması, Siyanoz ve asidoz letarji, beslenmeye karşı isteksizlik, hatta apneye yol açabilir. Intrapartum asfiksisi olan ya da ileri düzeyde prematüre bebeklerde ise farklı olarak yaşamın ilk saatlerinden itibaren apne ortaya çıkabilir. Oskultasyonda solunum sesleri hızlı, inspirasyonu hızına ve tidal hacmin düşük oluşuna bağlı olarak uzaktan ve yüzeysel işitilir, nemli, kollabe hava keseciklerinin tekrar açılmasıyla bazen ince inspiratuvar raller duyulabilir. Başlangıcı daima doğumu izleyen ilk saatler içindedir. Genellikle doğumdan 1-3 gün sonra kötüleşme eğilimi gösterir. Sonraki birkaç günde iyileşmeye doğru gider. Bu doğal seyir ekzojen sürfaktan ile değiştirilebilir.

## **Ayırıcı Tanı**

Doğumdan sonraki ilk 12 saatte klinik düzelme olması yenidoğanın geçici takipnesini, 24 saatten sonra başlaması ise pnömoni ve sepsisi düşündürür. Solunum işi artmaksızın takipnenin varlığı siyanotik doğuştan kalp hastalığı lehinedir; total pulmoner venöz dönüş anomalisindeki pulmoner venlerin obstrüksiyonu nadiren RDS ile karıştırılabilir. Solunum işi artmadan hipoventilasyon, intracranial kanama gibi merkezi sinir sistemi problemlerinde olabilir. Asimetrik solunum sesleri RDS'nin bir komplikasyonu olduğu gibi pnömotoraksta, doğuştan diyafragma hernisinde ve tek taraflı efüzyon da olabilir.

## **Laboratuvar Bulguları**

Saatler ilerledikçe arteriyel kan gazları ya da oksijen saturasyonu hipoksemi hakkında fikir verebilir. PaCO<sub>2</sub> takipne nedenli normal olabileceği gibi, sıklıkla yükselmeye başlar. Zaman ilerledikçe ve bebek yoruldukça PaCO<sub>2</sub> daha da yükselir. Solunum yetmezliğinin derinleşmesiyle respiratuvar asidoz sonucu periferik perfüzyon zayıflar, dokulara yetersiz oksijen akışına bağlı olarak metabolik asidoz gelişir. Doğumu izleyen dakikalar içerisinde aşırı CO<sub>2</sub> retansiyonu pulmoner hipoplazi, tansiyon pnömotoraks, diyafragma hernisi, solunum yollarının anatomik tıkanıklıkları akla getirilmelidir. (13,14)

### **Respiratuvar Distres Sendromunun Radyolojik Bulguları**

Respiratuvar distres sendromunun klasik radyolojik bulguları retikülogranüler görünüm (buzlucam) ve hava bronkogramlarıdır. Akciğerlerin total kollapsa uğramasıyla yaygın ve homojen olarak yoğunluk artışı vardır. Görünüm ağsı yani retikülerdir; çünkü açık olan küçük havayolları siyah görüntü verir, etrafını saran intertisyel ve alveolar sıvı beyazdır, ağır olgularda ise filmde akciğerler tamamen opak görüntü almıştır. Hava bronkogramları sık görülür çünkü 2. 3. dallanmaya kadar olan büyük havayolları şişkin peribronşiyal lenfatikler, sıvı ile dolu ya da kollabe alveollerin oluşturduğu basınç ile belirginleşir. Diğer bir önemli bulgu yaygın alveolar kollaps yada işlevsel rezidüel kapasitenin azlığına bağlı akciğer hacminin azlığıdır (diyafram 8. kosta düzeyinde ya da daha yukarıdadır. (13,14)

### **Respiratuvar Distres Sendromunda Tedavi**

Respiratuvar distres sendromunun tedavisinde doğum odası stabilizasyonu çok önemlidir. Yeniden canlandırma sırasında yeterli kalp hızı yanıtını sağlayan en düşük oksijen yoğunluğu kullanıldığında beyinde vazokonstriksiyon ve ölüm oranı azalır. Respiratuvar distres sendromu riski taşıyan bebeklere doğum odasından başlayarak sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanmalıdır. Havayolunu stabilize eder ve işlevsel rezidüel kapasite (FRK) oluşumunu sağlar. Yirmi altı-29 haftalık bebeklere erken CPAP uygulanmasıyla %50 oranında entübasyon ve sürfaktan gereksiniminin azaldığı son zamanlarda yapılan geniş çaplı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. (14) Pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) gerekiyorsa yüksek tidal volümden kaçınmak, akciğer hasarını azaltabilir. (14) Entübasyon, balon-maske ile PPV'ye yanıt alınamayan ya da sürfaktan gerektiren bebeklere uygulanmalıdır. Preterm bebeklerde oksijen doygunluğu %90-95 aralığında tutulmalıdır. Respiratuvar distres sendromunu bebeklere doğal sürfaktan preparatları verilmelidir. Erken kurtarma tedavisi uygulanmalıdır ancak ileri düzeyde düşük doğum tartılı, annesine doğum öncesi steroid uygulanmamış bebeklerle, entubasyon ihtiyacı olanlara doğum odasında koruyucu amaçlı sürfaktan verilmelidir. INSURE tekniği olarak bilinen entübe et, sürfaktanı ver ve ekstübe et yöntemi, girişimsel ventilasyon süresinin azaltılarak akciğer hasarını azaltmaya yönelik uygulamadır ve bebekler tolere ediyorsa CPAP ile devam edilir. Sürfaktanın 2. bazen de 3. doz verilmesi oksijen ihtiyacının ısrarla yüksek devam etmesi ve zorunlu ventilasyona gerek duyulması halinde verilebilir. (14,15) Ülkemizde kullanılan 2 tip doğal surfaktandan Beractantın önerilen dozu 100 mg/kg şeklindedir. Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda uygulandığında ölüm ve tekrar doz ihtiyacı azaltmaktadır. Ekstübe edilerek CPAP'e geçilemeyen bebeklerde girişimsel olmayan pozitif basınçlı ventilasyon uygulaması düşünülebilir. Girişimsel olmayan

ventilasyon teknikleri ile başarılı olunamazsa zorunlu ventilasyona geçilir. Tidal volüm hedefli ventilasyon, ventilasyon süresini kısaltacağı ve bronkopulmoner displaziye azaltacağı için tercih edilmelidir. Yüksek hızlı osilatuvar ventilasyon (HFOV) da kurtarma tedavisinde yararlı olabilir. Zorunlu ventilasyondan ayırırken ılımlı hiperkarbi pH'ın 7,22 üzerinde olması halinde tolere edilebilir. Hipokarbiden kaçınılmalıdır. çünkü bronkopulmoner displazi (BPD) ve periventriküler lökomalazi (PVL) riskini artırır. 1250 gramdan küçük bebeklere kafein başlanması, 1-2 haftadan fazla zorunlu ventilasyondan ayrılamayan bebeklere giderek azalacak şekilde düşük doz deksametazon uygulanması öneri dahilindedir (12,13,14 )

#### **2.1.1.4. İntraventricüler Kanama (IVK)**

Germinal matriks-intraventricüler kanama immatür serebral vasküler yapıya sahip prematürelerin en ciddi morbiditelerinden biridir. İntraventricüler kanama ile ilişkili perinatal stres faktörleri hipoksi, asidoz, hipotansiyon ve asfiksidir (15,16). Prematüre yenidoğanlarda serebral dolaşım basınç-pasif olduğundan sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenir (17). Bu nedenle serebral kan akımındaki dalgalanmalar en önemli risk faktörlerindendir.

Germinal matriksin ventriküler-subventriküler bölgesi korteks gelişimi için öncül hücrelerin olduğu alandır ve hasarlanması ile beyin gelişimi olumsuz etkilenir. İntraventricüler kanamalı prematürelerde posthemorajik hidrocefali, periventriküler hemorajik enfarkt, periventriküler lökomalazi en önemli komplikasyonlardır. Risk faktörleri içinde prematürite ve solunum sıkıntısı en yakın ilişkili iki durumdur. Bunun yanında asfiksi, asidoz, hipotansiyon, sepsis, aşırı volüm ve ozmolar yük de sayılabilir. (16) Son yıllarda korioamniyonit ve ilişkili inflamatuvar süreçlerin araştırılması ile proinflamatuvar sitokinlerin de üzerinde durulmaktadır. (16) İntraventricüler kanamanın oluşumunda %50 olguda ilk 24 saatte, %75 olguda ise ilk 72 saatte gerçekleşirken riskli olguların %90'ı ilk haftada bu sorunla karşılaşır (10). Tanıda ilk basamakta non invazif kranial ultrasonografik görüntülemeye faydalanılır. Tanıda ve gerekirse izlemde kranial tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır.

Tedavide doğum öncesi önlemler esastır; prematüre doğumun önlenmesi, gerekli hallerde anne karnında transport, antenatal steroid tedavisi İVK riskini azalan uygulamalar olarak sayılabilir. Postnatal dönemde hipoksi ve asfiksisinin önlenmesi, hipotansiyon ve aşırı volem yükünden kaçınılması, daha az agresif mekanik ventilasyon uygulanması, postnatal enfeksiyonlar, kovulsiyon, menenjitten korunma önemlidir (17,18).

Germinal matriks ve intraventricüler kanamanın akut dönem prognozu gebelik haftası, doğum ağırlığı ve hemorajik hasarın ağırlığı ile ilişkilidir. Bu hastaların taburculuk sonrası uzun dönem nörolojik prognozları parankimal hasarının yaygınlığına ve eşlik eden

akut dönem komplikasyonlarına bağlıdır (15,16).

#### **2.1.1.5. Nekrotizan Enterokolit (NEK)**

Nekrotizan Enterokolit ÇDDA ve ADDA prematürelerin en önemli gastrointestinal hastalığıdır. Doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki yenidoğanlarda insidansı %6-10'dur. Etyolojide immatür barsağın hipoksi-reperfüzyon sonucu hasarlanması başlıca nedendir. Hasarlanmada sitokinler, bakteriyel invazyon, beslenme en önemli hazırlayıcı faktörlerdir (1,19,20,21,22).

Klinik bulgular ve semptomlar NEK 'te oldukça değişken seyreder. Abdominal distansiyon, kusma, safralı aspirat, gaytada gizli ve aşık kan, ısı düzensizliği, apne, bradikardi, sepsis bulguları, letarji ve hipotansiyon görülebilir. Direkt karın grafisinde bağırsak anslarında genişleme, bağırsak duvarında ödem görülebilir. Bağırsak duvarında gaz varlığına işaret eden "pneumosis intestinalis" NEK'in patognomonik bulgusudur. Bunun dışında perforasyon gelişmesi halinde batında serbest hava veya asit görülebilir. Portal vende gaz görülmesi, hastalığın hızla ilerlediğine işaret eder. İlerleyişini ve ağırlığını belirlemek için geliştirilen klinik evrelemeye göre (modifiye Bell sınıflaması) şüpheli, kesin ve ilerlemiş NEK olmak üzere 3 klinik evreye ayrılır (24). Nekrotizan Enterokolit vakalarında tedavide amaç hastalığın ilerlemesini, bağırsak perforasyonunu ve şoku önlemektir. Enteral beslenme kesilerek nazogastrik dekompresyon yapılır, intravenöz sıvı tedavisi uygulanır, kültür için örnekler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlanır. Hastanın klinik ve radyolojik gidişine göre cerrahi konsültasyonu planlanır (1). Nekrotizan enterokolitin önlenmesinde anne sütü ile beslenme, beslenmenin yavaş arttırılması, enfeksiyondan korunma, mezenterik bölgenin hemodinamisini koruma en önemli başlıklardır.

#### **2.1.1.6. Prematüre Retinopatisi (ROP)**

Oluşmakta olan retinal damarların gelişiminin kesintiye uğraması sonucu anormal vaskülarizasyon ile sonuçlanan bir bozukluktur. Doğum ağırlığı 1250 gramın altındaki yenidoğanların %65.8'inde herhangi bir evrede ROP geliştiği gösterilmiştir (25,26). Sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik haftası düştükçe artar (27). ABD'de okul öncesi çocuklarda görülen körlük vakalarının %20'sinden ROP sorumludur (28). ROP gelişiminde iki faz vardır. Birincisi erken dönemde yüksek oksijen konsantrasyonlarına yanıt olarak gelişen vazokonstriksiyon ve kapiller yatağın obliterasyonudur. İkinci faz anjiyogenetik faktörlerin özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımıyla gelişen vazoproliferasyon fazıdır. Bilinen en önemli risk faktörü aşırı prematüredir. Bunun yanında maternal

komplikasyonlar, apne, sepsis, hiper veya hipokapni, E vitamini eksikliği, intraventriküler kanama, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz gibi faktörlerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir (26,28).

Erken dönemde klinik belirti vermeyen bir hastalık olan ROP ancak taramaprogramlarıyla saptanabilir (29). Amerikan Pediatri Akademisi, Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve Strabismus Birliği ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi'nin 2006 yılı ortak kararları ile tarama önerileri güncellenmiştir. Buna göre; doğum ağırlığı 1500 gramın altında ve gestasyon yaşı 30 haftadan küçük olan yenidoğanlar ile doğum ağırlığı 1500 gramın üstünde olup stabil klinik gidiş göstermeyen yenidoğanlara postnatal 4-6. haftalarda ya da postkonsepsiyonel 31-33 haftalarda (hangisi daha erken gelirse) ROP konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından, hasta başında indirekt fundoskopi uygulanarak ROP tarama muayeneleri mutlaka yapılmalıdır (25,30). Önlenmesinde oksijen toksisitesinin en aza indirilmesi başta olmak üzere diğer risk faktörlerinden korunması ve riskli yenidoğanların tarama muayeneleri ile yakın izlemi önemlidir. Hastalık gelişikten sonra kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, retinal ablasyon gibi tedavi rejimleri kullanılmaktadır (30).

#### **2.1.1.7. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)**

Patent Duktus Arteriosus, term yenidoğanlarda fonksiyonel tam kapanması 96. saatte tamamlanan aorto-pulmoner şanttır. Prematürelerde immatür duktusun, kapanmayı sağlayan oksijene ve vazoaktif maddelere cevabı daha azdır ve bu nedenle PDA sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır ve PDA, tartısı 1750 gramın altında olan yenidoğanların %45 'inde görülürken bu oran 1000 gramın altında %80'e ulaşır (1,31).

Prematürite, RDS, sürfaktan tedavisi, asfiksi, konjenital sendromlar, sıvı yükü PDA sıklığını arttırırken; antenatal steroid uygulaması, IUBG, uzamış membran rüptürü sıklığını azaltır (31).

Klinik tabloda; kalp yetmezliği bulguları takipne, taşikardi, hepatomegali, dispne, ventilatördeki hastalarda ventilatör parametrelerinde düzelmeme, direnç dikkati çeker. Prematüreler postnatal 24-72 saatte PDA yönünden mutlaka ekokardiyografi ile taranmalıdır. Tedavide; sıvı kısıtlaması, kardiyovasküler stabilizasyonun sağlanması, prostoglandin sentetaz inhibitörleri ve bunların da başarısızlığı durumunda cerrahi kapama tedavileri uygulanır (31). Prematürelerde hemodinamiyi bozan PDA, ROP, NEK, İVH ve BPD riskini artırır (32).

#### **2.1.1.8. Prematüre anemisi**

Prematürelerde anemi ;eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, demir depoların yetersizliği, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (33).

Prematüre anemisinde retikülosit sayısı düşüklüğü, kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması ve eritropoetin düzeyinde düşüklük beklenir. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır (33). Aneminin önlenmesi için eritropoetin demir tedavisi ile birlikte kullanılabilir veya demir profilaksisi dört haftadan sonra verilebilir. Böylece transfüzyon ihtiyacı anlamlı ölçüde azaltılabilir (34).

#### **2.1.1.9. Prematürite İle İlişkili Diğer Sorunlar**

Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) yenidoğanlarda hipotansiyon sıktır. Adrenokortikal yetersizliğe, zayıf damar tonusuna ve immatür katekolamin yanıtına bağlı olarak gelişir. Nadiren hipovolemiye sekonder gözlenir ancak end organ hasarı bulguları ile birliktelik gösteren hipotansiyon, intraventriküler hemoraji / periventriküler lökomalazi ile ilişkilidir ve düzeltilmesi gerekir (35).

Prematürelerde glikojen depoları az; glikoneogenez ve glikojenoliz kapasitelerinin sınırlı olması ile hipoglisemiye (plazma glukozu < 47mg/dl) eğilim sıktır. Glukoz infüzyon hızı normoglisemiyi sağlayacak düzeyde tutulmalı ve sepsis, hipotermi, hiperinsülinizm gibi patolojik durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (36,37). Hiperglisemi (kan glukozu > 150 mg/dl) ise ozmotik glukozüriye neden olarak sıvı kaybıyla sonuçlanabilir. Glukoz infüzyon hızının fazla olması hiperglisemiye neden olabilse de sepsis, NEC, İVK, stres gibi nedenlere ikincil gelişebilir (37).

Kalsiyumun plasental geçişinde gebeliğin üçüncü trimesterinde (37. haftadan sonra) 140 mg/kg/gün elementer Ca 'a ulaşılır. Bu nedenle prematüre yenidoğanlarda hipokalsemi sıklığı prematürite derecesine göre artmaktadır. Prematüre osteopenisi sıklığı; doğum ağırlığı ve gebelik haftası küçüldükçe artar, doğum ağırlığı 1000 gramın altında olanlarda % 55, 1500 gramdan küçüklerde % 23 iken, 28. gebelik haftasından önce doğanlarda sıklık % 100'e ulaşmaktadır. Hipokalsemi doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan yenidoğanların %30 kadarında gelişir. Perinatal stres, beslenme bozuklukları, diyabetik anne bebeği olmak ve hipomagnezemi riski artırır (38). Aldemir ve ark. (39) tarafından, Ocak 2004-Aralık 2006 tarihleri arasında yenidoğan ünitesinde izlenen 3691 prematüre bebekte genel osteopeni sıklığını %3.1 olasılıkla olarak bildirilmiştir. 32. gebelik haftasından önce doğanlarda sıklık

%22.5, 1000 gramın altındaki bebeklerde ise %18.4 olarak rapor edilmiştir.

## **2.2. Bronkopulmoner Displazi**

### **2.2.1. Bronkopulmoner Displazi Tanımı**

Bronkopulmoner Displazi (BPD), klinik radyolojik ve histolojik özellikleri ile tanımlanan kronik bir akciğer hastalığıdır. Önceleri mekanik ventilasyon ve oksijene bağlı hasarlanma olarak değerlendirilmiş, son yıllarda “yeni BPD” tanımıyla gebelik haftası daha küçük prematürelde farklı mekanizmalarla oluşan bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Perinataoloji ve neonatolojide ki gelişmelerle birlikte immatür yenidoğanların sağkalım oranları yükselirken diğer kronik hastalıklar gibi BPD görülme sıklığıda artmıştır. ABD’de her yıl 10.000-15.000 bebeğin BPD tanısı aldığı tahmin edilmektedir (40).

Bronkopulmoner Displazi akut dönemde mortalitesi yüksek bir sorundur. İzlem süreince sık hastane yatışı, büyüme-gelişme geriliği ve nörogelişimsel gerilik önemli morbiditelerdendir. Bu sebeple BDP’nin nedenlerini belirlemek, önlemek ve tedavi etmek, uzun dönemde ortaya çıkacak komplikasyonları öngörmek çok önemlidir. Kısa ve uzun dönem izleminde ortaya çıkabilecek hastalık ve tedavilerle ilişkili komplikasyonların erken tanı ve tedavisi hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite de azalma sağlayacaktır (41,42,43).

Bronkopulmoner Displazi ilk olarak 1967 yılında Northway ve ark (44) tarafından, 30-37 gestasyon haftasında doğan ve Respiratuar Distres Sendrom / Hyalen Membran Hastalığı nedeni ile yüksek konsantrasyonlu oksijen ve yüksek basınçlı mekanik ventilasyon uygulanmış prematürelere kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır.

Takip eden yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarla RDS’nin BPD gelişimi için mutlak olmadığı, bu gelişmelerle gebelik haftası daha küçük, hafif RDS kliniği olan veya hiç RDS kliniği olmayan, az miktarda oksijen desteğine ihtiyaç duyulan, düşük basınç ve oksijen uygulamalarıyla kısa süreli ventilasyon desteği yapılanlarda da görülmeye başlanmıştır. Bu durum, araştırmacıları etyolojideki diğer faktörlerin araştırılmasına ve yeni tanımlamalara yönlendirmiştir (45,46,47).

Epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik özelliklerinde farklılıklar olması nedeniyle BPD’nin esas olarak tanımlanması 2001 yılında Amerikan Ulusal Halk Sağlığı enstitüleri (NICHD, NHLB, ORD) tarafından yayımlanan kriterlere göre yapılmaktadır. Kronik akciğer hastalığı teriminin yenidoğan dönemi dışında tüm yaş gruplarındaki akciğer hastalıklarını da

içerdiğinden ve hem epidemiyolojik hem de etyopatojenik açıdan yenidoğan döneminde görülen bu tablo diğer yaş gruplarından farklı olduğundan tanımlamada Bronkopulmoner Displazi teriminin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (48).

Buna göre BPD, yaşamın 28. günü ya da daha uzun süreli devam eden %21 'den fazla oksijen konsantrasyonuna bağımlılık olarak tanımlanmıştır. Etkilenmiş yenidoğanlar doğumdaki gestasyon yaşlarına ve klinik bulgularına göre değerlendirilmektedir (48).

Bronkopulmoner Displazide radyolojik bulgular yaygındır. Ancak subjektif yorumlamalar nedeni ile BPD tanımlanmasında ve ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılmaması sonucuna varılmıştır. BPD tanımlaması otuzikinci gebelik haftasının altında ve üstünde doğan bebekleri ayrı ayrı sınıflandırarak yapılmaktadır. Buna göre bu bebeklerin 28 günden fazla oksijen bağımlılıklarının olmasının yanında 32 haftanın altında doğanları postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu olurken; 32 haftanın üstünde doğanları ise postnatal 4-8. haftada veya taburcu olurken değerlendirerek oksijen ihtiyaçlarının olup olmamasına göre hafif, orta, ağır BPD olarak sınıflandırılmaları gerektiği vurgulanmıştır. Aşağıda tablo şekli ile gösterilmiştir (Tablo 2)

**.Tablo 2. BPD Sınıflaması Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:1723-1729 (48)**

| BPD Sınıflaması | En az 28 gün > %21 oksijen tedavisi alan yenidoğan                    |                                                                        |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                 | Doğumda gebelik haftası < 32 hf<br>36. haftada veya taburcu edilirken | Doğumda gebelik haftası ≥ 32 hf<br>Postnatal 56. gün veya taburculukta |
| Hafif BPD       | Oksijen gereksinimi yok                                               | Oksijen gereksinimi yok                                                |
| Orta BPD        | Oksijen gereksinimi < %30                                             | Oksijen gereksinimi < %30                                              |
| Ağır BPD        | Oksijen gereksinimi NCPAP-PBV                                         | Oksijen gereksinimi NCPAP-PBV                                          |

### 2.2.2. Sıklık

Bronkopulmoner Displazi sıklığını etkileyen pek çok faktör arasından en önemli olan akciğer matüritesi olup insidansı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Sıklık çeşitli merkezlerin tanımlamalarına göre farklılık gösterdiği için gerçek oran vermek güçtür. ABD’de yapılan çalışmada sıklık sırası %3-43 olarak belirtilmiştir (50).

Ülkemizden Aldemir ve ark (49) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2003-Aralık 2004 tarihlerinde % 37 ‘si (825) ÇDDA olan 2226 prematüre ile yaptıkları çalışmada BPD sıklığını % 6.3 olarak rapor edilmiştir. BPD’li bebeklerin %76 ‘sı 28. gestasyon haftasından küçük saptanmış olup, % 67 ‘sinin 1000 gramın altında olduğu bildirilmiştir.

### 2.2.3. Patofizyoloji

Bronkopulmoner Displazi, multifaktöryel bir hastalıktır. Primer bir akciğer hastalığının varlığından bağımsız bir şekilde kalıcı hasarın ikincil gelişimi, normal olmayan bir tamir süreci ile ilişkilidir ve alveolizasyonda duraklama, fibrozis, anormal maturasyon süreciyle sonuçlanır.

İmmatür akciğerde sürfaktan eksikliğinin de etkisiyle pozitif basınçlı ventilasyon ile epitel hasarlanması gelişir (51). Ayrıca yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılması serbest radikallerin oluşmasına neden olarak akciğer hasarını artırır. Hiperoksi ve barotravmayla başlayan inflamasyon tablosuna enfeksiyon ve beslenme yetersizliği gibi faktörlerin de eklenmesiyle bu hasar daha da artar ve fibrozisle sonuçlanarak solunum fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (52,53).

### 2.2.4. Bronkopulmoner Displazi Oluşumunda Etkili Risk Faktörleri

#### 2.2.4.1. Prematürite

Etyopatogeneizde en önemli risk faktörü akciğerlerin immatüritesidir ve sıklık gebelik haftası ile ters orantılı olarak artar. Akciğer gelişimi gebeliğin 3. haftasında ön bağırsağın endodermal hücrelerinden başlar. Bu dönemde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) morfogenezi stimüle ederken, transforming büyüme faktörü beta (TGF-B) inhibitör etki gösterir (55,56).

Akciğerlerin gelişimi intauterin beş dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eder. Gestasyonun 16-26. haftaları arası **kanaliküler dönemdir** ve kritiktir. Bu dönem öncesinde oluşak hipoksi, doğum ve postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini önemli ölçüde bozarak anormal tamir mekanizmalarını devreye sokar. Gestasyonun 26-36. haftaları arasında terminal respiratuvar yapıların geliştiği **sakküler dönemde** ve 36. gestasyon haftası ile postnatal 2 yaş arasında gerçekleşen **alveolar dönemde** meydana gelecek bir hasarın akciğer morfogenezindeki patolojik etkisi daha hafif olmaktadır. Akciğer hasarı sonucu meydana gelen BPD, akciğerlerin morfogenezindeki sorunları da

göstermektedir (53,57,58).

Bronkopulmoner Displazi, inflamasyon ve akut akciğer hasarlanmasına immatür akciğerin verdiği yanıt olarak gelişmektedir. Doku hasarı inflamasyon tarafından başlatılır ve kompleks bir onarım fazı bunu izler (59). İnflamatuvar yanıtı sınırlayan ve onarım sürecinde etkin olan TGF-B'nin anormal uyarılması normal gelişimi baskılar (60,61,62). BPD 'li preterm bebeklerin havayollarında artmış TGF-B konsantrasyonları saptanmış, bunun yanında normal maturasyonda ve doku yenilenmesinde görevli keratinosit ve hepatosit büyüme faktörleri havayolu konsantrasyonları düşük bulunmuştur (63,64,65,66,67). Model BPD'de düşük VEGF ve VEGF reseptör ekspresyonu, hava yollarında genişleme ve pulmoner kapillerde azalma ile ilişkili bulunmuştur(68). Çalışmalarda umbilikal VEGF düzeyleri yüksek olan prematürelde RDS gelişme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (69). Bu bulgular ile fibrozisden çok, vasküler yapılar ve parenkim dokusunun yapısında duraksama ile karakterize yeni BPD patogenezinin anlaşılması sağlanmış, patogeneizde vasküleritenin önemi belirtilmiştir. Böylelikle anjiyogenetik faktörlerin modülasyonu ile tedaviye yeni bir yaklaşım kazandırılmıştır (68).

Bronkopulmoner Displazi gelişmesinin önlenmesinde onarım sürecinde pulmoner epitelium hücre farklılaşması ve maturasyonunda önemli rolü olan Avitamini profilaksisinin yararı gösterilmiştir (70,71).

#### **2.2.4.2. Hiperoksi / Oksidan Stres**

Prematürel, antioksidan sistemlerin tam gelişmemesi nedeniyle oksidan hasara karşı daha hassastırlar. Özellikle süperoksit anyon ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH^-$ ) gibi hiperoksi, reperfüzyon ve inflamasyon durumlarında açığa çıkan radikaller enzim oksidasyonu, DNA sentez inhibisyonu, anti-proteinazların inhibisyonu lipid peroksidasyonu yaparak ve ek olarak sürfaktan sentezini azaltarak etki ederler. Ayrıca kemotaksisi uyararak inflamatuvar hücrelerin göçü ile birlikte hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümüne öncülük etmiş olurlar (41,42,52,53,57,72,73,74). Hiperoksiye maruz kalan hayvan modellerinde BPD'ye çok benzeyen bir akciğer hastalığı geliştiği gösterilmiştir (75,76). Preterm hayvan modelleri hiperoksik ventile edilmiş ve artmış oksidatif DNA hasarı ve VEGF düzeyinde düşme saptanmıştır (78). Proteaz ve proteaz inhibitörlerinin bozulmuş dengesi BPD'li ve RDS'li prematüre bebeklerin havayollarında açıkça gösterilmiştir (79,80). Artmış elastaz aktivitesi sonucu ağır BPD gelişen bebklerin akciğerlerinde alveolar septasyonun belirgin azalmış olduğu görülmüştür

(81).

Bölgedeki makrofajlar ve nötrofillerden salınan oksijen metabolitleri ve serbest radikaller, hiperoksik ortamda serbest demir aracılığı ile de oluşabilirler (82). Serbest demir RDS tanısı ile ventile edilen prematüre bebeklerin havayolu sekresyonlarında tespit edilmiştir (83). Ayrıca BPD'li bebeklerin alveolar makrofajlarının, kontrol grubuna göre daha fazla hidrojen peroksit ürettiği gösterilmiştir (84). Yaşamın ilk gününde trakeal lavaj sıvılarında ve idrarlarında okside askorbik asit, ürik asit, allantoin ve o-tirozin gibi peroksidasyon göstergeleri olan maddelerde artma bulunan prematürelerde doğumdan önce bronkopulmoner displazi gelişiminin uyarıldığına dair görüş bulunmaktadır (73).

#### **2.2.4.3. Volüt travma / Barotravma**

Mekanik ventilasyon seyrinde gelişen barotravma veya volutravma akciğer hasarlanmasında önemli etkenlerdendir. Atelektazi veya bölgesel alveollerdeki aşırı distansiyon alveolar instabilite ve havayollarındaki hasarlanmaya neden olur.

Atelektotravma mekanik ventilasyon sırasında alveollerin tekrarlayan açılması ve kapanması ile oluşan bir hasarlanmadır. Gelişen atelektazi sadece sonuç değil devam eden hasarlanmanın sebeplerindendir. Düşük PEEP uygulamasının akciğer hasarlanmasına olurken, yüksek PEEP uygulamasının, akciğeri yüksek inflasyon basıncının neden olduğu hasardan, dolayısıyla da BPD'den koruduğu gösterilmiştir (52,72).

Volutravma mekanik ventilasyon sırasında yüksek tidal volümlerin kullanılmasıyla oluşan hasarlanmadır. Akciğer kapiller endotel, bazal membran, alveoller ve hava yollarında gerilme ile seyreden hasarda artmış kapiller geçirgenlik, ödem ve inflasyon mevcuttur. Doğum odasında entübe edilmeden nazal CPAP ile solunum desteği verilen bebeklerde BPD sıklığı daha az bulunmuş ancak randomize çalışmalarla kanıtlanamamıştır (86). Hayvan deneyleri ile mekanik ventilasyonun proinflamatuvar bir süreç başlattığı ve granülosit sayısının alveolar lavajlarda arttığı gösterilmiştir (87). Eş zamanlı periferik granülosit sayısında azalma tespit edilmiştir. Yaşamın ilk saatlerinde granülosit sayısı azalan preterm BPD gelişmesi açısından riskli oldukları gösterilmiştir (88).

Atelektotravma ve volutravma sinerjistik etki ile akciğer hasarlanmasına katkıda bulunur. Günümüzde mekanik ventilasyonun sonucu gelişen akut akciğer hasarında düşük PEEP ve yüksek tidal volum en önemli neden kabul edilmektedir (90).

Barotravma, ventilasyonda yüksek basınçların kullanılması ile oluşan hasarlanmadır. Ancak tek başına basıncın akciğer hasarlanmasında önemli bir faktör olmadığı,

atelektotravma ve volutravmanın daha önemli olduğuna dair çalışmalar vardır (42,48,72,91).

Bronkopulmoner Displazi insidansı açısından düşük PEEP basıncı ve uzun inspiryum zamanı ile ventile edilen bebekler ile yüksek basınç, kısa inspiryum zamanı ile ventile edilen bebekler arasında fark yoktur (52).

Konvansiyonel ve HFO olmak üzere balon maske dahil tüm ventilasyon şekilleri akciğer hasarlanması oluşturabilir (94).

Aşırı ventilasyon tedavisi sonucu gelişen hipokarbinin, artmış tidal volüm ve yetersiz PEEP ile birlikte BPD riskini artırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte akciğerin aşırı havalanması ile birlikte olan pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizemle BPD arasında güçlü bir ilişki vardır (52,85).

#### **2.2.4.4. Antenatal - Postnatal Enfeksiyon / İnflamasyon**

Antenatal steroid, nazik ventilasyon uygulaması, erken sürfaktan tedavisi ile prematürelde akciğer hasarlanmasının ciddiyeti azalmış ve ciddi BPD insidansında azalmayı da beraberinde getirmiştir. Başlangıçta RDS bulgusu minimal ya da olmayan ancak yaşamın ilk haftalarında solunum desteği gerektiren immatür bebeklerde “yeni BPD” gelişmektedir ve daha sık görünen grup olmuştur. Bu bebekler çoğunlukla intrauterin klinik ya da histolojik korioamniyonit ile doğmaktadırlar. Pulmoner ve sistemik enfeksiyonlar, yüksek konsantrasyonlu oksijen uygulaması ve mekanik ventilasyon immatür akciğerde inflamasyonu tetikler. Ve yeni BPD’li bebeklerde alveolizasyonu ve akciğerin normal vasküler gelişimini bozar (79,95,96).

Nötrofiller ve makrofajlar akciğer enflamasyonunda önemli role sahiptir. Mekanik ventilasyondan sonra alveolar nötrofiller artar. Periferik kanda eş zamanlı dolaşan nötrofil sayısında azalma görülür. Bu durumun yaygın pulmoner ödem ve BPD gelişimine zemin hazırladığı rapor edilmiştir (96,97). Sonuç olarak makrofajların akciğerde intraparakimal inflamasyon ve BPD gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (96).

Sitokinler ve hücresel adezyon moleküllerinin de akciğerin inflamasyon mekanizmasında önemi dikkat çekmiştir. BPD’li preterm bebeklerin dolaşımında ve akciğer sekreyonlarında ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü) ve selektinlerin arttığı bildirilmiştir (98,100,101). Korioamniyonit ile komplike olmuş gebeliklerden doğan pretermelerde endotelial kord hücrelerinin üzerinde ICAM-1 reseptörünün arttığı gösterilmiştir (99).

Bronkopulmoner Displazili bebeklerin havayollarındaki kemotaktik ve kemokinetik ajanlar ile bölgeye nötrofil ve makrofaj göçü sağlanır. C5a, tümör nekrozis faktör (TNF-a), interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), elastin parçaları, fibronektin lipooksijenaz ürünleri bunların başlıcalarındandır (102,105,106,107). Proinflamatuvar sitokinlerin plasentayı geçmediği gösterilmiştir (108). Alveolar makrofajlar, epitelyum hücreleri, fibroblastlar, tip 2 pnömositler ve endotel hücreleri tarafından sentezlenen bu sitokinlerin salınmasının hipoksi, hiperoksi, endotoksin ve Ureoplasma urealyticum gibi bakteriyel etkenlerin uyarısıyla geliştiği rapor edilmiştir (109).

Korioamniyonite maruz kalan akciğer dokusunda belirgin inflamatuvar yanıt saptanmıştır (110). Çalışmalardan elde edilen veriler korioamniyonit ile BPD arasında güçlü ilişki olduğunu göstermiş ve amniyotik sıvı ve fetal kordon kanında artmış proinflamatuvar yanıt BPD gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (111,112). Korioamniyonit, mekanik ventilasyon ve postnatal sepsis BPD gelişimi için en önemli risk faktörleri olup, etkenlerin bir arada olmasının morbiditeyi ağırlaştırdığına dikkat çekilmiştir (113).

Asendan olarak gelişen hafif şiddette bir koryoamniyonit erken doğuma neden olurken diğer yandan fetal pulmoner inflamasyona neden olur ve BPD riskini artırır (95,115). Doğum esnasında (116) havayolları Ureoplasma urealyticum ile kolonize olan bebeklerin BPD açısından risk altında oldukları gösterilmişse de özellikle koryoamniyonit gibi maternal enfeksiyonların BPD gelişiminde daha önemli rolü olduğu anlaşılmıştır (85).

Artmış alveola-kapiller geçirgenlik ve sistemik inflamatuvar yanıt da BPD gelişmesinde önemlidir. Postnatal 2. haftalarında değerlendirildiğinde BPD'li yenidoğanların alveolar sekresyonları albumin konsantrasyonları, BPD olmayanlara göre belirgin yüksek saptanmıştır (106). Akciğer kapiller endotelinde ki hasarı tetikleyen faktörler. nötrofil ve trombosit aktivasyonunun da kolaylaştırır ve inflamasyon ve pıhtılaşma sistemi aktive olur.

#### **2.2.4.5. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)**

Patent Duktus Arteriyozus, pulmoner kan akımının artmasına ve intersitisyel ödeme neden olarak akciğer kompliyansının azalmasına ve havayolu direncinin artmasına neden olur. Bu durum agresif ve uzamış ventilatör tedavisi ve uzun süreli oksijen desteği gerektirerek BPD gelişmesine zemin hazırlar (53). Patent duktus arteriyozus ile birlikte bir

nozokomiyal enfeksiyon varsa PDA'ya bağı akciğerlerde sıvı yüklenmesi ve BPD gelişme riski daha da artar (116).

#### **2.2.4.6. Genetik**

Bronkopulmoner Displazi gelişiminde genetik yatkınlık olabilir ancak henüz kesin olarak mekanizması ortaya konmamıştır. Akciğerlerin onarımında normal akciğer dokusunun yeniden yapılandırılması için devreye giren fibroblast proliferasyonu ve fibrozis genetik ile ilişkili olabilir. İnflamatuvar mediyatörleri tetikleyen ve pulmoner büyümeyi düzenleyen genlerin etkilenmiş akciğer dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Gen ekspresyonu ile fibroze zemin hazırlayan mediyatörler salınır (48,53). Yine fibrozis gibi sürfaktan sistemi, inflamatuvar cevap, antioksidan enzimler de genetik polimorfizmden etkilenirler. Sürfaktan proteinleri (SP), “transforming growth factor-  $\beta$ 1” (TGF- $\beta$ 1) ve VEGF“yi kodlayan genlerde de polimorfizm görülmüştür.

Bunların dışında A vitamini eksikliği de etiyopatogeneze önemlidir. BPD gelişen bebeklerde A vitamini düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Yaşamın ilk haftasında adrenal yetmezlikle birlikte kortizol düzeyi düşük olanlarda akciğer inflamasyonunun ve dolayısıyla BPD insidansının arttığı bildirilmiştir. Bu bebeklerde düşük doz hidrokortizon ile yapılacak erken tedavi BPD'yi önler (52,62).

#### **2.2.5. Klinik Bulgular**

Yenidoğan bakımında mekanik ventilasyonun olmadığı 1970'den önceki yıllarda respiratuar distress sendromlu prematüreler yaşatılamıyordu (44). 1970-1990 yılları arasında ventilatör ve genel destekle büyük prematüreler ve hafif RDS 'li olgular yaşama kazandırıldı. 1992'den itibaren dünyada ekzojen sürfaktan kullanılmasıyla, ventilatörlerdeki teknik donanımdaki gelişmelerle, antenatal steroidin RDS 'yi önlemedeki etkisinin kanıtlanmasıyla ÇDDA ve ADDA prematüreler yaşatılmaya başlandı (118).

Özellikle 28. gestasyon haftası ve 1000 gram altında yaşatılan prematürelerin immatür akciğerlerinde BPD gelişmesi önlenemedi.

Bronkopulmoner Displazide klinik tablo yavaş seyirlidir. Mekanik ventilasyondan geç ayrılma, ve / veya oksijen desteğinin uzun sürmesi, tekrarlayan apne atakları, takipne, dispne, sağ kalp yetersizliği, obstriktif semptomlar, büyüme geriliği, beslenme zorluğu başlıca semptomları oluşturmaktadır (53,119). Fizik incelemede akciğerlerde krepitan raller veya atelektaziye bağı havalanma bozuklukları, kalp yetmezliğine bağı taşikardi, taşipne, hepatomegali, duktus arteriozusun açılması, uzamış ventilasyon sonucu ventilatör

ilişkili pnömoni bulguları dikkati çekmektedir (53,81,118,119).

Hastalığın seyrinde uzun süreli ventilatör tedavisi, hareketsizlik, beslenme yetersizliği, ve / veya total parenteral beslenme, steroid tedavisi nedeni ile gelişen osteopeni önemli morbidite nedenleridir (118)

### **2.2.6. Korunma**

#### **1-Erken Doğumun Önlenmesi**

#### **2-Antenatal Steroid Tedavisi**

#### **3-Sürfaktan Uygulaması:**

Respiratuar distress sendromunda akut akciğer hasarının tedavisinde sürfaktan çok başarılı olmuştur ancak BPD sıklığına etki etmediği görülmüştür, buna neden olarak RDS'ye bağlı hasarlanmadan ziyade immatür akciğer sorumlu tutulmaktadır.(122).

#### **4-Antienflamatuvar ve Bronkodilatör İlaçlar:**

Eğer bebek yedi günden daha uzun süredir mekanik ventilasyon desteğindeyse ve tekrarlayan atelektaziler gibi BPD ile uyumlu radyolojik bulgular, diüretiklere rağmen dirençli pulmoner ödem, wheezing, akciğer sekresyonlarında artış varsa glikokortikoid tedavisi başlanabilir (53). Postnatal dönemde glikokortikoidler ilk uygulandığında BPD sıklığının azaldığı görülmüş ancak uzun dönemde istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkması nedeniyle kullanılması halen tartışmalıdır (115).

#### **5-Patent Duktus Arteriyozusun Kapatılması**

#### **6-Sıvı Tedavisi**

#### **7-Enfeksiyonların kontrolü**

#### **8-Mekanik Ventilasyon Tedavisi:**

Mekanik ventilasyonun amacı akciğer hasarına yol açmadan, aşırı havalanmayı önleyerek fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırmak olmalıdır. Tidal volümü düşük tutmak (4-6 ml/kg), yeterli PEEP sağlamak, permisif hiperkarbi sağlamak, bebeği prone pozisyonda yatırmak, nazal CPAP uygulamak, yüksek frekanslı ventilasyon (HFO) uygulamak uygulanabilecek yöntemlerdendir. Ancak tüm bu yöntemlerin kesin olarak BPD insidansını azalttığı gösterilememiştir (53).

## **9-Antioksidan ve Beslenme Tedavileri:**

ÇDDA prematürelde BPD'yi önlemek için intramusküler A vitamini 5000 İU olacak şekilde haftada 3 doz toplamda 12 doz şeklinde uygulanmaktadır (70).

### **2.2.7. Tedavi**

#### **2.2.7.1. Uygun Mekanik Ventilasyon**

#### **2.2.7.2. Oksijen ve Vazodilatörler**

BPD'li yenidoğanın aldığı oksijen miktarını, oksijen toksisitesinden kaçınmak için en kısa zamanda azaltmak gerekir. Ancak bunun yanında dokuların oksijenizasyonunu sağlamak, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimini önlemek için PaO<sub>2</sub> düzeyini 50-55 mmHg üzerinde tutmak önemlidir. Beslenme, banyo ve yenidoğanın ajitasyonu gibi durumlarda oksijen tüketimi artar. Böyle zamanlarda verilen oksijen konsantrasyonu artırılmalıdır (118). Aksi durumda mortalitede artma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi, yetersiz kilo alımı ve havayolu direncinde artış gibi hipokseminin olumsuz etkileri ortaya çıkar (95). Ağır BPD hastalarına aylar hatta yıllar boyu oksijen desteği gerekebilir. Taburcu olduktan sonra bu hastaların bir kısmına evde de oksijen tedavisi verimeye devam edilmektedir (118). Bronkopulmoner displazi gelişme ihtimali yüksek olan ÇDDA yenidoğanlarda, BPD'den korunmak için düşük doz inhale nitrik oksitin (iNO) pulmoner vazodilatör etkisinden de fayda görüldüğü bildirilmiştir (122). Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ise pulmoner vazodilatasyon yapmasına rağmen sistemik vazodilatasyon ve miyokard depresyonuna da neden olduğundan sınırlı olarak kullanılmaktadır (118).

#### **2.2.7.3. Sıvı Tedavisi ve Diüretikler**

Bronkopulmoner displazi olan prematürel normal ve fazla miktardaki sıvı verildiğinde bunu tolere etmekte zorlanmaktadırlar. Ayrıca pulmoner interstisyel alanda sıvı toplanmasına eğilim olması pulmoner fonksiyonun bozulmasına neden olarak hipoksemi, hiperkapni ve ventilatör bağımlılığına yol açmaktadır. Bu yenidoğanların sıvı tedavisinde kısıtlı sıvı ve tuz verilmeli ancak bunun yanında büyüme için yeterli kalori ve metabolik ihtiyaçları için de yeterli sıvı sağlanmalıdır (118). Kısıtlı sıvı verilmesine rağmen pulmoner ödem gelişmesi durumunda diüretikler kullanılabilir. Diüretiklerin verilmesiyle pulmoner kompliyansa ani düzelme ve dirençte azalma görülebilmektedir. Ancak bu geçici bir düzelmedir ve ilaç kesilince etki de kaybolmaktadır (85,118). Ek olarak

potasyum klorür (KCl) verilmesi önerilmektedir (52).

#### **2.2.7.4. Postnatal Kortikosteroidler**

Postnatal dönemde antiinflamatuvar olan kortikosteroid verilen yenidoğanlarda inflamasyonda azalma, sitokinlerin yol açtığı inflamatuvar süreçte baskılanma olduğu görülmüştür. Ayrıca postnatal kortikosteroidlerin sürfaktan sentezini artırdığı, beta-adrenerjik aktiviteyi stimüle ettiği, antioksidan üretimini artırdığı, hücre ve lizozom membranı stabilizasyonu sağladığı ve prostoglandin ve lökotrien sentezini inhibe ettiği de bilinmektedir (120,160). Buna karşılık steroidlerin akciğer kompliyansını artırma ve direncini azaltmasına rağmen BPD gelişimi ve hayatta kalma üzerine çok etkisi bulunamamıştır. Hipertansiyon, hiperglisemi, adrenal supresyon, büyüme geriliği, nörogelişim bozukluğu ve intestinal perforasyon gibi uzun ve kısa dönemdeki yan etkileri de kaygı verici bulunduğundan seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmiştir (52).

#### **2.2.7.5. Bronkodilatör İlaçlar**

BPD'li yenidoğanlarda, havayolu düz kaslarında hipertrofi ve havayolu hiperreaktivitesi görülmektedir. Bu hastalarda hipoksi, hava yolu direncini artıracağından hem yeterli oksijenizasyonu sağlamak hem de bronkokonstriksiyondan kaçınmak gerekmektedir (118). Kısa süreli inhale veya parenteral beta2-adrenerjik agonist tedavisinin ventilasyonda düzelme yaptığı görülmüştür. Inhale albuterol bu amaçla en sık kullanılan ajandır. Ancak ciddi yan etkileri ve terapötik indeksinin dar olması nedeniyle sistemik kullanımları sınırlıdır (52). Akut atak sırasında kullanılmaları önerilmektedir (85,118).

#### **2.2.7.6. Beslenme**

Bronkopulmoner Displazili yenidoğanlarda hem enteral hem de parenteral beslenme büyüme ve iyileşmenin hızlanmasında önemlidir (52). Verilen kaloringin kısıtlı olması durumunda somatik büyüme ve yeni alveollerin oluşması gecikmektedir. Ayrıca BPD'li yenidoğanlarda enfeksiyonlara ve oksijen toksisitesine karşı direnç azalmıştır (118). Tedavinin başarısı için parenteral beslenmeye doğumdan sonraki ilk 2-3 günde başlamak ve agresif beslenme rejimleri uygulamak önemlidir. Bunlara ek olarak BPD insidansında azalma sağladığı gösterilen tek ajan A vitaminidir (52). BPD'li yenidoğanlara, diüretik ve steroid tedavisi ile ilişkili kalsiüriye ve fosfotüriye bağlı prematüre osteopenisinden korumak için ek olarak kalsiyum, fosfor ve D vitamini verilmelidir. Poliansatüre yağ asitleri, A vitamini, demir, bakır, çinko, selenyum ve sülfür içeren aminoasitler BPD'nin

önlenmesinde ve tedavisinde önemli besinsel elemanlardır (70,85,118).

#### **2.2.7.7. Enfeksiyon Tedavisi**

Bronkopulmoner pulmoner displazi tanımlanmış prematürelde tekrarlayan akciğer enfeksiyonları (viral, bakteriyal) sık hastane yatışına neden olur. Özellikle hastalarda ilk iki yılda respiratory syncytial virüs (RSV) enfeksiyonu hayatı tehdit edici boyutta olabilmektedir. Bu nedenle The American Academy of Pediatrics (AAP) BPD'li tüm hastalara RSV immünprofilaksisi önermektedir (119).

#### **2.2.8. Prognoz**

Bronkopulmoner displazide prognoz hastalığın hafif, orta,ağır olmasına göre değişir.İlk bir yılda morbidite ve mortalite daha yüksek iken sonraki yıllarda giderek düşmektedir. Akciğer morbiditesi özellikle ilk iki yılda yüksektir ve yaşam boyunca da yüksek seyreder. Düşük doğum ağırlıklı olanların ortalama %50'sinde tekrarlayan wheezing atakları görülmekte ve bu ataklar %33'ünde okul çağında da devam etmektedir. Ailede atopik dermatit öyküsü, sigara maruziyeti ve kardeşlerinde alerji öyküleri varsa solunum yolu semptomları daha sık görülmektedir. 2-4. ay arasında akciğer kompliyansı normalin %35-50'si kadardır,10. ayda %60'a çıkmakta, 12-24 aylar arasında fonksiyonel rezidüel kapasite normale dönmektedir. Rezidüel volüm yavaş yavaş düzelerek 8-10 yaş arasında normale dönmektedir. Ancak havayolu direnci erişkin dönemi boyunca bile yüksek seyredebilmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde egzersizle indüklenen solunum yolu semptomları görülür (53).

Kısa dönemli takiplerinde yapılan çalışmalarda BPD'li çocukların boy ve vücut ağırlıklarının geri kaldığı gösterilmiş ancak yaşlılarıyla olan bu farkın uzun dönemli takiplerinde 8-10 yaş civarında kapandığı görülmüştür. Hastalarda görülen büyüme geriliğinin BPD'den ziyadeçok veya aşırı düşük doğum ağırlığına ve düşük gebelik haftasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (53).

Bronkopulmoner Displazili prematüre çocukların okul çağında %50'sinde sağ ventrikül hipertrofisi görülebilmektedir (53). Ağır BPD'li hastalarda kor pulmonale gelişmişse mortalite %40' a kadar yükselebilmektedir (52).

Hayatın ilk iki yılında nörolojik problemlerin görülme sıklığı %0-60 arasında değişmektedir. Bu sıklık, sosyoekonomik düzey, perinatal bakım ve hastalığın ağırlığına göre değişmektedir (53). Postnatal steroid tedavisi ile artan serebral palsi riski arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Ancak nörogelişimin bozulmasında hastalığın kendisinin ne kadar

yada postnatal steroid tedavisi ile birlikte kötü beslenme, büyüme geriliği ve uzun süre hastanede kalmanın ne kadar payı olduğu belli değildir (52).

### **2.3. Bronkopulmoner Displazide Kardiyak Etkilenme**

Bronkopulmoner Displazi ilk kez Northway ve arkadaşları tarafından akut respiratuar distres nedeni ile mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi almış prematürelde tanımlanmıştır (44). Antenatal steroid uygulaması, nazik ventilasyon teknikleri, ekzojen surfaktan tedavisi ve PDA'nın dikkatli tedavisi ile ağır akciğer hasarlanması azalmış ve prematüre yenidoğanların yaşatılma oranları artmıştır. Bununla birlikte çok düşük doğum ağırlıklı bazı yenidoğanlarda BPD görülebilmektedir ve bu da “yeni BPD” tanımı içindedir (54). Amerika Birleşik Devletlerinde BPD insidansı 36. gestasyon haftasına kadar oksijen ihtiyacı devam eden 1000 gramın ve altında doğmuş infantlarda %30 olarak bildirilmektedir (124). Korede yapılan çok merkezli bir çalışmada da doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan infantlarda BPD %9.7 sıklığında görülmüştür (125).

Bronkopulmoner Displazide kardiyovasküler sekeller önemli bir komplikasyon olup bunlar; pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikül hipertrofisi, kor pulmonale, sistemik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, pulmoner ve sistemik dolaşım arasında gelişen kollateral damarlardır (126).

#### **2.3.1. Pulmoner Hipertansiyon**

Pulmoner hipertansiyon, morbidite ve mortaliteye katkısı nedeniyle önemlidir. Pulmoner hipertansiyonun prevalansı ve mortalite hızı kesin olarak bilinmemekle birlikte çalışmalarda % 8 -25 sıklıkta bildirilmiş pulmoner hipertansiyon ile komplike olmuş BPD hastalarında mortalite % 14-50 olarak rapor edilmiştir (127-130).

İlk aylarda devam eden pulmoner hipertansiyona ait ekokardiyografi bulguları olan BPD 'li hastalarda mortalite oranı %40 olarak bildirilmiştir (131). Bronkopulmoner displazili hastalarda yüksek mortalitenin pulmoner hipertansiyon ve uzumış mekanik ventilasyon süresi ile ilişkisine vurgu yapılmıştır (133).

Dana Point (134) 2008 sempozyumunda ki pulmoner hipertansiyon sınıflamasına göre hipoksiyle giden akciğer hastalıkları grubundan bronkopulmoner displaziye class III 'e yerleştirmiştir (134). BPD'li hastalarda görülen pulmoner hipertansiyonun patofizyolojik karakteristiği net olarak bilinmemekle birlikte açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu görüşe göre BPD'li hastalarda görülen anatomik ve

fizyolojik anormallikler sonucu anormal akciğer dolaşımı pulmoner hipertansiyon gelişmesiyle ilişkili bulunmuştur. BPD'li hastaların küçük pulmoner arterlerinde azalma ve bu azalmış damar yapılarının pulmoner intersitisyumda farklılaşmış dağılımları gözlenmiştir (135). Yüzey alanındaki vasküler azalma, gaz alışverişinde bozulmaya neden olmakta, bozulan pulmoner fonksiyonlar nedeniyle uzayan oksijen tedavisi ihtiyacı ve mekanik ventilasyon da pulmoner hipertansiyon gelişmesi riskini artırır. Pulmoner vasküler damarlarda ki duraklamış büyüme ve bozulmuş yapı, BPD'de gelişecek kardiyovasküler sekellere katkıda bulunmaktadır (136).

Artmış damar tonusu ve reaktivitesi, hipertansif yeniden yapılanma ve vasküler büyümenin duraklaması pulmoner dolaşımdaki fizyolojik anormallikleri oluşturur (137,138). Mourani PM ve ark (138) çalışmasında BPD 'li hastalara kardiyak kataterizasyon yapıldığında orta düzeyde bir hipoksinin dahi pulmoner arter basıncında yükselmeye neden olduğu göstermişlerdir. Pulmoner dokuda normal gaz alışverişinin sağlayabilmesi için havayolları ve damarlardan oluşan kompleks sistemin büyüme, yapılandırılma ve onarım sürecinin devam etmesi gerekmektedir. Bununla birlikte anjiyogenezdeki bu dağılım ve pulmoner vasküler büyümede ki duraklama, postnatal akciğer gelişiminin kritik döneminde pulmoner alveolarizasyona zarar vermektedir. Bu durum BPD riskini ve pulmoner hipertansiyon gelişmesi riskini artırmaktadır (139). Bronkopulmoner displazili hastalarda görülen özellikle prominent bronşial arterleri içeren sistemik pulmoner kolleteral damarlar pulmoner hipertansiyon gelişmesi riskini artırır. Önemli büyüklükteki kollateraller ve şantlar pulmoner konjesyona bu da ventilasyon desteğinin uzamasına neden olur (133). Bazı hastalarda büyük kolleteral damarların embolizasyonu sonucu pulmoner hipertansiyonda iyileşme gözlenmiş olup, ventilasyon süresi ve oksijen ihtiyacında azalma tespit edilmiştir (136).

Bronkopulmoner Displazili hastalarda pulmoner hiperansiyon tanısı, kardiyak kateterizasyon ile istirahat halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25mmHg 'dan yüksek ve pulmoner kapiller wedge basıncının 15mmHg'dan az olması ile konulur (134). Kardiyak kateterizasyon, pulmoner hipertansiyon tanısı konulmasında altın standart olmasına rağmen oldukça invazifdir ve kullanımı sınırlıdır. Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO) pulmoner hipertansiyonun tanısında kullanılan noninvazif yöntemlerdir. EKG, kullanım kolaylığı taşımaya rağmen sağ ventrikül hipertrofisinin tespiti açısından düşük sensitivite ve düşük pozitif prediktif değere sahiptir. Yeni yapılan bir çalışmada, Puchaiski ve ark (141) pulmoner arter basınçlarının değerlendirilmesinde EKG

bulguları ve EKO bulguları arasında önemli bir ilişki saptamamışlardır. Bu nedenle ekokardiyografi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan BPD 'li hastalarda pulmoner hipertansiyonun izleminde önemli bir tetkiktir. Orta ve ağır BPD 'li hastaların taburculuk sonrası yatış sırasında pulmoner hipertansiyon gelişmemiş olsa dahi ekokardiyografi ile kardiyovasküler değerlendirme önerilmektedir. (140). Boston Children's Hospital'den bildirilen bir raporda BPD 'li hastaların EKO gerketirecek kriterleri belirlenmiştir (129) Buna göre;

1)İleri derecede prematüre (gestasyon haftası < 25 hafta ya da doğum ağırlığı <600 gram)

2)İntrauterin büyüme geriliği 3) Uzun

mekanik ventilasyon desteği

4)Akciğer hastalığının ciddiyeti ile orantısız oksijen gereksinimi

5) Yeterli kalori alımına rağmen büyüme gelişme geriliği

Kriterlerinden herhangi birini taşıyan BPD 'li hastalara ekokardiyografik inceleme yapılması önerilmektedir (129).

Sistolik pulmoner arter basıncının değerlendirilmesinde triküspit regurginant (TR) jet akım ölçümü kullanılabilir. EKO ile ölçülmüş TR jet akım Bernoulli formülü ile sistolik pulmoner arter basıncının değerlendirmesi sağlar [sistolik pulmoner arter basıncı =4x (TR pik jet velositi) +sağ atrial basınç] (142). Ancak sistolik pulmoner arter basıncının tespiti tüm hastalarda mümkün olmamaktadır. Yapılan bir çalışmada pulmoner hipertansiyonlu çocukların sadece %61'nde sistolik pulmoner arter basınç değerlendirilmesi yapılabilmektedir (143). Ekokardiyografik inceleme sırasında TR jet akımın tespit edilememesi durumunda diğer ekokardiyografik ölçümler kullanılır. Bunlar arasında sağ atrial genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül dilatasyonu, septal yassılaşma, artmış sağ ventrikül duvar kalınlığı, ana pulmoner arter dilatasyonu, artmış pulmoner kapak regurginant velositesi ve sağ ventrikülün kısalmış akselerasyon zamanı sayılabilir. Bu parametrelerin sensitivitesi netleşmemiştir (134,135,136). Ölçülebilen bu ekokardiyografik bulguların içinde interventriküler septumun özellikleri BPD 'li hastanın pulmoner hipertansiyonun ciddiyetini değerlendirmede oldukça kullanışlıdır. Sistolik sağ ventrikül basıncı, interventriküler septumun pozisyonuna göre derecelendirilir. Buna göre sistolik sağ ventrikül basıncı:

- 1) İnterventriküler septum sistol sonunda daire şeklinde ise sağ ventrikülün sistolde pulmoner basıncının sistemik sistolik basıncın %50' den az olduğu,
- 2) İnterventriküler septum sistol sonunda yassılaşmış ise sağ ventrikülün sistolde pulmoner basıncının sistemik sistolik basıncın %50-100 'e yükseldiğini,
- 3) İnterventriküler septum sistol sonunda sol ventriküle doğru çanaklaşmış ise sağ ventrikülün sistol de pulmoner basıncının sistolde %100 den fazla olduğunu gösterir (144).

Pulmoner hipertansiyonun ciddiyetini belirlemede kullanılabilecek biokimyasal markerlar mevcuttur. B-type natriuretik peptid (BNP), N-terminal proBNP (NT- proBNP) ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler resistans ve ortalama sağ atrial basınç ile pozitif korelasyon göstermektedir, BNP ayrıca sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyon gösterir. Pulmoner hipertansiyonu olan BPD 'li hastalarda yükselmiş serum BNP ve NT-proBNP pulmoner hipertansiyonun ciddiyeti açısından uyarıcıdır. Ancak çocukluk yaşı normal değerleri ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (145,146).

Bazı merkezlerde pulmoner hipertansiyonun ciddiyetini belirlemede kardiyak kateterizasyon genellikle önerilmektedir. Kateterizasyon ile birlikte beklenmedik anatomik bir bozukluğun dışlanması, sistemik pulmoner kolleteral damarların varlığının gösterilmesi, pulmoner venöz obstruksiyonun olup olmadığının belirlenmesi, sol ventrikül disfonksiyonun varlığı ve oksijene yanıtı azalmış hastalarda pulmoner vasküler reaktivitenin varlığı gösterilmiş olur (136).

Pulmoner hipertansiyonlu pek çok hastada ilk bir yıl içinde kademeli olarak düzelme gözlenir. Hasarlanmış akciğerin iyileşmesi ve alveolizasyonun normal şekilde sonlanması bu düzelmede önemlidir. Bazı ağır pulmoner hipertansiyonlu BPD hastalarında bu iyileşme olmaz ve ölümcül sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonun diğer komplikasyonları görülebilir. Bu nedenle ciddi pulmoner hipertansiyonlu BPD'li hastaları yakın izlenmelidir (127-130).

Bronkopulmoner Displazili hastalarda pulmoner hipertansiyonun tedavisinde esas, altta yatan akciğer patolojisinin düzeltilmesidir. Altta yatan nedenler arasında kronik gastroözefageal reflü, aspirasyon, laringotrakeomalazi, subglottik stenoz, vokal kord paralizis gibi havayolu problemleri aralıklı ve devamlı hipoksiye neden olan durumlar olarak sayılabilir (136). Düzeltilebilir anatomik problemler olduğunda agresif düzeltme

planlanmalıdır. Nispeten önemsiz soldan sağa şantlı defektlerde ( atrial septal defekt, patent duktus arteriosus gibi) dahi azalmış vasküler alan nedeni ile önemli hemodinamik hasar oluşabilmektedir (136).

Oksijen desteği medikal tedavinin temelini oluşturur. Kronik hipoksi pulmoner vasküler konstruksiyon ile pulmoner hipertansiyonu artırabilirken, uygun oksijen tedavisi ile hasarlı pulmoner dokuda iyileşme gözlenmektedir. Oksijen tedavisi, oksijensiz satürasyonun %93-95 olduğu gözleendiğinde kesilmelidir, BPD’li hastada oksijen satürasyonu %94 civarında tutulmaya çalışılmalıdır (136).

Bronkopulmoner Displazili hastalarda pulmoner hipertansiyonun tedavisinde pulmoner vazodilatasyon amacı ile inhale nitrik oksit, inhale prostasiklinler, sildenafil ve endotelin reseptör antagonistleri kullanılabilmektedir. Bu ajanlar değişik mekanizmalarla pulmoner arterde dilatasyon ve sağ ventrikül afterload değerinde azalma meydana getirirler (140).

Pulmoner hipertansiyon ilerlemiş BPD’de görülebilen bir bulgu olması yanında artmış pulmoner vasküler direnç, azalmış sağ ventrikül fonksiyonu, azalmış kardiyak output, oksijen sunumunda kısıtlılık, pulmoner ödem ani ölüm riskini artırmaktadır (122).

Klinik çalışmalarda BPD ‘li hastaların pulmoner dolaşımlarında metabolik fonksiyon bozukluğu da saptanmıştır. Noradrenalinin pulmoner klirensinde azalma bu durumu yansıtmaktadır. Normalde pulmoner dolaşımla kandaki noradrenalinin %20- 40 pulmoner damar yatağından tek geçişte temizlemektedir, BPD’de ise bu klirens olmadığı gibi noradrenalinin üretimi artmıştır, bazı araştırmacılar, BPD’li hastalarda gözlenen bu yüksek katekolamin düzeyi sonucuyla BPD ‘nin diğer komplikasyonları olan sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik hipertansiyon arasında ilişki olduğunu öne sürmektedirler (122,147).

Taghizadeh ve Reynolds (148) tarafından yapılan bir patoloji araştırmasında BPD tanısı ile kaybedilen 13 aydan küçük hastaların kardiyak anatomik ve histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Çalışmada pulmoner arter basıncının arttığı, pulmoner arteriollerin media tabakasının kalınlaştığı, büyük pulmoner arterlerde elastik tabakanın kalınlaştığı ve sağ ventrikül hipertrofisi olduğu gösterilmiştir (148).

### **2.3.2. Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Bronkopulmoner Displazili hastalarda artmış pulmoner basınç ve sağ ventrikül hipertrofisi sık görülürken, normal pulmoner vasküler direnç ile sağ ventrikül hipertrofisi

olmadan sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş hastalar bildirilmiştir. Yaşayan BPD 'li hastaların ekokardiyografik incelemesi, kaybedilen olgular otopsi çalışmaları normal sağ ventrikül duvar kalınlığı ile birlikte sol ventriküler hipertrofisi gösterilmiştir (149). Çalışmada pulmoner vasküler direncin normal olduğu ekokardiyografik olarak gösterilmiş, hemodinamik çalışma yapılmamıştır. Ekokardiyografinin bu alanda güvenli kullanılıyor oluşu ile verilerin güvenilir olduğu kabul edilmiştir. Ayrıca çalışma sırasında hastaların parsiyel oksijen basınçları 50mmHg üstünde tutulmuş olup, pulmoner vasküler direnç minimize edilip herhangi bir yükseliş saptanmamıştır. Çalışma sırasında saptanan sağ atrial genişleme ve sağ ventriküler hipertrofi de hastalık sırasında yükselmiş olan pulmoner vasküler direncin göstergesi olarak kabul edilmiştir (149).

Yetişkinlerde yapılmış çalışmalarla kronik obstruktif akciğer hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisi ilişkisi gösterilmiş olup, bazı çalışmalarda sol ventrikül disfonksiyonu da saptanmıştır (150,151). Buna karşılık BPD 'li hastalarda; sol ventrikül hipertrofisine eşlik eden sol ventrikül disfonksiyonu saptanmamıştır. Bunun yanında ciddi sağ ventrikül hipertrofisinin ekokardiyografik bulguları ve otopsi serilerinin sonuçları ile azalmış sağ ventriküler komplians ve artmış dolum basıncı pulmoner ödem ve intersitisyel sıvıya katkısı bulunan önemli faktörlerden kabul edilmiştir (149,153).

Kronik akciğer hastalığına eşlik eden sol ventrikül hipertrofisinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Erişkinde kronik akciğer hastalığı ve sol ventrikül hipertrofisinin aterosklerotik kalp hastalığı ve sistemik hipertansiyon ile birlikte oluşu sol ventrikül hipertrofisinin ve fonksiyonunun değerlendirilmesini anlaşılır hale getirmektedir (154). Buna karşılık BPD'li hastalarda ise başlangıçta normal olan kardiyovasküler sistem nedeniyle sol ventrikül hipertrofisi primer olarak BPD gelişmesi ve ilerlemesine bağlanamamıştır. Çeşitli faktörlerin ventrikülde hipertrofik bir cevabı uyardığı düşünülmüştür. Soldan sağa şantlı PDA, sol ventrikül hipertrofisinde etken olarak edilebilirse de tek neden sayılamamıştır (149). Bu çalışmada sol ventrikül hipertrofisi, PDA varlığı ve ciddidiyeti ile ilişkilendirilmemiştir. Diğer faktörler arasında metabolik nedenlerin BPD 'li hastalarda konsantrik sol ventriküler hipertrofi gelişmesini tetikleyebildiğini ayrıca çeşitli düzeylerde kronik hipoksinin kalbin kasılma gücünü azalttığı sol ventrikül fonksiyonunu bozduğu bildirilmektedir. (152)

## **Sistemik –Pulmoner Kollateral Damarlar**

Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte sistemik-pulmoner kollateral damar yapıları BPD'li hastalarda morfometrik çalışmalarla gösterilmiştir. Bu yapıların kardiyak kateterizasyon ile saptanmaları mümkündür. BPD 'li hastalarda genellikle küçük kollateral damar yapılarına rastlanmaktadır ancak daha büyük kolleteraller şanta neden olduğundan klinik tabloda pulmoner ödem ile sonuçlanabilmektedir. Bu durum mekanik ventilasyonda kalış süresini ve oksijen ihtiyacını arttırmaktadır. Kollateral yapılanma, BPD ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Bazı hastalarda büyük kolleterallerin embolizasyonu sonucu mekanik ventilatör ihtiyacı, oksijen gereksinimi ve diüretik kullanımında azalma gözlenmiştir. (122).

### **2.3.3. Steroid Kullanımının Kardiyak Etkileri**

Steroid tedavisi riskli prematürelerin oksijen bağımlılığı ile giden BPD klinik tablosunda kullanılan ancak yıllar içinde kullanım zamanı, endikasyonu, etkisi ve sonuçları hakkında hala tartışmalar olduğu tedavidir. Üç tip kullanımı söz konusudur ; Çok erken (0-7 gün), orta erken (7-14 gün ) ve geç erken (28 günden sonra ve postnatal 36.gestasyon haftasından sonra ).Erken grupta nörogelişimsel kötü prognoz ( serebral palsy ) ,orta erkende ventilasyon süresinin kısalmasında fark olmaması geç kullanıma yönelmiştir.(155,156,157). Özellikle deksametazonun kullanımının yaygınlaşmasından sonra prematüre yenidoğanlarda hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olduğuna dair bildirmeler yapılmıştır (158,159,160). Zaman içerisinde deksametazon ile tedavi protokolünde değişiklikler yapılmış ve yan etkiye neden olmayacak tedavi edici en düşük doza ulaşılması amaçlanmıştır (161,162,163).

Bronkopulmoner Displaziye neden olan inflamatuvar aktivitenin özellikle yaşamın ilk birkaç gününde başlıyor olması erken dönem steroid kullanımını destekleyen ana etkenlerdir (164,165,166,167,168,169). Erken dönemde uygulanan steroid ile pulmoner fonksiyonlarda iyileşme ile birlikte antioksidan aktivitede artma ve surfaktan sentezinde artış sağlanmıştır. Steroid kullanımı aynı zamanda pulmoner inflamatuvar değişiklikleri ve fibrozis gelişimini azaltır (120,169). Holliday ve ark (157) yayınladıkları meta analizde, erken dönemde (yaşamın ilk 96 saatinden önce) uygulanan postnatal steroidin, erken ekstubasyon, azalmış mortalite, 28. günde azalmış BPD oranları ve 28. gün 36. hafta arasında azalmış BPD oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (157). Ancak erken steroid

kullanımının kısa dönemde olumlu sonuçları olmakla birlikte kısa dönem komplikasyonları ve uzun dönem olumsuz etkileri ile ilgili endişeler devam etmektedir (114,117). Werner ve ark (161) 1992' de yayınladıkları sonuçlarda göre prematüre yenidoğanlara uygulanan altı haftalık deksametazon tedavisi (başlangıç yaşı postnatal ortalama 25. gün) ile bu yenidoğanlarda saptanan geçici miyokardiyal hipertrofi ilişkili bulunmuştur. Evans ve ark (104) yayınladığı çalışmada ortalama postnatal 23.5 günde steroid tedavisi almış 11 prematürede önemli derecede sol ventrikül posterior duvar kalınlığında artma ve ventriküler septum kalınlığında artma saptandığını bildirilmiştir. Skelton ve ark (103) tarafında yürütülen bir çalışmada da ortalama postnatal 11. günlerinde (2-34 gün) iki-üç hafta deksametazon tedavisi alan prematüreler incelenmiş ve hepsinde sol ventrikül hipertrofisi geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar kontrol grubunun, ortalama doğum haftasının ve doğum ağırlığının deksametazon tedavisi almış prematüre yenidoğanlara göre daha büyük olmasının klinik önemi olmadığını kabul etmişlerdir (103). Prematüre yenidoğanda deksametazon kullanımı ile ilgili tüm çalışmalarda kardiyak tutulum değerlendirilmemiş, 1995'de Durand ve ark (89) çalışmasında (postnatal ortalama 10. gün) yedi günlük steroid tedavisi alan prematüre yenidoğanlar incelenmiş ve kardiyak tutulumdan bahsedilmemiştir. Yine, postnatal ortalama 14. günde steroid tedavisi alan prematüre yenidoğanların incelendiği bir meta analiz yayınlamış ve steroide bağlı yan etkidenden bahsedilmemiştir (156). 2001 yılında yayınlanmış prospektif, randomize klinik bir çalışmada yaşamın ilk 84 saati içinde verilen düşük doz deksametazonun ventriküler septum ve sol ventrikül posterior duvar kalınlığında önemli artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu duvar kalınlıklarındaki artış sol ventrikül çapında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada sol ventriküler hipertrofisinin deksametazon tedavisi boyunca ve tedavinin kesilmesinden yedi gün sonrasına kadar devam ettiği gösterilmiştir. Tedavi alan prematürelerin sol ventrikül çapı ölçümleri postnatal 28. günde tedavi almayan prematüre yenidoğanlara göre düşük saptanmıştır (77).

Deksametazonun tetiklediği miyokardiyal kalınlaşmanın nedeni, diğer kardiyak etkilerini mekanizmaları ve bunların klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Bensky ve ark (123) göre deksametazon kullanımı ile oluşan artmış duvar kalınlığı ve azalmış sol ventrikül çap ölçümleri artan kas kitlesinden çok, sol ventrikülün doluşundaki değişikliklere bağlanmıştır. La Mear ve ark (58) yenidoğan kobaylarla yaptıkları çalışmada deksametazonun ana etkisinin miyosit hipertrofisinin indüklenmesi olduğunu öne sürmüşlerdir.

## **2.4. Ekokardiyografi**

### **2.4.1. M- Mode Ekokardiyografi**

Kardiyak kontraksiyondan yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi M-mode ekokardiyografiyi oluşturur. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi elde edilebilir. Halen kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde standart bir yöntem olmasına karşın yapısal kalp anomalilerini belirlemede yetersiz kalmaktadır.

### **2.4.2. İki Boyutlu Ekokardiyografi**

Ses kaynağı, sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. Böylece kardiyak yapılar iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanılır.

### **2.4.3. Doppler Ekokardiyografi**

Kısa aralıklarla belirli hızda gönderilen ses dalgaları, kalpte kan akımı içindeki eritrositlere çarparak geriye yansımakta, geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Eritrositler, ses kaynağına doğru geliyorsa, sesin eritrositlerden yansıyıp gelen ekosu giderek tizleşecek ve dalga boyu küçülecek, ekokardiyografide artan pozitif bir dalga oluşturacaktır. Buna karşılık eritrositler uzaklaşıyorsa yansıyan ekolar, dalga boyu giderek genişleyen ve ekokardiyografide negatif yönde görüntü veren bir resim oluşturacaktır. Teknolojideki ilerlemeler daha sonraları kalp ve damar boşluklarındaki kan akımının transducere yaklaşıp uzaklaşmasına göre renkli olarak görüntülenmiştir.

Bu yöntemle istenilen bölgelerdeki kan akımının paterni, velositesi (hızı) ve akselasyonu (ivmesi) ile Benoulli eşitliğinden yararlanılarak basınç gradyenti belirlenebilmektedir. Böylece kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda detaylı bilgiler elde edebilmek mümkün olmaktadır (170,171).

#### **2.4.3.1. Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi**

Klinikte sol ventrikül sistolik volüm değişikliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

– EF) ve sistolik çap değişim yüzdesi (kısalma fraksiyonu – KF) ventrikül sistolik performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçümlerdir (172,173,174). Global olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonu en sık M-mode ekokardiyografi ile KF ve EF ölçülerek değerlendirilir.

KF; sol ventrikül diyastolik çapının sistolik çaptan farkının, diyastolik çapa oranıdır. Yüzde şeklinde (%) ifade edilir.

$$KF = (LVDD-LVDS)/LVDD \times 100$$

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ise diyastolik ve sistolik hacim farkının, diyastolik hacime oranıdır. Sol ventrikül eliptoid yapıda kabul edilerek sol ventrikül sistolik ve diyastolik çaplarından, sistolik ve diyastolik hacim bulunarak aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$EF = (LVEDV-LVESV)/LVEDV \times 100$$

Bu indekslerin hesaplanması için ölçülen sol ventrikül çapları yalnızca bir kesit ve doğrultudan elde edildiğinden, ayrıca EF için boşluk hacminin hesaplanması geometrik kabullerden yola çıkılarak yapıldığından, bölgesel duvar hareketleri bozuk olduğunda ölçümün sistolik fonksiyonu değerlendirmede hatalı olması muhtemeldir. Ancak çocuklarda bölgesel duvar hareketleri bozukluğu istisnai durumlarda söz konusudur. Dolayısıyla bu indeksler sol ventrikül sistolik fonksiyonunu global olarak değerlendirmede güvenilir sonuçlar vermektedir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu KF'nin %28'in altında olması veya KF'da %15'ten fazla azalma olması olarak tanımlanır. (175).

#### **2.4.3.2. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi**

Kalp hastalığı olan çocuklarda ventriküllerin diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluğun saptanması konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır (176). 1980 yılından önce ventriküllerin diyastolik fonksiyonları genellikle katater laboratuvarında invaziv teknikler ve karmaşık metodlar kullanılarak çalışılmıştır (176,177,178). Son yıllarda ise Doppler ekokardiyografi ile sağlıklı çocuklarda, erişkinlerde ve kalp hastalarında ventriküllerin diyastolik fonksiyonları noninvaziv olarak çalışılabilir hale gelmiştir (179,180). Bugün bilinmektedir ki, diyastolik fonksiyon bozuklukları sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce başlar. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının konmasına olanak sağlar (176). Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi bu fonksiyonları belirleyen çok sayıda ve karmaşık

faktörün olmasından dolayı oldukça güçtür. Bunlar relaksasyon, pasif kompliyan, atriyumların kasılması, koronerlerin erektil etkisi, viskoelastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir (176). Diyastolik fonksiyonlar ayrıca yaş, kalp hızı, miyokardın kasılması ve preload gibi değişkenlerden etkilenmektedir ki, objektif bir değerlendirme için bu değişkenlerin elimine edilmesi gerekmektedir (176, 178).

Sol ventrikülün diyastolü dört bölümden oluşur (172, 174,180).

1. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT)
2. Hızlı doluş safhası (Pasif doluş, E zamanı)
3. Diastazis (diyastolik akımın kısa bir süre durması)
4. Yavaş doluş safhası (atriyal kontraksiyon, A dalgası)

Yukarıda belirttiğimiz bu bölümler ve ilgili parametreler noninvaziv olarak Doppler ekokardiyografi ile tayin edilebilir. ‘Sample volüm’ apikal dört boşluk kesitinde sol ventrikül giriş yoluna (mitral kapak anulus hizasına) yerleştirilir. Normalde mitral akım eğrisi önce hızlı doluş dönemi, daha sonra da atriyal kontraksiyon safhasından dolayı ‘M’ şeklindedir. Sağlıklı çocuk ve adolesanda bu ‘M’ şeklindeki laminar akımın birinci bölümü (E dalgası), ikinci bölümünden (A dalgası) daha yüksek amplitüdlüdür ( $E/A > 1$ ). Sol ventrikülün kompliyanının bozulduğu durumlarda, pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve izovolümik relaksasyon zamanı uzar.

İzovolümik relaksasyon safhasında, ventriküllere kan akışı olmadan, yani volüm değişikliği olmadan basınç hızla düşmektedir. IVRT, sol atriyum doluş basıncı artmadan, E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir. Ventrikül basıncı atrium basıncının altına düşünce atrioventriküler (AV) kapaklar açılır ve ventriküllerin erken hızlı dolma fazı başlar. Bu faz AV kapakların Doppler ekokardiyografik incelenmesinde ‘E’ dalgasını oluşturur. Akselerasyon zamanı AV kapakların açılmasından en yüksek akım hızına ulaşılan kadar geçen süredir. Bu periyotta miyokardın relaksasyonu devam ettiğinden ventrikül basıncı atriyum basıncından daha hızlı düşmektedir. Bu sırada ventrikül basıncı yavaş, volümü ise hızlı artış gösterir. E akım hızının azalması ile devam eder. Deselerasyon

zamanı pik E akım hızının bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir. E akımını, düşük bir akım hızında ventriküle doluşun devam ettiği diyastazis dönemi izlemektedir. Bu periyotta ventrikülün basınç ve volüm artışı minimaldir. Kalp hızının arttığı durumlarda diyastazis safhası kısalmır ve görülmez olur.

Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun 3. ve son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem ekokardiyografik incelemede A dalgası olarak görülür. Atriyal kontraksiyon süresinde ventriküllerin volümü, diyastazis safhasına göre daha fazla, hızlı doluş safhasına göre daha az artar. Sağ ventrikül basıncında ise daha önceki doluş dönemlerine göre önemli artış olur.

Atriyal kontraksiyonu takiben AV kapakların kapanması ile diyastol sona erer, semilunar kapakların açılmasına kadar olan dönem, izovolümik kontraksiyon dönemidir. Sistolün başlangıcını oluşturan bu dönemde ventrikülde bir volüm değişikliği olmadan basınç sistolik seviyeye kadar yükselir. Sol ventrikül basıncı, aortdaki basınç seviyesinin üzerine kadar artar böylece aortik kapak açılır ve aortik valve doğru olan kan akımı Doppler ekokardiyografi ile gösterilebilir.

Doppler akım velositeleri, sol ventrikül ve sol atrium arasındaki diyastolik basınç farkından, solunum, kalp hızı, sol ventrikül relaksasyon süresi, sol ventrikül kompliyansı, sol ventrikül doluş basıncı, sistolik yük gibi faktörlerden etkilenir (181,182).

**1. Normal Patern:** Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde;  $E/A > 1$ ,  $DEC: 200 \pm 40$  ms olarak verilmiştir. Elli yaş üzerinde  $E/A$  oranı küçülmeye başlar (183).

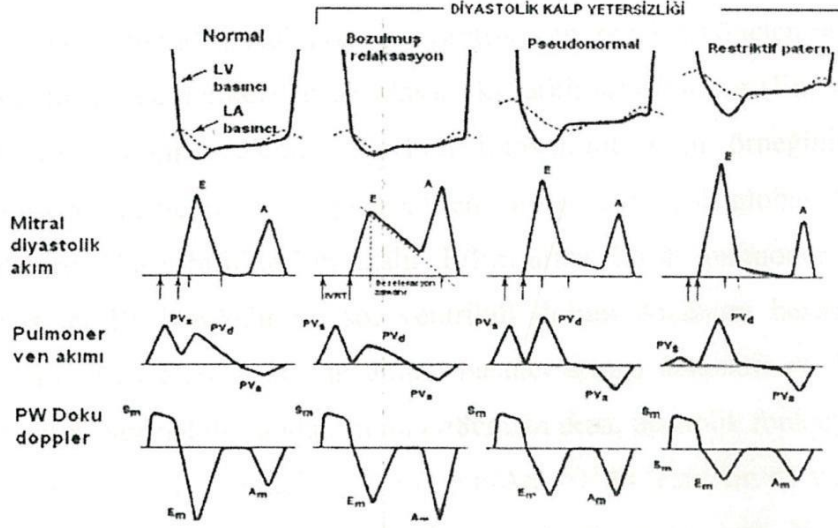
**2. Uzamış Gevşeme Paterni (Tip 1 diyastolik disfonksiyon) :** E akım hızında azalma A akım hızında artma,  $E/A$  1'den küçük, deselerasyon zamanı (DEC) ve IVRT'de uzama ( $DEC > 240$  MSN,  $IVRT > 90$  ms) ile belirlenir. Sol ventrikül iskemisi, hipertrofisi ve artan yaş ile birlikte gözlenir (183,184).

**3. Yalancı (pseudo) Normal Patern (tip 2 diyastolik disfonksiyon):** İkinci ile 4. ve 5. patern arasındaki geçişi gösterir. Doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı dönemdir. Doluş basıncı genellikle 15mmHg'dan fazladır. Normal PW Doppler akım örneğini taklit eder ( $E/A$  1-2,  $DEC: 160-240$  msn,  $IVRT < 90$  ms). Ön yükü azaltan Valsalva manevrası ile  $E/A < 1$  olması önemli bir bulgudur (183,184).

**4. Restriktif Patern (tip 3 diyastolik disfonksiyon):** Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokardın duvar katılığı artmıştır. Doluş basıncı genellikle 25 mmHg'nın üzerindedir.  $E/A > 2$ ,  $DEC < 160$  msn,  $IVRT < 70$  ms'dir. Ön yükü

azaltan Valsalva manevrası ile E/A oranı azalır (183,184).

5. **İleri Restriktif Patern (tip 4 diyastolik disfonksiyon):** Yüksek sağ ventrikül basıncının sağ atriyum basıncını aşması nedeniyle transmitral A dalgası hızı yok denecek kadar azdır.  $DEC < 150$  ms,  $IVRT < 70$  ms. Valsalva manevrası ile değişim göstermez (183,184). (Şekil 1)



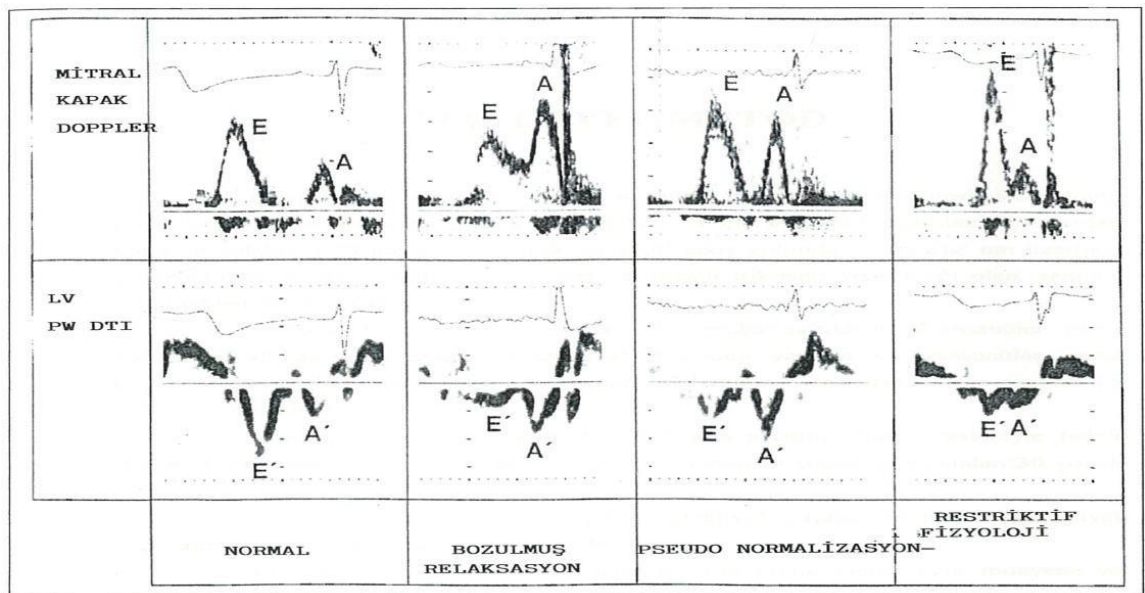
Şekil 1. Diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri

#### 2.4.4. Doku Doppler Görüntüleme (Doppler Tissue Imaging)

Sağlıklı bireylerde doku Doppler ile yapılan çalışmalarda ventriküllerin ve septumun değişik segmentlerinin heterojen sistolik ve diyastolik akım özellikleri gösterdiği görülmüştür. Bu heterojenitenin nedeni miyokardiyal liflerin farklı anatomik düzenlenmesidir (185,186,187). Kalp siklusu boyunca apeks göreceli olarak sabit olup, kalp uzun eksen boyunca hafif rotasyon ile birlikte apikale doğru hareket eder. Bu nedenle sistolik ve diyastolik miyokard hızları bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir (188,189,190). Miyokard segment hızları bölgesel ventriküler kontraktilite hakkında bilgi verirken, mitral anulus hızı ölçümü tüm longitudinal fonksiyonu değerlendirir (191). Greenbaum ve ark. (192) sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyen en önemli parametrenin miyokard fibrillerinin anatomik yerleşimi olduğuna dikkat çekmişlerdir. Miyokardiyal kas lifleri iki farklı tipten oluşur: Longitudinal lifler; fibröz apeksten fibröz atriyoventriküler ringe kadar uzanır ve başlıca subendokardiyal, sol ventrikül serbest duvarının subepikardiyal tabakası ve papiller kaslarda bulunur, septumda bulunmaz (192,193). Sol ventrikülün longitudinal akstaki hareketi temel olarak

subendokardiyal liflerle gerçekleşir (194). Erken sistol sırasında longitudinal liflerin kısalması sirküferensiyel liflerden önce olur ve izovolumetrik kontraksiyon fazı sırasında sol ventrikül kavitesi daha sferik duruma gelir (189). Sirkumferensiyel lifler; sol ventrikül serbest duvarının orta tabakalarında bulunur, interventriküler septumda büyük boyutlarda görülmekte ve özellikle sol ventrikül bazalinde belirgin olan bir sfinkter sistemi oluşturmaktadır. Esas olarak sol ventrikül ejeksiyonundan sorumludur (192,193,194)

Mitral kapak uçlarından konvansiyonel “pulsed wave Doppler” metoduyla yapılan incelemede yüksek frekanslı düşük amplitüdlü kan akım hızları değerlendirilirken, mitral anüler doku doppler metodunda düşük frekanslı yüksek amplitüdlü miyokardiyal hareket hızları değerlendirilir. Tipik bir doku Doppler görüntüsü incelendiğinde sistol sırasında ventrikül merkezine yönelen bir sinyal (Sa) ve erken-geç diyastolde merkezden uzaklaşan iki farklı sinyal alınır (Ea ve Aa). Normal kişilerde miyokardın diyastolde hareketi transmitral akım örneğinin ayna hayalidir. Anüler akım segmentlerinden elde edilen veriler daha çok global diyastolik disfonksiyonu gösterir. Yaşla birlikte Em (mitral kapak E dalgası) azalır, E/Em artar. E/Em, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCW) ile koreledir ve sol ventrikül dolum basıncını hesaplamada yardımcı olur. E/Ea 10’un üzerinde ise sol ventrikül dolum basıncı artmış demektir ve diyastolik disfonksiyonu gösterir. Normal durumda Ea hızı 8 cm/sn iken diyastolik fonksiyonların bozulması ile Ea 8 cm/sn altına iner. Normal olgularda Ea/Aa 1’in üzerindedir. Ea/Aa 1’in altında olduğunda diyastolik disfonksiyon tanısı konur. PCW basıncını hesaplamak için Nagueh ve arkadaşlarının regresyon analizi ile geliştirdikleri denklem kullanılır (184,196).



Şekil 2. Mitral kapak Doppler akımı PW ve Dtı karşılaştırması

#### 2.4.5. 24 Saatlik Holter Monitorizasyonu

Kalp hızındaki değişkenlikler erken miyokard hasarını göstermede birçok hastalık için önemli bir değerdir (197,198,199,200,201,202). Kalp hızı değişkenleri ve normal değerleri Tablo 2 ve Tablo 3’de gösterilmiştir.

| Kalp Hızı Değişkenliği İndekslerinin Normal Değerleri |                 |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| İndeks                                                | Normal (ort±SD) |
| <b>24 saatlik kayıtlarda zamansal ölçümler</b>        |                 |
| SDNN (msn)                                            | 141±39          |
| SDANN (msn)                                           | 127±35          |
| RMSSD (msn)                                           | 27±12           |
| KHD triangüler indeks                                 | 37±15           |
| <b>5 dakikalık kayıtlarda spektral ölçümler</b>       |                 |
| Toplam güç (msn <sup>2</sup> )                        | 3466±1018       |
| LF (msn <sup>2</sup> )                                | 1170±416        |
| HF (msn <sup>2</sup> )                                | 975±203         |
| LF/HF oranı                                           | 1,5-2,0         |

**Tablo 3. Kalp hızı değişkenlikleri indekslerinin normal değerleri**

Kalp hızı değişimi kalbin otonomik nöral disfonksiyonunu göstermek için invaziv olmayan bir tekniktir. Azalmış kalp hızı değişimi kötü prognoz ile ilişkilidir. Kalp hızı değişimindeki azalma ani ölüm riski ve bütün ölüm riskleri için önemli bir göstergedir (197,203,204). Temel hipotez kalp hızı değişiminin direkt olarak intakt nörokardiyak otonomik regülasyona bağımlı olması ve kalp hızı değişimindeki azalmanın elektriki instabiliteye bağlı otonomik disfonksiyonu yansıttığının düşünülmesi temeline dayanmaktadır. Adrenerjik aktivite artışı veya koruyucu parasempatik aktivitenin azalması ölümcül disritmilerin patofizyolojisini açıklamaktadır (205,206,207,208). Kleiger ve ark. (209) birbirlerinden bağımsız geniş hasta kohortlarında kalp hızı değişiminde saptadıkları azalma ile ventriküler disritmiler arasındaki pozitif korelasyona dikkat çekmişlerdir.

Frekans ölçümleri kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluğuna göre ayırır. Burada değişik frekanslardaki osilasyonlarından faydalanarak kalp hızındaki tüm değişme

miktarları hakkında bilgi edinilir. Çalışmalarda genellikle LF / HF oranı kullanılır. Düşük LF / HF oranı artmış vagal aktivasyonun ölçütü olarak değerlendirilir.

24 saatlik kayıtlarda normal kişilerde LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadiyen bir patern gösterirler.

Kalp hızı değişiminde; Frekans parametrelerinden LF/HF oranında yaşa uygun olmayan LF yüksekliği ve zaman parametrelerinden SDNN indeksi 30 milisaniye altında saptandığında bu olguların elektif şartlarda elektrofizyolojik çalışmaya alınarak programlı indüklenebilir ventriküler taşikardilerin dökümanate edilmesi ve disritmi tedavilerinin tıbbi tedavi ve otomatik defibrilatör implantasyonu spektrumunda değerlendirilmesi gereklidir(197,198,203,204). (Tablo 4)

Otonom sinir sisteminin kalp hızı üzerine etkisini, kalp hızındaki spontan değişiklikleri ve uyarılar sonrası oluşan refleks değişiklikleri saptamak için kullanılan kalp hızı değişimi (Heart Rate Variability; HRV) incelemesinde, Holter monitörizasyon ile uzun dönem zaman temelli kayıtlarının değerlendirilmesi ile ventriküler ve supraventriküler aritmilerin önceden tahmini için önemli bulgular elde edilebilmektedir (211,212).

**Tablo 4. Kalp hızı değişkenliğinin prognostik değerlendirmesi**

| <b>Kalp hızı değişkenliğinin<br/>prognostik değerlendirmesi</b> |
|-----------------------------------------------------------------|
| <p>SDNN &gt; 100 milisaniye<br/>Triangular index &gt; 20</p>    |
| <p>SDNN = 50-100 milisaniye<br/>Triangular index= 15-20</p>     |

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen ve bronkopulmoner displazi tanısı alan çok düşük doğum ağırlığı ve aşırı düşük doğum ağırlığı ile doğan çocuklar üzerinde yapıldı. Çalışmaya okul çağındaki (6-10 yaş) olgular katıldı. Kontrol grubu olarak bronkopulmoner displazisi tanımlanmayan benzer gebelik haftası ve postnatal yaştaki çocuklar alındı.

Multipl konjenital anomalisi ve metabolik hastalığı olan, konjenital kalp hastalığı tanımlanan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların neonatal döneme ve izlem dönemine ait bilgileri yenidoğan yoğun bakım ünitesi veri tabanı ve poliklinik dosyalarından elde edildi.

Gebelik haftası tayininde Yeni Ballard skoru (230), sepsis tanısında kan kültürü, lökosit sayısı(>30.000 veya <5000 ) inmatür /total nötrofil > 0.2 , crp,trombositopeni ve Töller skoru kullanıldı (231).

Çalışmaya alınacak olguların ailelerine ulaşıldı, çalışma anlatıldı, sözlü onam alındı, değerlendirme için uygun zamana randevu verildi ve bu sırada aileden yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınan olgular randevu gününde araştırmayı yapan doktor tarafından karşılandı. Muayene odasına alındı. Boy ve ağırlığı ölçüldü. Boyları ayakkabısız, her iki ayak bitişik ve topuklar duvara dayalı olarak Harpenden stadiometri marka boy ölçme aleti ile tartıları ise ayakkabısız, üstünde iç çamaşırları kalacak şekilde tefal marka baskül ile ölçüldü. Olguların saptanan tartı ve boyları Olcay Neyzi ve ark Türk çocuklarında persentil eğrileri çizelgesine yerleştirildi.(2)

Fizik muayenede vital bulgular nabız ve solunum sayısı kaydedildi. Kan basıncı oturur vaziyette yaşa uygun manşon ile her iki üst ekstremiteden 3 kez ölçüldü ve ortalamaları alınarak yaşa göre persentil eğrilerine yerleştirildi, kaydedildi.(2)

Daha sonra kalp ve akciğer muayeneleri yapıldı. Toraks yapısı, kalp sesleri, ek ses ve üfürümler, solunum tipi, sayısı, solunum sesleri not edildi. Akrosiyanoz, hepatosplenomegali, asit, pretibial ödem sorgulandı. Nörogelişimsel durumunun irdelenmesi için duyu ve kaba motor fonksiyonları (görme, işitme, algılama, konuşma, hemiparezi, spastisite vs.) değerlendirildi ve kaydedildi.

### 3.1. Kardiyolojik Değerlendirme

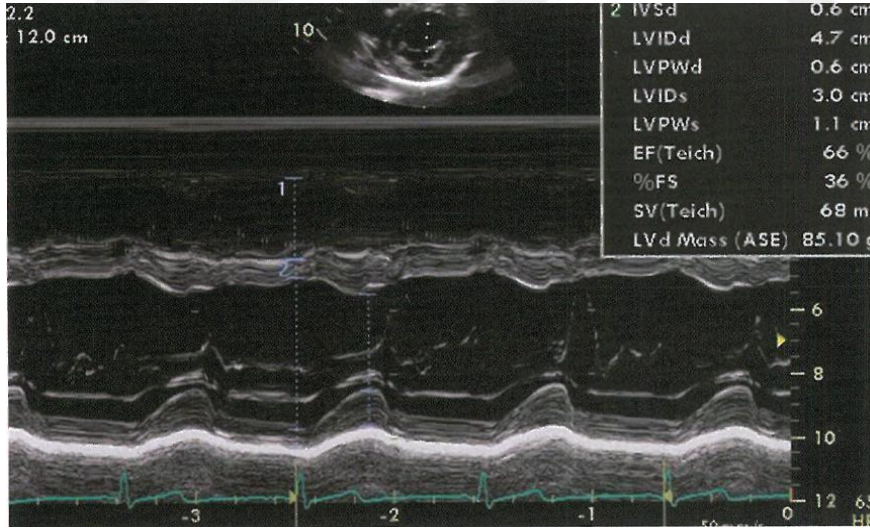
Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olgular aynı pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Olgular sessiz ekokardiyografi odasına alındı. Muayene masasına sırt üstü ve / veya sol yan dekübitis pozisyonunda yatırıldı. Yaşa göre 3.5-5 mHz transduser kullanarak inceleme (General Elektrik (TM) Vivid- 7 model) ekokardiyografi cihazıyla gerçekleştirildi.

İncelemede M mod, CW Doppler, PW Doppler, Doku Doppler Görüntüleme (Doppler Tissue İmaging) modları kullanıldı, elde edilen ölçümler kaydedildi. Fizik muayene ve ekokardiyografik değerlendirmesi yapılan olgulara 24 saatlik Holter Elektrokardiyografi incelemesi yapılarak sonuçlar analiz edildi.

Ekokardiyografik çekimler aynı doktor ile EKG monitorizasyonu altında yapıldı, örnekler videoya kaydedilerek sonrasında ölçümler yapıldı. Diyastolik fonksiyonların kalp hızından etkilenmemesi için üst üste 7 siklus örneği alınarak ortalamaları hesaplandı.

#### 3.1.1. M-Mode Ekokardiyografi



Şekil 3. M-mode sol ventrikül, septum ve sol ventrikül arka duvar ölçümleri

M-mod ekokardiyogramda (Şekil 3) ölçümler sol ventrikül parasternal kısa eksen görünümünde mitral kapak leafletin hemen altından alındı, aşağıdaki parametreler değerlendirildi.

LVDD (cm): Sol ventrikül end diyastolik çapı

LVDS(cm): Sol ventrikül end sistolik çapı

IVSD (cm): İnterventriküler septumun diyastolik çapı

IVSS (cm): İnterventriküler septumun sistolik çapı

LPWD (cm): Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı

LPWS (cm): Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı Ao

(cm): Aort kökü diyastolik çapı

LA/Ao: Sol atriyum/ aort kökü oranı

KF (%): Kısılma fraksiyonu

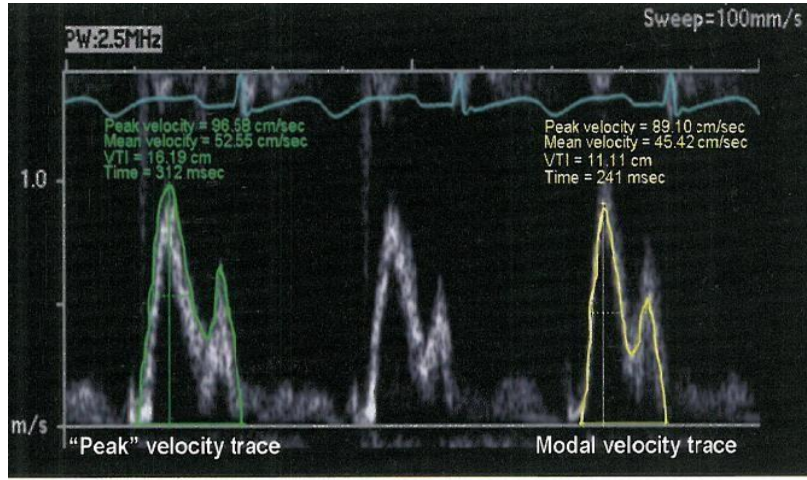
EF (%): Ejeksiyon fraksiyonu değerleri elde edildi.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu KF'nin %28'in altında olması veya KF'da %15'ten fazla azalma olarak tanımlandı (175). İki boyutlu Ekokardiyogram kalp içi lezyonların belirlenmesinde kullanıldı.

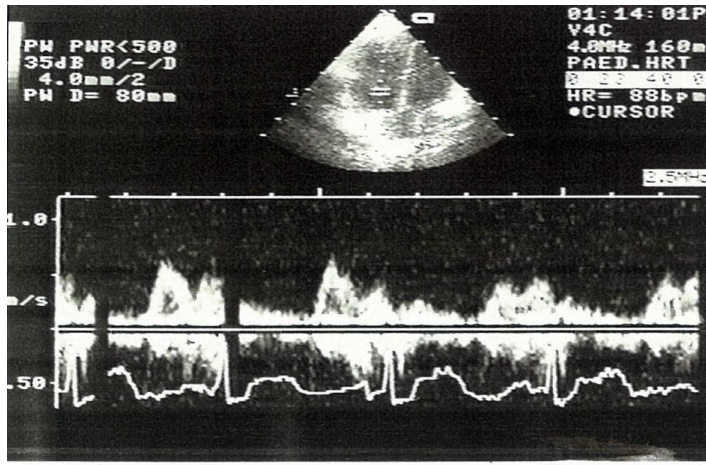
### **3.1.2. Doppler (Pulse Wave - PW) Ekokardiyografi**

Diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla mitral kapak ve triküspit kapaktan Doppler akım örnekleri apikal dört boşluk görüntüde PW Doppler ile kursor mitral ve triküspit kapağın hemen üzerinde akıma paralel düşürülerek elde edildi. Arka arkaya en az 5 ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

Hasta gruplarında ve kontrol grubunda parasternal kısa eksen kesitinde pulmoner arter pulsed Doppler kayıtları pulmoner kapak leafletleri ile bifurkasyonun ortasından alındı. PW Doppler ile pulmoner arterde sistolde pulmoner akım velositesi (PA VEL) ve geç diyastoldeki öne akım hızları (PADİASÖN) ölçüldü. Her bir ölçüm 5-6 kez tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması kabul edildi.



**Şekil 4. PW Doppler ile mitral kapaktan alınan akım paterni**



**Şekil 5. PW ile triküspit kapaktan alınan akım paterni**

Sol ve sağ ventrikül diyastolik akım örneklerinde şu ölçümler yapıldı: (Şekil 4,5)

- E dalgası maksimum velositesi (E): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı; triküspit kapaktan alınan (TVPWE), mitral kapaktan alınan (MVPWE)
- A dalgası maksimum velositesi (A): Geç diyastolik dalganın maksimum hızı; triküspit kapaktan alınan (TVPWA), mitral kapaktan alınan (MVPWA)
- E/A: E/A oranı; mitral kapak E/A oranı (MVPWE/A), triküspit kapak E/A oranı (TVPWE/A).
- Dec: Deselerasyon zamanı; mitral kapak E dalgası deselerasyon zamanı (MVDect), triküspit kapak E dalgası deselerasyon zamanı (TV Dect).
- IVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı; mitral kapak izovolümik relaksasyon zamanı (MV IVRT), triküspit kapak izovolümik relaksasyon zamanı (TV IVRT).
- Tt: Toplam diyastol süresi; mitral kapak toplam diyastol süresi (MVTt), triküspit

kapak toplam diyastol süresi (TVTt).

### **3.1.3. Doku Doppler Görüntüleme (Doppler Tissue Imaging)**

Çalışmamızda Vivid-7 model General Electric (TM) cihaz ile 3,5mHz transduser ile DTI programında pulsed wave Dopplerin örnekleme volümü 2mm, Nyquist limit 15-20 cm/sn olacak şekilde ayarlandı. Gain minimal gürültülü ve doku sinyallerini alabilmek için ayarlandı. Apikal 4 boşluk görüntüden, 2 mm örnek volümü, sol ventrikül, sağ ventrikül, interventriküler septumun lateral bazal köşesine yerleştirildikten sonra akımlar en az 7 kardiyak siklusa kaydedildi. Ultrasonografik Doppler kursorü her miyokardiyal duvara olabildiğince paralel uygulandı. Her bir miyokardiyal segmentten alınan örnekler kaydedildi ve videodan tekrar analiz edildi.

Sağlıklı çocuklardan LV, IVS, RV bazal, orta segmentinden alınan örneklerden PW DTI ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar çalışıldı. Hasta gruplarından LV, RV lateral duvar bazal segmentlerinden doku doppler (PW DTI ) ile sistolik ve diyastolik akımlar çalışıldı. Her bir ölçüm 7-8 kez tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması kabul edildi. Sağ ve sol ventrikülün erken hızlı doluşu (Ea), atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu (Aa); toplam diyastol süresi (Tt), pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre (Dect), izovolumik relaksasyon süresi (İVRT) ölçüldü. Bu değerler (RR)1/2'a bölünerek kalp hızına göre düzeltme yapıldı.

Sol ventrikül ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonlar için ise; izovolumetrik kontraksiyon velositesi (İVK), ventrikül kontraksiyon velositesi (Sv), sistol süresi (St) hesaplandı, sistol süresi (RR)1/2'ye bölünerek sistol süresi düzeltildi.

### **3.1.4. 24 Saatlik Holter Elektrokardiyografi (Holter EKG)**

Tüm hastalarda DMS-300 Holter kayıt cihazı (DMS, Nevada, USA) kullanılarak 24 saatlik Holter EKG kaydı elde edildi. Kayıtlar aynı doktor tarafından DMS marka Cardioscan 10 model Holter analizör sistemi (DMS, Nevada, USA) kullanılarak analiz edildi. Hastaların kayıtlarında aşağıdaki bulgular kaydedildi;

- 24 saatlik ortalama kalp hızı
- maksimum ve minimum kalp hızı
- ektopik atım veya blok varlığı

- Ortalama NN (SDNNIN): Tüm normal RR intervallerinin ortalaması,
  - SDNN: Tüm normal RR intervallerinin standart sapması,
  - SDANN: Bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapması
  - r- MSDD: Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamasının karekökü
  - pNN50: Aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RR interval çiftinin yüzdesi
  - TOTPOW: Toplam güç
  - VLF: Çok düşük frekanslı güç
  - LF: Düşük frekanslı güç
  - HF: Yüksek frekanslı güç
- Çalışmamızda ventriküler disritmi riskinin kalp hızı değişimi (zaman parametreleri) ile belirlenmesi amaçlanmıştır..

### 3.2. Solunum fonksiyon testi

Tüm hastalarda spirolab III marka cihaz kullanılarak akciğer fonksiyonları belirlendi. Hastaların demografik özellikleri (yaş,cinsiyet,etnisite) kaydedildi.

Solunum fonksiyon testi (SFT), solunum sistemi ve fonksiyonları hakkında objektif, değerli bilgiler veren testlerdir. Pratikte, en sık kullanılan SFT, spirometrik ölçümlerdir. Bu ölçümlerin değerlendirilmesi, klinik bulgularla ilişkilendirilmesi, yorumlanması, konu ile ilgilenen hekime önemli bilgiler verir, genellikle 6 yaşından itibaren uygulanabilmektedir. Değerlendirme zorlu inspirasyon veya ekspirasyon sırasında yoğunlaşırken, sonuçlar volüm-zaman ve akım-volüm eğrisinde gösterilmektedir. Volüm-zaman eğrisinden elde edilen akciğer fonksiyon parametreleri, Zirve akım hızı (PEF; Peak expiratory flow), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volum (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV1/FVC, ortalama zorlu ekspiratuar akım(PEF25-75) olarak değerlendirilmektedir (232,233).

#### 1. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volum (FEV1)

Spirometrik incelemelerde en sık kullanılan parametredir. Ekspirasyon başlangıcından itibaren ilk saniyede atılan hava miktarıdır. Normalde Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volum

(FEV1) Zorlu vital kapasite (FVC)'nin %80 nidir.

#### 2. Zorlu vital kapasite (FVC)

Tam bir inspirasyondan sonra, mümkün olan zorlu ve hızlı bir expirasyon ile atılan hava hacmidir. Zorlu vital kapasite, sağlıklı kişilerde vital kapasite'den en fazla 200 ml daha az olculmaktadır (232).

#### 3.FEV1/FVC

İlk saniyede expire edilen total expirasyon oranıdır. FEV1'in FVC'ye oranı yas ile birlikte azalmaktadır. Ancak anormal düşüklük hava yolu darlığını göstermektedir. Zorlu vital kapasite'nin azaldığı restriktif akciğer hastalıklarında oran artmaktadır (233,234).

#### 4. Ortalama zorlu ekspiratuar akım

Ekspiratuar eğri üzerindeki farklı iki nokta arasında kalan akımın ölçülmesi, hava yolu darlıklarının gösterilmesi için sık kullanılan bir parametredir. Ekspire edilen hava hacminin (litre) gecen zamana (saniye) oranlanması ile elde edilmektedir. Zorlu vital kapasitenin ortasındaki akım oranıdır. FEF25-75ekspiratuar akım eğrisinin efordan bağımsız kısmıdır ve periferik hava yollarındaki hava akımı ile ilişkilidir. Küçük hava yollarındaki tıkanıklıkları gösteren en duyarlı parametredir (233,234).

#### 5. Zirve akım hızı (PEF; Peak expiratory flow)

Zorlu vital kapasite manevrası sırasında elde edilen maksimal hava akım hızıdır, sağlıklı kişilerde santral havayollarının çapını ve ekspiratuar kasların aktivitesini yansıtmaktadır.

### **İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmaya etik kurulun 27/09/2016 tarihli ve 80929729-000-9393 sayılı kuruldan sonra başlandı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95 güven sınırında anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## 4.BULGULAR

Sağlık Bakanlığı İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre izlem polikliniğinde orta veya ağır BPD tanısıyla steroid tedavisi alan 35 gebelik haftası altında doğan prematürelerin okul çağında kardiyak ve solunum sistemini değerlendirmek amacıyla yapıldı.

Araştırmaya BDP'li 30 benzer yaş ve özelliklerine sahip BDP tanımlanmayan 20 kontrol grubu oluşturularak başlandı.

Brinkopulmoner displazili tanılı ve kontrol premature gruplarının dermografik özellikleri değerlendirilmiş ve aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 5. Bronkopulmoner Displazili tanılı ve kontrol prematüre gruplarının demografik özellikleri**

|                                  |           | Grup          |             |         |
|----------------------------------|-----------|---------------|-------------|---------|
|                                  |           | BPD           | Kontrol     | p       |
| Cinsiyet n (%)                   | Erkek     | 17 (%60,7)    | 11 (%39,3)  | 0,907a  |
|                                  | Kız       | 13 (%59,1)    | 9 (%40,9)   |         |
| Doğum Tarihi                     | 2005      | 2 (%100,0)    | 0 (%0,0)    | <0,001a |
|                                  | 2006      | 1 (%100,0)    | 0 (%0,0)    |         |
|                                  | 2007      | 2 (%100,0)    | 0 (%0,0)    |         |
|                                  | 2008      | 11 (%35,5)    | 20 (%64,5)  |         |
|                                  | 2009      | 14 (%100,0)   | 0 (%0,0)    |         |
| Doğum Şekli                      | Sezaryen  | 20 (%58,8)    | 14 (%41,2)  | 0,804a  |
|                                  | Doğum     | 10 (%62,5)    | 6 (%37,5)   |         |
| Doğum Haftası                    |           | 27,43±1,68    | 31,85±1,39  | <0,001c |
| Doğum Ağırlığı                   | Gr        | 958,83±229,92 | 1541±272,05 | <0,001b |
| Respiratuar distress sendromu    | Var       | 30 (%93,8)    | 2 (%6,2)    | <0,001a |
|                                  | Yok       | 0 (%0,0)      | 18 (%100,0) |         |
| Surfaktan                        | Verildi   | 30 (%93,8)    | 2 (%6,2)    | <0,001a |
|                                  | Verilmedi | 0 (%0,0)      | 18 (%100,0) |         |
| Postnatal steroid (Deksametazon) | Verildi   | 30 (%93,8)    | 0 (%0,0)    | <0,001a |
|                                  | Verilmedi | 0 (%0,0)      | 20 (%100,0) |         |
| Boy                              | Cm        | 124,07±7,52   | 125,50±7,21 | 0,506b  |
| Ağırlık                          | Kg        | 23,87±5,32    | 26,80±4,94  | 0,055b  |

a.Chi-Square Test, b. Independent Samples Test, c. Mann-Whitney U Test, (p<0.05)

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 7.4±1.4 yıl, kontrol grubundakilerin yaş ortalaması 8±0 yıl idi. Kontrol premature ve bronkopulmoner displazili grupların istatistiksel olarak anlamlı olsada (p<0.001) kontrol grubundakilerin hepsinin aynı yaşta olması sebebiyle klinik açıdan anlamlı farklılık bulunamadı.

Çalışma grubundaki hastaların 17'si erkek ,13'ü kız idi. Kontrol grubundaki olguların ise 11'i erkek, 9'u kız idi. Kontrol prematüre ve bronkopulmoner displazi tanılı grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0.907$ )

Çalışma grubu ve kontrol prematüre grubunun doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0.804$ )

Bronkopulmoner displazi tanılı prematüre çocuklarda doğum haftası ortalama  $27,43 \pm 1,68$  idi. Kontrol prematüre çocuklarda doğum haftası ise ortalama  $32,85 \pm 1,39$  idi ve olguların doğum haftası ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0,001$ ) Bronkopulmoner displazi tanılı çocukların ortalama doğum haftası, kontrol grubunun ortalama doğum haftasından anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0,001$ )

Çalışma grubu grubunun doğum ağırlığı ortalaması, kontrol prematüre grubunun doğum ağırlığı ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.001$ )

Çalışma grubunda respiratuar distress sendromu kontrol prematüre grubundan istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ )

Çalışma grubunda postnatal surfaktan tedavisi uygulaması kontrol prematüre grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ )

Çalışma grubundaki olguların hepsine postnatal steroid (deksametazon) tedavisi verildi.

Çocukların ortalama boyları değerlendirildiğinde çalışma grubundaki çocukların boy ortalaması  $124,07 \pm 7,52$  cm, Kontrol gruptaki olguların ise  $125,50 \pm 7,821$  cm idi, fark anlamsızdı. ( $p=0.506$ )

Grupların ortalama ağırlıkları değerlendirildiğinde BPD'li çocukların ağırlık ortalaması  $23,87 \pm 5,32$  kg, kontrol grubundakilerin ağırlık ortalaması  $26,80 \pm 4,94$  kg olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu. ( $p=0.055$ )

Çalışmaya dahil edilen tüm Bronkopulmoner Displazili çocukların ve kontrol prematürelerin uygun şartlarda kan basıncı ölçüldü ve patolojik değerler saptanmadı. Olguların elektrokardiyografik incelemesinde kontrol prematüre grubunda patolojik özelliklere rastlanmazken Bronkopulmoner Displazili bir olguda Wolf Parkinson White sendromu EKG paterni, bir hastada ventriküler ekstra sistol ile uyumlu EKG bulguları tespit edildi ve 24 saatlik Holter EKG sonucu ile doğrulanarak olguların tedavilerine başlandı ve izleme alındı.

### Olguların Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;

Bronkopulmoner Displazi tanılı premature grubunda ortalama EF 72,33±4,94, ortalama KF 40,83±4,46; kontrol prematüre grubunda ortalama 75,30±6,28, ortalama KF 42,15±4,83 saptanmış olup grupların EF ve KF ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7. Ekokardiyografide sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde**

|       | Kontrol Grubu | BPD Grubu  | p      |
|-------|---------------|------------|--------|
| KF(%) | 42,15±4,83    | 40,83±4,46 | 0,306a |
| EF(%) | 75,30±6,28    | 72,33±4,94 | 0,068b |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, , ( $p<0,05$ )

KF (%): Kısılma fraksiyonu, EF (%): Ejeksiyon fraksiyonu

### Olguların Ekokardiyografide diyastolik ve sistolik çaplarının değerlendirilmesinde;

Çalışma grubu ve kontrol gruplarının IVSs ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p=0,027$ ), BPD grubunun IVSs ortalamaları kontrol prematüre grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Çalışma grubu ve kontrol gruplarının diğer parametre ortalamaları açısından (İVSd, LVDd, LVDs, LVPWd, LPWs) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0,875$   $p=0,944$   $p=0,498$   $p=0,504$   $p=0,223$ ).

**Tablo 8. Sol ventrikül interventriküler septumun diyastolik ve sistolik çaplarının değerlendirilmesi**

|           | BPD Grubu  | Kontrol Grubu | p      |
|-----------|------------|---------------|--------|
| İVSd(mm)  | 5,20±0,96  | 5,25±0,91     | 0,875a |
| İVSs(mm)  | 8,40±1,10  | 9,20±1,36     | 0,027b |
| LVDd(mm)  | 35,47±3,82 | 35,30±2,99    | 0,944a |
| LVDs(mm)  | 20,93±2,90 | 21,10±3,02    | 0,498a |
| LVPWd(mm) | 5,47±1,01  | 5,60±0,82     | 0,504a |
| LVPWs(mm) | 11,67±0,99 | 12,10±1,21    | 0,223a |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, , ( $p<0,05$ )

İVSd (mm): İnterventriküler septumun diyastolik çapı, İVSs (mm): İnterventriküler septumun sistolik çapı,

LVDd (mm): Sol ventrikül end diyastolik çapı, LVDs(mm): Sol ventrikül end sistolik çapı, LVPWd (mm):

Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı, LPWs (mm): Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı,

### **Olguların sol atriyum, aort kökü çaplarının değerlendirilmesinde;**

Çalışma grubu ve kontrol prematüre gruplarının sol atrium çap ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (**p=0,047**). BPD grubunun sol atrium çap ortalaması, kontrol prematüre grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışma grubu ve kontrol gruplarının aort kökü çap ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (p=0.082)

**Tablo 9. Sol atriyum, aort kökü ve pulmoner arter çaplarının değerlendirilmesi**

|               | <b>Kontrol Grubu</b> | <b>BPD Grubu</b> | <b>P</b>      |
|---------------|----------------------|------------------|---------------|
| <b>Ao(mm)</b> | 19,65±2,43           | 18,33±2,25       | <b>0,082a</b> |
| <b>LA(mm)</b> | 21,80±2,84           | 23,77±3,63       | <b>0,051b</b> |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, (p<0.05)

**Ao (mm):** Aort kökü diyastolik çapı, **LA(mm):** Sol atriyum çapı

### **Olguların pulmoner arter diyastolik öne akımının pulsed wave Doppler ile değerlendirilmesinde;**

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocuklarda pulmoner arter diyastolik öne akımı geç diyastol sırasında azalmış sağ ventrikül kompliyansı nedeniyle oluşan antegrad pulmoner akım (PADİASÖN) olarak tanımlanır. Bu diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilk bulgularında biri olarak kabul edilir.(184,185)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocuklar ile kontrol premature grubunun geç diyastoldeki pulmoner arter öne akım hızlarının ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu (p<0.001) Bronkopulmoner displazi tanılı prematüre çocukların geç diyastol pulmoner arter öne akım hızlarının ortalamaları kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı yüksek bulundu.

**Tablo 10. Pulmoner arterin geç diyastolde öne akım hızının Doppler ile değerlendirilmesi**

|                         | Kontrol Grubu |  | BPD Grubu   | p                  |
|-------------------------|---------------|--|-------------|--------------------|
| <b>PADİASÖN</b> (cm/sn) | 0,213±0,041   |  | 0,267±0,035 | <b>P&lt;0.001a</b> |

a. Independent Samples Test, (p<0.05)

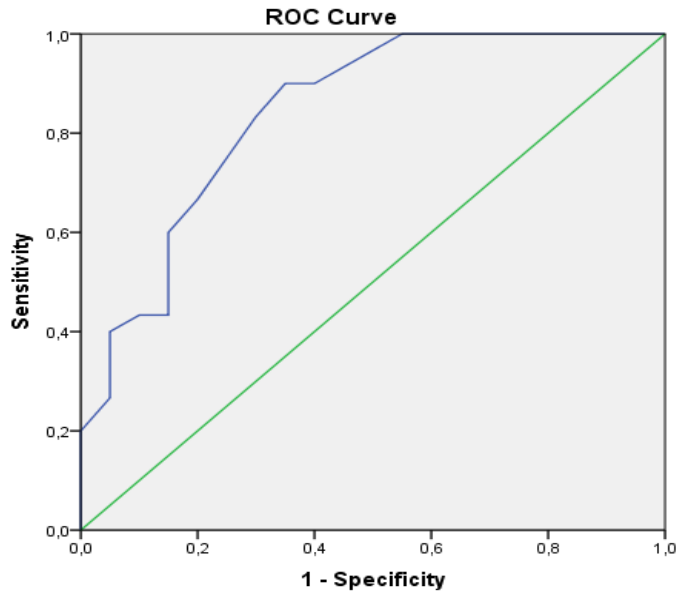
**PADİASÖN:** Pulmoner arter geç diyastoldeki öne akım hızlar

Çalışmamızda; hasta ve kontrol grubuna (Receiver Operating Characteristic)ROC eğrisi analiz sistemi kullanılarak literatür değerlendirildiğinde gözlenen 0.25cm/sn olan eşik değeri 0,225 cm/sn olarak bulundu. Bu değer baz alındığında da BDP ve kontrol olgularının arasındaki fark çok anlamlı bulundu. (AUC: 0,842, p<0,001).

**Tablo 11. Pulmoner arter geç diyastolde öne akımın belirlenen cutt off'a göre değerlendirilmesi**

| Area Under the Curve | Cut Off | p       |
|----------------------|---------|---------|
| 0,842                | 0,225   | <0,001* |

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis p<0.05



Diagonal segments are produced by ties.

**Tablo 12. Pulmoner arter geç diyastol akımının istatistiksel olarak değerlendirilmesi**

|                 |               | <b>BPD</b> | <b>Kontrol</b> | <b>p</b> |
|-----------------|---------------|------------|----------------|----------|
| PADİASÖN(cm/sn) | 0,225 altı    | 3 (%10,0)  | 13 (%65,0)     | <0,001a  |
|                 | 0,225 ve üstü | 27 (%90,0) | 7 (%35,0)      |          |

a.Chi-Square Test,  $p<0.05$

Eşik değer 0.225 olarak alındığında testin duyarlılığı %90 ,özelliliği %65 olarak saptandı. Bu eşik değere göre doğruluk oranı %80,pozitif kestirim değeri %79 olarak saptandı.

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| <b>Sensitivite/Duyarlılık</b>  | 0,90 |
| <b>Spesifite/Özellilik</b>     | 0,65 |
| <b>Doğruluk</b>                | 0,80 |
| <b>Yanlış Negatif Oranı</b>    | 0,10 |
| <b>Yanlış Pozitif Oranı</b>    | 0,35 |
| <b>Pozitif Kestirim Değeri</b> | 0,79 |
| <b>Negatif Kestirim Değeri</b> | 0,81 |

Bronkopulmoner displazi tanısı alanların geç diyastolde pulmoner arter öne akım cutoff değerinin 0,225 ve üstünde olması (%90) duyarlı(sensitif) bulundu. BPD tanısı almayanların pulmoner arter öne akım değerinin 0,225 cm/sn ve üstünde olması (%35) yanlış pozitif değer verirken %65 özelliğe (spesifite) denk geliyordu. Olgu sayısının azlığı nedeniyle kontrol grubun özelliği(spesifite) %65 olarak bulundu ( $p<0,001$ ).

#### **Olguların doku Doppler görüntüleme ile sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;**

Bronkopulmoner displazili çocukların ve kontrol grubunun ekokardiyografi ile bakılan sol ventrikül doku doppler deselerasyon zamanı (LVDti DECT) ve sol ventrikül doku doppler pulmoner basınç yarılanma zamanı (LVDti PHT) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ( $p=0.032$ ,  $p=0.007$ )

Çalışma grubu ile kontrol prematüre grubunda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların doku doppler ile analizinde diğer parametrelerden total sistol ve diyastol zamanlarında ,izovolümetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında, ventrikül kontraksiyon zamanlarında, bakılan E ve A dalgasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 14. Doku Doppler görüntüleme ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

|                         | <b>Bronkopulmoner displazi Grubu</b> | <b>Kontrol prematü Grubu</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------|
| E(cm/sn)                | 0,158±0,025                          | 0,171±0,029                  | 0,067    |
| A(cm/sn)                | 0,061±0,012                          | 0,069±0,012                  | 0,049    |
| İVRT(ms)                | 21,450±2,460                         | 22,000±0,000                 | 0,229    |
| İVKT(ms)                | 0,047±0,014                          | 0,042±0,012                  | 0,141    |
| VK(cm/sn)               | 0,104±0,115                          | 0,084±0,010                  | 0,684    |
| DEC(ms)                 | 59,767±13,182                        | 67,779±11,310                | 0,032    |
| PHT (ms)                | 17,345±3,853                         | 20,379±3,413                 | 0,007    |
| TOTAL SİSTOL TIME(ms)   | 298,805±35,403                       | 301,204±22,019               | 0,789    |
| TOTAL DİYASTOL TIME(ms) | 367,198±87,411                       | 376,696±65,856               | 0,683    |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, p<0.05

**LVDtı E:** Sol ventrikülün erken hızlı doluşu, **LVDtı A:** Sol ventrikülün atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **LVDtı İVRT:** Sol ventrikül izovolumik relaksasyon süresi, **LVDtı DECt:** Sol ventrikül pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT:** Pulmoner basınç yarılanma, **LVDtı İVK:** Sol ventrikül izovolumetrik kontraksiyon velositesi, **LVDtı VK:** Sol ventrikül kontraksiyon velositesi,

#### **Olguların doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;**

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan sağ ventrikül doku doppler A dalgası değeri ortalaması kontrol premature grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. (p=0.019)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan sağ ventrikül doku doppler E/A değeri ortalaması kontrol premature grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. (p=0.005)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan sağ ventrikül doku doppler VK değeri ortalaması kontrol premature grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. (p=0.002)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan sağ ventrikül doku doppler deselerasyon zamanı (DECt) değeri ortalaması kontrol premature grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. (p=0.021)

Çalışma grubu ile kontrol premature grubunda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların doku doppler ile analizinde diğer parametrelerden total sistol ve diyastol zamanlarında ,izovolumetrik kontraksiyon ve relaksasyon zamanlarında,pulmoner basınç yarılanma zamanlarında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 15. Doku Doppler görüntüleme ile sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

|                         | <b>BDP Grubu</b> | <b>Kontrol Grubu</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|------------------|----------------------|----------|
| E(cm/sn)                | 0,158±0,036      | 0,168±0,031          | 0,392a   |
| A(cm/sn)                | 0,102±0,028      | 0,084±0,022          | 0,019a   |
| E/A                     | 1,654±0,550      | 2,126±0,617          | 0,005b   |
| İVRT(ms)                | 22,811±4,598     | 22,275±2,807         | 0,630ba  |
| İVKT(ms)                | 0,127±0,171      | 0,118±0,150          | 0,719b   |
| VK(cm/sn)               | 0,124±0,020      | 0,144±0,022          | 0,002a   |
| DEC(ms)                 | 96,461±24,003    | 80,013±23,520        | 0,021a   |
| PHT(ms)                 | 28,130±6,970     | 24,925±5,432         | 0,089b   |
| TOTAL SİSTOL TIME(ms)   | 307,444±25,813   | 302,500±18,324       | 0,163a   |
| TOTAL DİYASTOL TIME(ms) | 400,494±98,238   | 394,442±76,352       | 0,751a   |

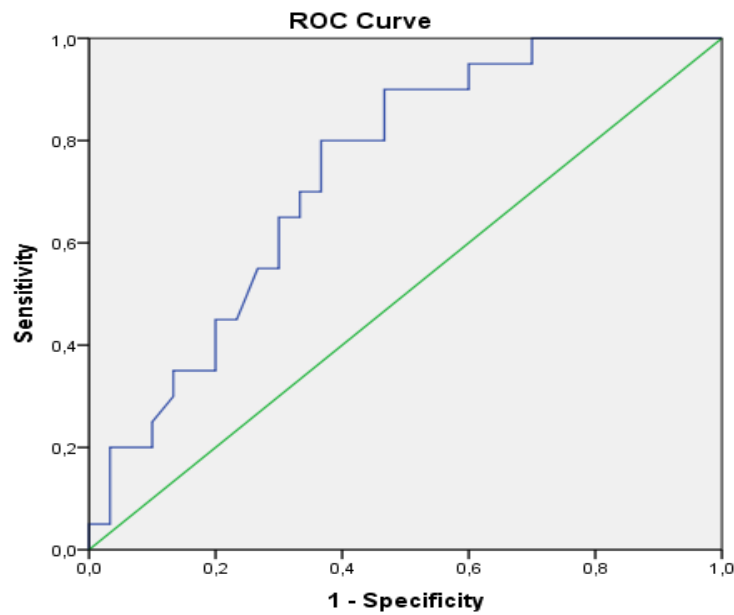
a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, \*p<0.05

**RVDt E:** Sağ ventrikülün erken hızlı doluşu, **RVDt A:** Sağ ventrikülün atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **RVDt İVRT:** Sol ventrikül izovolumik relaksasyon süresi, **RVDt DECt:** Sağ ventrikül pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT:** Pulmoner basınç yarılanma, **RVDt İVK:** Sağ ventrikül izovolumetrik kontraksiyon velositesi, **RVDt VK:** Sağ ventrikül kontraksiyon velositesi, **E/A:** Sağ ventrikül E dalgasının A dalgasına oranı

Araştırmamızda çalışma ve kontrol grubunun E/A oranı için ROC eğrisinde eşik değerimiz 1,59 şeklinde bulunmuştur. (AUC: 0,737, p:0,005)

| <b>Area Under the Curve</b> | <b>Cut Off</b> | <b>p</b> |
|-----------------------------|----------------|----------|
| 0,737                       | 1,59           | 0,005    |

Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis



|     |               | Grup       |            |        |
|-----|---------------|------------|------------|--------|
|     |               | Hasta      | Kontrol    | p      |
| E/A | 1,59 ve altı  | 16 (%53,3) | 2 (%10,0)  | 0,005a |
|     | 1,59 'un üstü | 14 (%46,7) | 18 (%90,0) |        |

a.Chi-Square Test, \*p<0.05

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna ( Receiver Operating Characteristic ) ROC eğrisi analiz sistemi kullanılarak literatürlerde kabul edilen 1.2 olan cutt off 1.59 olarak bulundu. Bu değere göre yeniden duyarlılık ve özgüllük değerlendirildiğinde (AUC: 0,737, p<0,005) ve eşik değer 1.59 olarak alındığında; testin duyarlılığı %53,özgüllüğü %90 olarak saptandı. Bu cutt off değere göre doğruluk oranı %68,pozitif kestrim değeri %89 olarak saptandı.

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| <b>Sensitivite/Duyarlılık</b>  | 0,53 |
| <b>Spesifite/Özgüllük</b>      | 0,90 |
| <b>Doğruluk</b>                | 0,68 |
| <b>Yanlış Negatif Oranı</b>    | 0,47 |
| <b>Yanlış Pozitif Oranı</b>    | 0,10 |
| <b>Pozitif Kestirim Değeri</b> | 0,89 |
| <b>Negatif Kestirim Değeri</b> | 0,56 |

#### **Olguların doku Doppler görüntüleme ile interventriküler septum diyastolik ve sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde;**

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan interventriküler septum doku doppler A değeri ortalaması kontrol prematüre grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. (p=0.030)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan interventriküler septum doku doppler ventrikül kontraksiyon zamanı (VK) değeri ortalaması kontrol prematüre grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. (p=0.004)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan interventriküler septum doku doppler deselerasyon zamanı (DECt) değeri ortalaması kontrol prematüre grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. (p<0.001)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların ekokardiyografi ile bakılan interventriküler septum doku doppler pulmoner basınç yarılanma zamanı (PHT) değeri

ortalaması kontrol premature grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. ( $p<0.001$ )

Çalışma grubu ile kontrol prematüre grubunda intraventriküler septum sistolik ve diastolik fonksiyonların analizinde diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 16. Doku Doppler görüntüleme ile interventriküler septum sistolik ve diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi**

|                         | <b>BDP Grubu</b> | <b>Kontrol Grubu</b> | <b>p</b> |
|-------------------------|------------------|----------------------|----------|
| E(cm/sn)                | 0,130±0,025      | 0,138±0,018          | 0,238a   |
| A(cm/sn)                | 0,059±0,011      | 0,064±0,010          | 0,030a   |
| İVRT(ms)                | 22,633±4,881     | 21,450±2,460         | 0,456b   |
| İVKT(ms)                | 0,043±0,010      | 0,048±0,012          | 0,190a   |
| VK(cm/sn)               | 0,073±0,014      | 0,084±0,009          | 0,004a   |
| DEC(ms)                 | 63,494±12,812    | 81,460±11,516        | <0,001b  |
| PHT(ms)                 | 18,435±3,775     | 23,035±3,368         | <0,001b  |
| TOTAL SİSTOL TIME(ms)   | 308,122±31,849   | 307,709±29,208       | 0,400a   |
| TOTAL DİYASTOL TIME(ms) | 377,681±85,550   | 373,458±50,606       | 0,828a   |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test,  $P<0.05$

**İVStı E:** İntraventriküler septumun erken hızlı doluşu, **İVStı A:** İntraventriküler septumun atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **İVStı İVRT:** İntraventriküler septumun izovolumik relaksasyon süresi, **İVStı DECt** İntraventriküler septumun pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT:** Pulmoner basınç yarılanma, **İVStı IVK** İntraventriküler septumun izovolumetrik kontraksiyon velositesi, **İVStı VK:** İntraventriküler septumun kontraksiyon velositesi, **E/A:** İnterventriküler septum E dalgasının A dalgasına oranı

### **Olguların 24 saatlik Holter EKG parametrelerinin değerlendirilmesinde;**

Bronkopulmoner displazi tanılı premature çocukların 24 saatlik holter ile bakılan tüm normal RR intervallerinin standart sapması (SDNN) değeri ortalaması ve düşük frekanslı güç(LF)/yüksek frekanslı güç(HF) değeri ortalaması kontrol premature grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. ( Tablo 17 )

(SDNN patolojik sınır 100 birimin altı ve LF/HF oranı patolojik sınırı 1,5'in altı kabul edilmiştir).

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların 24 saatlik holter ile bakılan maxQT, maxQTc değeri ortalaması kontrol premature grubuna göre anlamlı derecede uzun saptandı. ( $p<0.001$   $p=0.019$ )

Çalışma grubu ile kontrol premature grubunda 24 saatlik holter ile kardiyak ritm ve variabilite analizinde diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 17. Bronkopulmoner displazili ve kontrol gruplarının 24 saatlik Holter ekg sonuçlarının değerlendirilmesi**

|                 |             | Grup            |                 | p      |
|-----------------|-------------|-----------------|-----------------|--------|
|                 |             | BPD             | Kontrol         |        |
| SDNN            | 100 altı    | 6 (%100,0)      | 0 (%0,0)        | 0,023b |
|                 | 100 üstü    | 17 (%45,9)      | 20 (%54,1)      |        |
| LF/HF ratio     | 1,5 ve altı | 9 (%69,2)       | 4 (%30,8)       | 0,303a |
|                 | 1,5 üstü    | 14 (%46,7)      | 16 (%53,3)      |        |
| Ort. Heart Rate |             | 92,00±10,21     | 87,15±5,35      | 0,218a |
| Max. Heart Rate |             | 164,00±14,87    | 157,95±10,59    | 0,137b |
| Min. Heart Rate |             | 49,13±6,48      | 47,50±6,15      | 0,405b |
| Max. QTc        |             | 488,35±30,54    | 466,50±28,00    | 0,019a |
| Max. QT         |             | 465,22±40,29    | 429,55±28,32    | 0,001b |
| SDNN            |             | 131,70±42,41    | 130,50±26,46    | 0,990b |
| SDANN INDEX     |             | 121,57±42,65    | 114,60±24,52    | 0,575b |
| TOTAL POWER     |             | 3953,00±2106,27 | 3671,30±1493,70 | 0,626b |
| VLF             |             | 2609,43±1472,78 | 2067,25±856,00  | 0,214b |
| LF              |             | 780,43±385,06   | 715,70±413,36   | 0,355b |
| HF              |             | 499,39±315,42   | 457,55±311,31   | 0,855a |
| Pnn50           |             | 16,65±11,06     | 14,90±7,50      | 0,553a |

a.Independent Samples Test, b. Mann-Whitney U Test,p<0.05

**SDNN:** tüm normal RR intervallerinin standart sapması, **LF:** Düşük frekanslı güç,**HF:** Yüksek frekanslı güç **VLF:** Çok düşük frekanslı güç **Pnn50:** Aralarında 50 msn'den fazla fark bulunan ardışık RRinterval çiftinin yüzdesi

### **Olguların solunum fonksiyon testi parametrelerinin değerlendirilmesinde;**

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların solunum fonksiyon testi ile bakılan zorlu vital kapasite (FVC) değeri ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. (p=0.010)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların solunum fonksiyon testi ile bakılan zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan völüm (FEV1) değeri ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. (p=0.017)

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların solunum fonksiyon testi ile bakılan PEF2575 değeri ortalaması kontrol prematüre grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. (p=0.031)

Çalışma grubu ile kontrol prematüre grubunda solunum fonksiyon testi analizinde diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.(Tablo 18 )

**Tablo 18. Bronkopulmoner displazili ve kontrol olguların Solunum fonksiyon özellikleri**

|            | BPD Grubu    | Kontrol Grubu | p      |
|------------|--------------|---------------|--------|
| FVC(%)     | 84,87±13,38  | 95,05±12,65   | 0,010a |
| FEV1(%)    | 86,80±15,42  | 94,55±23,36   | 0,017b |
| FEV/FVC    | 102,27±8,72  | 104,90±5,93   | 0,346b |
| PEF(%)     | 86,73±18,89  | 94,05±11,79   | 0,130a |
| PEF2575(%) | 102,57±31,89 | 118,20±21,13  | 0,031b |

a. Independent Samples Test, b. Mann-Whitney U Test, p<0.05

**FVC:** Zorlu vital kapasite, **FEV1:** Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm **PEF:** En yüksek ekspiratuar akım, **PEF2575:** Zorlu ekspirasyonun ilk ve son 1/4'lük kısımları arasında kalan akım hızı

Çalışmamızda solunum fonksiyon testi patolojik olan ve olmayan bronkopulmoner displazi tanılı çocuk grubunun sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını karşılaştırıldı.

**Tablo 19. Solunum fonksiyon testleri patolojik olan ve olmayan BPD'li olguların Sağ ventrikül fonksiyonlarının zorlu vital kapasite ile ilişkisi**

|           | ZORLU VİTAL KAPASİTE (FVC) |               |        |
|-----------|----------------------------|---------------|--------|
| DTİRV     | 80 ve altı (n:9)           | 80 üstü(n:21) | p      |
| E(cm/sn)  | 0,166±0,041                | 0,155±0,033   | 0,715a |
| A(cm/sn)  | 0,099±0,034                | 0,102±0,025   | 0,794b |
| E/A       | 1,843±0,720                | 1,573±0,457   | 0,223b |
| İVRT(msn) | 23,815±5,735               | 22,381±4,105  | 0,294a |
| İVKT(msn) | 0,078±0,018                | 0,148±0,202   | 0,243b |
| VK(cm/sn) | 0,118±0,015                | 0,126±0,022   | 0,271b |
| DEct(msn) | 90,976±18,215              | 98,812±26,141 | 0,422a |
| PHT(msn)  | 26,574±5,367               | 28,797±7,575  | 0,433a |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, p<0.05

**RVDtı E:** sağ ventrikülün erken hızlı doluşu, **RVDtı A:** sağ ventrikülün atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **RVDtı İVRT:** sağ ventrikül izovolumik relaksasyon süresi, **RVDtı DEct:** sağ ventrikül pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT:** Pulmoner basınç yarılanma, **RVDtı İVK:** sağ ventrikül izovolumetrik kontraksiyon velositesi, **RVDtı VK:** sağ ventrikül kontraksiyon velositesi, **E/A:** İnterventriküler septum E dalgasının A dalgasına oranı

Bronkopulmoner displazi tanılı çocukların zorlu vital kapasite (FVC) analizinde öngörülen eşik değerin (%80) altında kalanlar ile normal olanlar arasında yapılan sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü. (p>0.05) ( Tablo 19 )

**Tablo 20. Solunum fonksiyon testleri patolojik olan ve olmayan BPD’li olguların Sağ ventrikül fonksiyonların zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm (FEV1) ile ilişkisi**

|              | <b>ZORLU EKSPİRASYONUN BİRİNCİ SANİYESİNDE ATILAN VOLÜM(FEV1)</b> |                       |          |
|--------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
| <b>DTİRV</b> | <b>80 ve altı (n:9)</b>                                           | <b>80 üstü (n:21)</b> | <b>p</b> |
| E(cm/sn)     | 0,168±0,040                                                       | 0,154±0,034           | 0,982a   |
| A(cm/sn)     | 0,109±0,026                                                       | 0,098±0,028           | 0,309b   |
| E/A          | 1,585±0,375                                                       | 1,683±0,616           | 0,874b   |
| İVRT(msn)    | 23,815±5,735                                                      | 22,381±4,105          | 0,294a   |
| İVKT(msn)    | 0,154±0,243                                                       | 0,115±0,136           | 0,282b   |
| VK(cm/sn)    | 0,120±0,024                                                       | 0,125±0,018           | 0,216b   |
| DEC(msn)     | 89,917±15,790                                                     | 99,266±26,611         | 0,337a   |
| PHT(msn)     | 26,056±4,399                                                      | 29,019±7,742          | 0,294a   |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test, p<0.05

**RVDtı E:** sağ ventrikülün erken hızlı doluşu, **RVDtı A:** sağ ventrikülün atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **RVDtı İVRT:** sağ ventrikül izovolumik relaksasyon süresi, **RVDtı DECt:** sağ ventrikül pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT:** Pulmoner basınç yarılanma, **RVDtı İVK:** sağ ventrikül izovolumetrik kontraksiyon velositesi, **RVDtı VK:** sağ ventrikül kontraksiyon velositesi, **E/A:** İnterventriküler septum E dalgasının A dalgasına oranı

Brıngopulmoner displazi tanısı almış premature çocukların zorlu vital kapasite (FEV1 analizinde öngörülen eşik değeri (%80) altında kalanlar ile normal olanlar arasında yapılan sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı. (p>0.05) ( Tablo 20 )

**Tablo 21. Solunum fonksiyon testleri patolojik olan ve olmayan BPD’li olguların Sağ ventrikül fonksiyonlarının en yüksek ekspiratuar akım (PEF) ile ilişkisi**

|              | <b>EN YÜKSEK EKSPİRATUAR AKIM(PEF)</b> |                       |          |
|--------------|----------------------------------------|-----------------------|----------|
| <b>DTİRV</b> | <b>80 ve altı (n:8)</b>                | <b>80 üstü (n:22)</b> | <b>p</b> |
| E(cm/sn)     | 0,156±0,021                            | 0,159±0,041           | 0,569a   |
| A(cm/sn)     | 0,100±0,020                            | 0,102±0,031           | 0,849b   |
| E/A          | 1,612±0,375                            | 1,672±0,618           | 0,946b   |
| İVRT(msn)    | 23,222±3,667                           | 22,635±5,017          | 0,771a   |
| İVKT(msn)    | 0,088±0,025                            | 0,144±0,203           | 0,891b   |
| VK(cm/sn)    | 0,118±0,020                            | 0,126±0,020           | 0,285b   |
| DEC(msn)     | 105,852±27,050                         | 92,437±22,046         | 0,205a   |
| PHT(msn)     | 30,843±7,843                           | 26,967±6,412          | 0,197a   |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test p<0.05

**RVDtı E:** sağ ventrikülün erken hızlı doluşu, **RVDtı A:** sağ ventrikülün atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **RVDtı İVRT:** sağ ventrikül izovolumik relaksasyon süresi, **RVDtı DECt:** sağ ventrikül pik Ea

akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT**: Pulmoner basınç yarılanma, **RVDtı IVK**: sağ ventrikül izovolumetrik kontraksiyon hızı, **RVDtı VK**: sağ ventrikül kontraksiyon hızı, **E/A**: İnterventriküler septum E dalgasının A dalgasına oranı

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocuklar ile yapılan en yüksek ekspiratuar akım (PEF) analizinde öngörülen eşik değerin (%80) altında kalanlar ile normal olanlar arasında yapılan sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı. ( $p>0.05$ ) ( Tablo 21 )

**Tablo 22. Solunum fonksiyon testleri patolojik olan ve olmayan BPD'li olguların Sağ ventrikül fonksiyonlarının zorlu ekspirasyonun ilk ve son ¼ lük kısımları arasında kalan akım hızı (PEF2575) ile ilişkisi**

|              | <b>ZORLU EKSPİRAYONUN İLK VE SON ¼ LÜK KISIMLARI<br/>ARASINDA KALAN AKIM HIZI (PEF2575)</b> |                       |          |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------|
| <b>DTİRV</b> | <b>80 ve altı (n:7)</b>                                                                     | <b>80 üstü (n:23)</b> | <b>p</b> |
| E            | 0,168±0,015                                                                                 | 0,156±0,039           | 0,334a   |
| A            | 0,101±0,026                                                                                 | 0,102±0,028           | 0,948b   |
| E/A          | 1,747±0,448                                                                                 | 1,631±0,579           | 0,406b   |
| İVRT         | 22,000±0,000                                                                                | 23,014±5,142          | 0,689a   |
| İVKT         | 0,195±0,297                                                                                 | 0,110±0,127           | 0,619b   |
| VK           | 0,110±0,006                                                                                 | 0,127±0,021           | 0,002b   |
| DEC          | 95,139±9,648                                                                                | 96,792±26,564         | 0,883a   |
| PHT          | 27,389±2,560                                                                                | 28,315±7,724          | 0,777a   |

a. Mann-Whitney U Test, b. Independent Samples Test,  $p<0.05$

**RVDtı E**: sağ ventrikülün erken hızlı doluşu, **RVDtı A**: sağ ventrikülün atriyumun kasılmasına bağlı geç doluşu, **RVDtı İVRT**: sağ ventrikül izovolumik relaksasyon süresi, **RVDtı DECt**: sağ ventrikül pik Ea akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre, **PHT**: Pulmoner basınç yarılanma, **RVDtı IVK**: sağ ventrikül izovolumetrik kontraksiyon hızı, **RVDtı VK**: sağ ventrikül kontraksiyon hızı, **E/A**: İnterventriküler septum E dalgasının A dalgasına oranı

Bronkopulmoner displazi tanısı almış premature çocuklar ile yapılan PEF2575 analizinde öngörülen prediktif değerin (%80) altında kalanlar ile normal olanlar arasında yapılan sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde sağ ventrikül doku doppler ventrikül kontraksiyon hızı (VK) anlamlı derecede düşük saptandı. ( $p=0.002$ ) (Tablo 22 )

## 5.TARTIŞMA

Bronkopulmoner displazi 32 haftada küçük prematürelerin önemli bir akciğer hastalığıdır. Gebelik haftası düştükçe risk artmaktadır. Yirmiüç -yirmisekiz gebelik haftasında akciğerlerin geç kanaliküler evreden erken sakküler evreye geçiş süresince matürasyonun tamamlanmaması temel patofizyolojiyi oluşturur. Hastalığın oluşumunda birçok mekanizma söz konusudur. Yapılan çalışmalarda; vasküler endotelial growth faktör ve reseptör oluşumundaki düşüklükpulmoner anjiogenezisi olumsuz etkilemekte parankimal dokunun oluşumunu da durdurmaya neden olmaktadır(68). İntrouterin enfeksiyon ve /veya enflamasyon doku hasarını artırmaktadır(59). Doğumu takiben bu immatür bebeklerin hipoksi, hiperoksi ile karşılaşması, ventilatör tedavi, pnömoni, sepsis, patent duktus arteriosus vs. gibi postnatal morbiditelerle parankimdeki hasarlanma artmakta alveolo-kapiller sistem bozulmaktadır. Prematürelerin izleminde devam eden hipoksi atakları küçük pulmoner arter ve arteriollerini doğrudan etkileyerek muskuler tabakada kalınlaşma ve pulmoner vasküler direnci artırmakta, pulmoner hipertansiyonun gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Pulmoner hipertansiyon ise sağ ventrikül basıncını arttırmakta sağ kalp yetmezliğine neden olmaktadır.(236-237)

Bronkopulmoner displazi; küçük prematürelere kronik akciğer hastalığına neden olan bir morbidite olup başlangıçta sağ ventrikül kontraktilesi genellikle korunmuştur. Tedavi edilmeyen olgularda; kronik hipoksi ve pulmoner vasküler yatakta bozulma, pulmoner vasküler rezistansta artışa ve sağ ventrikülün yeniden yapılanmasının hızlanmasına sebep olur. Başlangıçta adaptasyon gibi görünen sağ ventrikül hipertrofisini hızla ilerleyen bir kasılma kusuru takip eder. Fraksiyonel kısaltmada görülen azalmaya rağmen, sağ ventrikül dilatasyonu ön yükü kompanse eder ve atım hacminin devamını sağlar. Kasılma gücündeki azalma arttıkça, anüler dilatasyon ve yetersiz triküspit kapak fonksiyonu nedeniyle dekompanse sağ kalp yetersizliği belirtileri (artmış doluş basıncı, diastolik disfonksiyon ve azalmış kardiyak atım hacmi) ortaya çıkar. Sağ ventrikül boyutlarındaki artış ve basınç yüklenmesi aynı zamanda sol ventrikül diastolik disfonksiyonuna da yol açar. (100,101)

Sağ ventrikülün şekli septumun şeklinden etkilenir. Normal koşullarda septum hem sistol hem diastolde konkav yerleşimlidir. Sağ ventrikül, derin ve yüzeysel yerleşimli iki kas katmanından oluşur. Yüzeysel kas hücreleri atriyoventriküler iskelete paralel yerleşimli olup kalbin apeksine dönerler ve sol ventrikülün yüzeysel kas hücreleri ile kaynaşırlar. Derin tabakadaki kas hücreleri ise bazalden apekse longitudinal olarak yerleşmiştir. Sol ventrikülün kas kitlesi ise sol ventriküle özel kompleks kontraksiyon hareketini yapmayı sağlayan üç katmandan oluşmuştur. Sağ ve sol ventrikül arasında kas hücrelerinin devamlılığı, sağ ventrikül

serbest duvarının sol ventrikül kontraksiyonu sonucu görülen çekilme hareketini açıklar. Pulmoner vasküler yapının yüksek kapasiteli ve düşük dirençli olması nedeni ile sağ ventrikül (RV) daha ince duvarlıdır ve kontraksiyonu bir körüğe benzetilmiştir. Sağ ventrikül giriş ve çıkış yolu kontraksiyonu fonksiyonel olarak ayrıdır, giriş yolu kontraksiyonu çıkış yolu kontraksiyonundan önce oluşur (100). Sağ ventrikül debisinin büyük bir kısmı interventriküler septum aracılığı ile sol ventrikülden enerji transferi ile gerçekleşir ve sağ ventrikül serbest duvarının fonksiyonunun bozulmasının iyi tolere edilmesi interventriküler septumun bu desteği ile açıklanmaktadır.(101)

Sağ ventrikül ön yükündeki artış Frank Starling mekanizmasıyla miyokardiyal kontraksiyonda artış sağlarken aşırı sağ ventrikül volümü interventriküler septumu sol kalbe doğru iterek sol kalbin fonksiyonlarını olumsuz etkiler(175). Bu olay bir ventrikülün boyut, şekil ve kompliyansındaki değişikliklerin direkt mekanik etkileşim ile diğer ventrikülün şekli, boyut ve basınç-volüm ilişkisini değiştirebilme durumuna örnektir. Kronik akciğer hastalıklarında pulmoner arter basıncının artması sağ ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna yol açmaktadır. Araştırmamızda BPD'li ve BDP olmayan olguların sistolik fonksiyonlarını belirleyen kısalma ve ejeksiyon fraksiyonları parametreleri değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamadı.

Ventriküllerin sistolik fonksiyonlarından önce diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunun gösterilmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (175). 1980 yılından önce ventriküllerin diyastolik fonksiyonları genellikle katater laboratuvarında invaziv teknikler ve karmaşık metodlar kullanılarak çalışılmıştır (175-177). Son yıllarda ise Doppler ekokardiyografi ve doku doppler yöntemiyle sağlıklı çocuklarda, erişkinlerde ve kalp hastalarında ventriküllerin diyastolik fonksiyonları noninvaziv olarak çalışılmaktadır (178, 179). Bu çalışmalar diyastolik fonksiyon bozukluklarının sistolik fonksiyonlar bozulmadan önce başladığı, dolayısıyla diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanmasının hastalığın erken tanısında önemini ortaya koymuşlardır. Araştırmamızda BPD'li hastalardaki ventriküllerin diyastolik fonksiyon bozuklukları doku Doppler çalışması (DTİ) ve 24 saatlik ritm Holteri kalp hızı değişkenlikleri ile değerlendirildi ve irdelendi. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapların değerlendirilmesinde BPD'li ve BPD olmayan olgulara göre interventriküler septum sistolik çapı anlamlı düşük bulundu. BPD'de RV genellikle genişlemiştir, fakat RV duvar kalınlığı normal limitlerde saptanmaktadır (2-5mm). İnterventriküler septumun kontraksiyonunun, sağ ventrikülün kasılmasına etkisi vardır. Sağ ventrikül debisinin büyük bir kısmı interventriküler septum aracılığı ile sol ventrikülden enerji transferi olmaktadır (101). Çalışmamızda da BPD'li prematürelde interventriküler septum kasılmasında tüm sistolik ve diyastolik süreçte belirgin

azalma saptanmıştır. Çalışmamızda da interventriküler septum hareketlerinde belirgin azalmış olduğu görülmektedir. Diğer parametreler arasında fark yoktu (Tablo8)

Hahalis ve ark (213) ilk kez sağ ventrikül diyastolik işlevlerini araştırdığı Doppler çalışması 2001 yılında gerçekleştirildi. Yapılan diğer çalışmalarda sağ kalp yetersizliğinin pulmoner hipertansiyona ikincil olduğu ileri sürülmüşse de (214,215) sağ kalp yetersizliğinin birincil geliştiğini destekleyen çalışmalar (erişkinde) yayınlandı(266). Sağ ventrikülün ilk etkilenen bölme olması, ince duvarlı ve görece daha az sayıda kas hücrelerine içermesi, BPD’li hastalarda kalp kası hücre dejenerasyonu sonucu fibröz doku gelişmesi diyastolik bozukluğa ve sonuçta işlev bozukluğuna neden olmaktadır.(213,214) Araştırmamızda doku doppler metodu ile sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirildiğinde sağ ventrikül erken hızlı doluşunun (E dalgası) ,sağ ventrikülün atrium kasılmasına bağlı geç doluşa (Adalgası) oranı ( E/A) istatistiksel anlamlıydı. Sağ ventrikülün geç doluşunun kontrol gruba göre uzun olması (p=0.019) diğer çalışmalarda (215) bahsedilen sağ ventrikül kasılmasındaki yetersizliğe bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca BPD’li olguların sağ ventrikül kontraksiyon hızı kontrol gruptan anlamlı düşük bulunurken sağ ventrikülün bazal düzeyde boşalma zamanının BPD’li grupta uzun olması sağ ventrikül disfonksiyonunu göstermekteydi. (Tablo 15)

Literatürde orta ve ağır BPD ‘li hastaların taburculuk sonrası, tekrar hastaneye yatış sırasında pulmoner hipertansiyon gelişmemiş olsa bile ekokardiyografi ile taranmasının üzerinde durulmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon; kardiyak kateterizasyon ile istirahat halinde ortalama pulmoner arter basıncının 25mmHg ‘dan yüksek ve pulmoner kapiller wedge basıncının 15mmHg’den az olması halidir(134). Kardiyak kateterizasyon pulmoner hipertansiyon tanısında altın standart olmasına rağmen invaziv bir işlemdir ve kullanımı sınırlıdır. Günümüzde Ekokardiyografi pulmoner hipertansiyonun tanısında sık kullanılan noninvazif diğer yöntemdir. Boston Children’s Hospital’den bildirilen bir raporla BPD ‘li hastaların EKO ile değerlendirme endikasyonu şu kriterlerle belirlenmiştir;(129)

1. İleri derecede prematürelilik (gestasyon haftası <25 hafta ya da doğum ağırlığı <600 gr)
2. SGA yenidoğanlar
3. Uzamış mekanik ventilasyon desteği alanlar
4. Akciğer hastalığının ciddiyeti ile orantısız oksijen gereksinimi gösteren olgular
5. Yeterli kalori alımına rağmen büyüme gelişme geriliği tanımlanması

Bu kriterlerden herhangi birini taşıyan BPD ‘li hastalara ekokardiyografik inceleme önerilmektedir.(129).

Yapılan çalışmalarda BPD’li çocukların taburculuk sonrası izlem süresini 8 yaş olarak önermektedir Türk neonatoloji derneği BPD’li çocuklarda ideal taburculuk sonrası

izlemi 7-8 yaş olarak önermektedir (2014 BPD klavuzu). (238-239) Bizim çalışmamızda ortalama 7,8 yaştaki BDP'li olguları benzer yaştaki prematüre BPD tanımlanmayan çocuklarla karşılaştırdık.

Sağ ventrikülün disfonksiyonunu tanımlamada ekokardiyografik inceleme sırasında; triküspit yetersizliği, jet akımının tespit edilememesi durumunda diğer ekokardiyografik ölçümler kullanılmalıdır. Bunlar arasında sağ atrial genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül dilatasyonu, septal düzleşme, artmış sağ ventrikül duvar kalınlığı, ana pulmoner arter dilatasyonu, artmış pulmoner kapak yetersizliği, velositesi ve sağ ventrikülün kısalmış akselerasyon zamanı sayılabilir(134-136). Ölçülebilen bu ekokardiyografik bulguların içinde interventriküler septumun özellikleri BPD 'li hastaların pulmoner hipertansiyonunun ciddiyetini değerlendirmede oldukça yol göstericidir. Sistolik sağ ventrikül basıncı, interventriküler septumun pozisyonuna göre derecelendirilir. Buna göre sistolde:

1. İnterventriküler septum sistol sonunda daire şeklinde ise sağ ventrikülün sistolde pulmoner basıncının sistemik basıncın %50 sinden az olduğunu,
2. İnterventriküler septum sistol sonunda yassılaşmış ise sağ ventrikülün sistol sırasında pulmoner basıncın sistemik basıncın %50-100 'ne yükseldiğini,
3. İnterventriküler septum sistol sonunda sol ventriküle doğru çanaklaşmış ise sağ ventrikülün sistolde pulmoner basıncının sistemik basıncın %100 den fazla olduğunu gösterir (144).

Pulmoner hipertansiyonlu pek çok hastada ilk bir bir yıl içinde kademeli olarak düzelme gözleendiği ancak Monte ve ark (53) 2005 yılında yayınladıkları çalışmada okul çağına gelmiş BPD 'li çocukların % 50 'sinde sağ ventrikül hipertrofisinin devam ettiği rapor edilmiştir. Hasarlanmış pulmoner yapıların iyileşmesi ve alveolizasyonun normal şekilde sonlanması bu düzelmede önemlidir. Bazı ağır pulmoner hipertansiyonlu BPD'li hastalarında bu iyileşme olmaz ve ölümcül sağ ventrikül yetmezliği ve pulmoner hipertansiyonun diğer komplikasyonları görülebilir. Bu nedenle ciddi pulmoner hipertansiyonlu BPD hastalarının izlem ve tedavisi bu konuda eğitimli uzmanlarca yapılmalıdır. (127-130).

Korhonen ve ark. (240) bronkopulmoner displaziliprematüreleri(<34 hafta), 7-8 yaşında ; kan basıncı, elektrokardiyografi, iki boyutlu Doppler, M-mode ekokardiografi, solunum fonksiyon testleri ile değerlendirmiş, sağlıklı term çocuklarla karşılaştırmış kontrol gruptaki term çocukların ortalama diastolik kan basıncının daha yüksek olduğunu, triküspit kapak fonksiyonlarının, sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının ve diğer parametreler arasında fark olmadığını rapor etmişlerdir.(240)

Bronkopulmoner displazide artmış pulmoner vasküler direnç, azalmış sağ ventrikül fonksiyonu ve kardiyak output, oksijen sunumunda kısıtlılık, pulmoner ödemde artış

görülebılır. Pulmoner arteriollerin media tabakasında kalınlaşma, büyük pulmoner arterlerde elastik tabakanın varlığı ve sağ ventrikül hipertrofisi çalışmalarda gösterilmiş diğer bulgulardandır. (122) Klinik çalışmalarda BPD 'li hastaların pulmoner dolaşımında metabolik fonksiyon bozukluğu da saptanmıştır. Noradrenalinin pulmoner klirensinde azalma bu durumu yansıtmaktadır.(123) Normalde pulmoner dolaşımda noradrenalinin %20-40'ı pulmoner damar yatağından tek geçişte temizlenmektedir. BPD'de ise bu klirens olmadığı gibi noradrenalinin artmış üretimi söz konusudur.. Azalmış metabolik fonksiyonların BPD 'nin patofizyolojisine katkısı ve ağır pulmoner hastalığın belirteci olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar, BPD'li hastalarda gözlenen bu yüksek katekolamin düzeyi ile BPD 'nin diğer komplikasyonları olan sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik hipertansiyon arasında ilişki olduğunu öne sürmektedirler (122,127). Araştırmamızda doku doppler yöntemiyle sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelendiğinde sol ventrikül pik E akımının bazal düzeye inişine kadar geçen süre ve pulmoner basınç yarılanma süresinin kontrol gruptan kısa ve anlamlı olduğu saptandı. Bu bulgu azalmış noradrenalin yıkımına bağlandı klinik olarak sol ventrikül bozukluğu saptanmadı(tablo 14 )

Bronkopulmoner displazili hastalarda artmış pulmoner basınç ve sağ ventrikül hipertrofisi bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (127). Ancak literatürde normal pulmoner vasküler direnç ile sağ ventrikül hipertrofisi olmadan sol ventrikül hipertrofisi gelişen hastalar da bildirilmiştir (149). BPD 'li hastaların ekokardiyografik incelemesi ve BPD tanılı hastaların postmortem histopatolojik incelemesi ile normal sağ ventrikül duvar kalınlığı ile birlikte sol ventriküler hipertrofisi gösterilmiştir (149). Bu çalışmadan yola çıkarak BPD 'li hastalarda, sol ventrikül hipertrofisinin oluşması primer BPD gelişimine bağlanmıştır. Çeşitli faktörlerin sol ventrikülde hipertrofik bir cevabı uyardığı düşünülmüştür bunlar ; PDA varlığı, metabolik nedenler, steroid kullanımı konsantrik sol ventriküler hipertrofi gelişmesini tetikleyebilir (149) Çeşitli düzeylerde kronik hipoksi kardiyak output artışına neden olabilirken, kronik karbondioksit retansiyonu da azalmış kardiyak rezerv le ilişkili olabilmektedir (152). Ciddi sol ventriküler hipertrofinin ekokardiyografik bulguları ve otopsi serilerinin sonuçları değerlendirildiğinde; azalmış sol ventriküler kompliansın ve artmış dolum basıncının BPD 'li hastalarda pulmoner ödem ve intersitisyel sıvıya bağlı olduğu vurgulanmıştır. (149).

Bronkopulmoner displazili olgularda steroid tedavisinin pulmoner fonksiyonlarda iyileşme, antioksidan aktivitede ve sürfaktan sentezinde artmaya neden olduğu aynı zamanda pulmoner inflamatuvar değişiklikleri ve fibrozis gelişimini azalttığı rapor edilmiştir. (120,169) Werner ve ark (161) çalışmasında prematüre yenidoğanlara uygulanan altı haftalık deksametazon tedavisinin (postnatal ortalama 25 gün) saptanan miyokardiyal hipertrofi ile

ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Deksametazonun tetiklediği miyokardiyal kalınlaşmanın nedeni, diğer kardiyak etkilerinin mekanizmaları ve bunların klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Bensky ve ark (123) göre deksametazon kullanımı ile oluşan artmış duvar kalınlığı ve azalmış sol ventrikül çap ölçümleri artan kas kitlesinden ziyade, sol ventrikülün doluşundaki değişikliklere bağlanmıştır. La Mear ve ark (58) yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarda deksametazonun ana etkisinin miyosit hipertrofisinin indüklenmesi olduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmamızda BPD’li olguların tamamı ortalama 5 gün dexametazon tedavisi almıştır. Çalışmamızda BPD’li olguların güncel tansiyon değerleri normal persantilde saptanmıştır, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında (EF, KF) ve diyastolik fonksiyonlarında istatistiksel olarak kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hill ve ark’nın (251) yaptığı çalışmada BPD’li olup triküspit yetersizliği olmayan çocukların %47’sinde ekokardiyografinin tanıda pulmoner hipertansiyonun derecesini göstermede yeterli olduğu rapor edilmiştir. Mourani ve ark’ın (252) yaptığı çalışmada ekokardiyografik verilerle kardiyak kateterizasyon arasında zayıf korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güçlükler vardır. Sağ ventrikülün kompliyansının azaldığı durumlarda E/A oranları ve deselerasyon zamanları normal olabilir (217,218). Bu nedenle sağ ventrikül kompliyans azlığının değerlendirilmesinde pulmoner arter akımlarının incelenmesi yararlı olabilir. Sağ ventrikül kompliyans azlığında sağ ventrikül, sağ atriyum ile pulmoner arter arasında pasif bir kondüit rolü oynar. Geç diyastolde sağ ventrikül basıncı pulmoner arterden daha yüksek seviyelere çıkarak, pulmoner kapağın erken açılmasına ve pulmoner arter içinde öne akıma neden olur (218-227). Doku doppler metoduyla anlamlı bir bozulma olmadan, pulmoner arterde geç diyastolik akımın varlığı sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda BPD’li olgularda sağ ventrikül geç diastolde pulmoner arter öne akım (PADİASÖN) değerlendirildiğinde gruplar arasında değerler sırasıyla  $0,267 \pm 0,035$  ve  $0,213 \pm 0,041$  cm/sn olarak bulundu, fark istatistiksel anlamlıydı. ( $p < 0.001$ ) ROC eğrisinde cutt off değeri 0.225 cm/sn olarak bulundu. (literatürde ,25 cm/sn) Bu değer baz alındığında fark çok anlamlıydı ( $p < 0.001$ ) cutt off değeri 0,225 cm/sn kabul edildiğinde testin duyarlılığı %90, özgüllüğü %65 , doğruluk %80, pozitif kestirim değeri %79 idi.

Çalışmamızda BPD’li olgularda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarından ventrikül kontraksiyonunda azalma tanımlandı. Diyastolik fonksiyonlarda ise Avelositesinde ve deselerasyon zamanında artma, E/A oranında azalma tanımlandı ve bu değişiklikler istatistiksel anlamlıydı.

Çalışmamızda sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarından bir diğeri olan ventrikül kontraksiyonu değerlendirildiğinde anlamlı azalma olduğu görüldü, buna karşılık uzunlamasına kasılmanın (İVKT) belirgin olarak arttığı saptandı. BPD'li hastalarda artmış sağ ventrikül diyastol sonu volümü (bozulmuş sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarına ikincil gelişir) kompanse etmek için sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarda artış görülmesi beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda kardiyak ölçümlerinde aynı boy, ağırlığa sahip olan ve benzer yaş grubundaki BPD'li prematüre çocuklar ile BPD tanımlanmayan olgular karşılaştırıldığında İVSd, İVSs, LVDd, LVDs, sol atriyum, aorta, pulmoner arter çap ölçümleri, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (EF, KF) BPD'li grupta düşük olmakla birlikte kontrol grupla arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

İnterventriküler septumun kontraksiyonunun, sağ ventrikülün kasılmasına etkisi önemlidir çünkü sağ ventrikül debisinin büyük kısmı interventriküler septum aracılığı ile sol ventrikülden enerji transferi ile ilişkilidir (101). Çalışmamızda da interventriküler septumda tüm sistolik ve diyastolik verilerde BPD'li çocuklarda belirgin azalma saptandı. Bu durum sağ ventrikül basıncının artmasına bağlı olarak septum hareketlerinde azalma ile açıklandı.

BPD'li hastalarda kalp yetersizliğinin önemli bir bulgusu olan kalp hızı değişkenlikleri BPD'li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Otonom sinir sisteminin kalp hızı üzerine etkisini, kalp hızındaki spontan değişiklikleri ve uyarılar sonrası oluşan refleks değişiklikleri saptamak için kullanılan kalp hızı değişimi (Heart Rate Variability; HRV) incelemesinde, Holter monitörizasyon ile uzun dönem kayıtları değerlendirilerek ventriküler ve supraventriküler aritmilerin önceden tanımlanması modeliydi (211,212). Azalmış kalp hızı değişimi kötü prognoz ile ilişkilidir. Kalp hızı değişimindeki azalma ani ölüm riski ve bütün ölüm riskleri için önemli bir göstergedir (197,203,204). Adrenerjik aktivite artışı veya koruyucu parasempatik aktivitenin azalması ölümcül disritmilerin patofizyolojisini açıklamaktadır (205,206,207,208). Kalp hızı değişimindeki azalma, özellikle konjestif kalp yetersizliğinde hipoksi ve artmış plazma norepinefrin (sempatik aktivite) ile birlikte (228,229).

Çalışmamızda Holter monitörizasyon ve sinyal ortalama elektrokardiyografi (SAEKG) ile kalp hızı değişimi zaman parametreleri değerlendirildi ve disritmi riski araştırıldı. Frekans ölçümlerinde kullanılan bir diğer parametre parametrik metod otomatik olarak düşük frekans (LF) ve yüksek frekans (HF) komponentlerinin hesaplanmasına imkan tanır. Kısa dönem (2-5 dk) ve uzun dönem (24 saat) kayıtlardan değişik komponentler elde edilir. Bunlar düşük frekans (LF), orta frekans (MF) ve yüksek frekans (HF) bandları total gücün ancak %5 'ini oluştururlar. Çalışmalarda genellikle LF/HF oranı kullanılır. Düşük LF/HF oranı artmış vagal

aktivasyonun ölçütü olarak değerlendirilir. 24 saatlik kayıtlarda normal kişilerde LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadiyen bir patern gösterirler.

Kalp hızı değişimi zaman parametrelerinden SDNN, SDANN, RMSSD, SDNN indeksi, SDSD, SDNN50, pNN50 kalp hızı değişimi ile ilgili istatistiksel ölçümlerdir (257).

Çalışmamızda SDANIN indeksi, RMSSD, PNN50, Tot pow, LF, HF, LF/HF indexleri arasında gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda BPD'li grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında SDNN'de anlamlı olarak azalma, QTc dispersiyonunda ise anlamlı olarak artış olduğu saptanmıştır. Ventrikülün genişlemesi, kas kitlesinin artması aritmi riskini arttırmaktadır ve daha sistolik ve diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik olarak bozulması saptanmadan erken dönemde kalp hızı değişkenlerinde değişme görülmektedir ve bunun sonunda da kalp yetersizliği, aritmi gelişmektedir. Çok değişkenli analizlerde QTc dispersiyonunun 58 msn üzerinde olması durumunda kardiyovasküler mortalite riskinin 3.2 kat arttığı rapor edilmiştir.(258) Çoğunluğu retrospektif olan çok sayıda çalışmada ventriküler aritmi gelişen akut ve kronik kalp yetersizliği olan hastalarda QT dispersiyonunun belirgin olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Pek çok çalışmada kalp yetersizliği sonucu ile QT dispersiyonu arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir (259-261). BPD'li çocuklarda SDNN'nin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması olasılıkla maruz kalınan kronik diyastolik ve sistolik yetersizliğin neden olduğu kardiyak sempatik nöronal aktivitedeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.

QT ve QTc intervallerinin uzaması ventrikül repolarizasyonunun uzadığını, QTD ve QTcD değerlerinde artma ise repolarizasyonun homojen olmadığını ve aritmilere duyarlılığın arttığını göstermektedir.Yapılan çalışmalarda SDNN'in (SDNN<100 msn) azalması ile kalp yetersizliği arasında artmış kardiyak ölümle ilişkili olduğu bulunmuştur (262-264 ). SDNN'de azalma; sempatik, parasempatik ve renin-anjiyotensin sistemindeki anormal etkileşimi yansıtmaktadır.(265)

Çalışmamızda; BPD'li çocuklarda okul çağında yapılan değerlendirmede solunum fonksiyon testlerinin azaldığı (FVC, FEV1, PEF2575 ), sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının azaldığı, pulmoner arterde geç diyastolde öne akımda artış olduğu, sağ ventrikül basıncındaki artışa bağlı olarak interventriküler septumun sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında azalma olduğu saptanmıştır. Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan BPD'li çocuklarda artmış sempatik aktiviteye bağlı olarak QTc'de artma, SDNN değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Çalışmamızda BPD'li hastaların akut dönemde hasarlanmış olan akciğer parankimi ve damar yapısının uzun dönemdeki prognozunu araştırmak istetil, çocukların ortalama 7,8

yaşındaki akciğer fonksiyonları, fizik muayeneleri, akciğer grafileri ve solunum fonksiyon testleri yapılarak değerlendirildi. Kontrol grubu olarak benzer yaş, cinsiyet, boy ve ağırlığındaki prematüre çocuklar alındı bulgular BPD'li çocukların sonuçları ile karşılaştırıldı. Solunum fonksiyon testlerinden FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, PEF 25-75 değerlerinde BPD'li hastalarda azalma olduğu, FEV1, FVC, PEF 25-75 değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Bronkopulmoner displazi olan olgularda, birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1) düşük, rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi oranı yüksek bulundu. Bronkopulmoner displazili hastalardaki bu akciğer fonksiyonları genellikle asemptomatik ve egzersiz intoleransı meydana getirmemektedir. Süt çocukluğu döneminde daha belirgin olan obstruktif patern çocukluk ve adolösan çağa gelindiğinde hızlı düzelme gösterdiği bildirilmiştir.(267) Pulmoner hipertansiyon öyküsü olan veya diyastolik fonksiyon bozukluğu mevcut olan hastaların yapılan solunum fonksiyon testlerinde obstruktif patern ve akciğer kapasitesine doğrudan ilişkisi gösterilememiştir.(268)

Simpson ve ark (241) ve Gonçalves ark'ın (242) yaptıkları çalışmalarda da BPD'li çocuklarda hava yolu direncinde artış olduğu, FEV1, FVC, PEF 25-75'te azalma olduğu, FEV1/FVC değerinde ise artış olduğu gösterilmiştir. Mello ve ark'ın (244) yaptığı bir diğer çalışmada da 36 BPD'li çocuk ortalama 9,9 yaşında solunum fonksiyon testleri ve efor testi ile değerlendirildiğinde 32 çocukta solunum fonksiyon testi normal gelirken (%89), efor testi yapılan 35 çocuktan 15'i normal bulundu. Korhonen ve ark'ın (240) yaptığı çalışmada BPD ile ilişkili pulmoner vasküler direncin solunum fonksiyonundaki anormalliklere göre daha hızlı düzeldiği düşünülmüştür.

Fawke ve ark'ın (246) yaptığı çalışmada ortalama 11 yaşındaki BPD'li çocukların %56 sında akciğer fonksiyonlarında azalma, FEV1 değerlerinde anlamlı düşüklük gösterilmiştir. Hirata ve ark'ın (248) yaptığı çalışmada ağır BPD'li çocukların akciğer fonksiyonlarının 8-12 yaşında kötüleştiği ve FVC, FEV 1, FEF 50 ve FEF 75 değerlerinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır. Wang ve ark'ın (249) yaptığı bir kohort çalışmada ise BPD'li çocukların 9 yaşında solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde solunum fonksiyon testlerinde anlamlı azalma olduğu rapor edilmiştir.

EPICURE; çalışmasında BPD'li okul çağındaki (11 yaşında) çocuklarda solunum yolu belirtilerinin aynı yaştaki term doğmuş çocuklardakinden iki kat daha fazla bozulma olduğu solunum fonksiyon testleri ile gösterilmiştir (250).

Bizim BPD'li prematürelerin bozulmuş sağ ventrikül fonksiyonlarının akciğer parankim hasarlanması ile ilgisini araştırmayı hedefledik. Bu nedenle tüm olgulara solunum

fonksiyon testi yapıldı. Solunum fonksiyon parametrelerinden FVC, FEV1, PEF, PEF2575, FEV1/FVC değerlerine bakıldığında PEF2575 dışında diğer bulguların kontrol grubu ile farkının olmadığı saptandı. Solunum fonksiyonları patolojik olan BPD'li olgular değerlendirildiğinde cutt off değeri %80 alındığında ,%80 altı ve üstü değerler BPD olguların sağ ventrikül sistolik ve diyastolik parametreleri ile karşılaştırıldı. Sağ ventrikül diastolik fonksiyon bozukluğuna rağmen akciğer fonksiyon testleri ile istatistiksel ilişkisi olmadığı görüldü. Solunum fonksiyonlarından PEF2575 parametresi ile sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu ifade eden VK'ın anlamlı olduğu saptandı. Bu durum küçük hava yollarının sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyona ikincil olabileceği düşünüldü.



## 6.SONUÇLAR

- 1) Bronkopulmoner Displazi grubunda 24-30 GH'da küçük 30 olgu (%60) kontrol prematüre grubuna 28-34 GH 'da 20 olgu (%40) vardı. BPD grubunun gebelik haftası kontrol gruplarına göre belirgin düşük saptandı. ( $P<0.001$ )
- 2) Cinsiyet dağılımı sırasıyla BPD grubunda 17 erkek ,13 kız, kontrol grubunda 11 erkek ve 9 kız olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 3) BPD grubu güncel boy ve kilo ortalamaları, kontrol prematüre grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı
- 4) Yaş ortalaması  $7,4 \pm 1,4$  olan olguların kardiyovasküler değerlendirilmesi aynı hekim tarafından yapıldı.
- 5) Çalışmamızda tüm grupların kan basıncı değerleri normal persantiller arasında saptandı.
- 6) Kardiyolojik değerlendirmede M-Mode, PW Doku Doppler yöntemleriyle Ekokardiyografi k inceleme yapıldı.
- 7) Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde; sırasıyla sağ ve sol ventrikül ile interventriküler septumun diyastolik ve sistolik çapları, sol atriyum, aort kökü çaplarıç, pulmoner arter diyastolik öne akımı, sağ ve sol ventrikül ile interventriküler septumun sistolik ve diyastolik fonksiyonları ölçülerek kaydedildi.
- 8) BPD'li olguların asemptomatik oldukları dönemde bakılan sağ ventrikül E/A oranı ve pulmoner arter geç diyastol öne akım hızı değerlendirildi. Bu parametrelerin BPD'li hastalarda sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterecek erken bir belirteç olduğu öngörüldü.
- 9) BPD'li olgularda bakılan zorlu vital kapasite (FVC) zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atım volümü (FEV1) ve zorlu ekspirasyonun ilk ve son ¼ 'lük kısımları arasında kalan akım hızı değerlerin (PEF2575) düşüklüğü saptandı. Patolojik düzeyde olmayan bu düşüklüğün kardiyolojik değerlendirilme ile beraber taramada kullanılması öngörüldü. PEF2575 değerinin sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda erken dönemde bozuk çıkabileceği düşünüldü.
- 10) BDP'li olgularda bakılan 24 saatlik holter ekg parametrelerinde maxQT ve maxQTc değerlerinin sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu erken gösterebilecek bir belirteç olduğu görüldü.

11) Sonuç olarak Bronkopulmoner Displazi; düşük gebelik haftası ve ağırlığı ile ilişkili olarak, immatür akciğerin, intrauterin başlayan ve postnatal RDS, barotravma, volutravma, oksitravma ve postnatal enfeksiyonlar gibi normal parankimal ve vasküler gelişimi olumsuz etkileyecek faktörler nedeni ile olan kronik hasarlanmadır. Kronik seyri nedeni ile neonatal dönem dışında da önemli bir morbiditedir. Bu nedenle asemptomatik olan BPD'li premaüre doğan çocukların okul çağında kardiyak ve solunum fonksiyonları açısından taramaları gerekmektedir.



## 7.ÖZET

### Amaç:

Orta ve ağır bronkopulmoner Displazili prematürelerin okul çağındaki kardiyak ve pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesi

### Gereç ve Yöntem:

Bronkopulmoner Displazi (BPD) tanısı ile izlenen < 32 gebelik haftası GH ve 1500 gramın altında doğan prematürelerle, benzer gebelik haftası ve doğum ağırlığında olan ancak BPD tanımlanmayan prematüre çocuklar ortalama 7,8 yaş dağılımında karşılaştırıldı. Olguların neonatal dönem sorunları ve izlem sırasındaki sorunları hazırlanan forma kaydedildi. Fizik inceleme ve kardiyovasküler sistemin ayrıntılı muayenesi yanında Ekokardiyografik olarak kalp boşlukları, ventrikül duvarları, damar yapıları değerlendirildi. Kardiyolojik değerlendirmede M-Mode, PW Doku Doppler yöntemleriyle ekokardiyografik inceleme yapıldı. M-Mode ile incelemede; sağ ve sol ventrikül ile interventriküler septumun diyastolik ve sistolik çapları, sol atriyum ve aort kökü boyutları, PW doku doppler ile incelemede; pulmoner arter diyastolik öne akımı, sağ, sol ventrikül ve interventriküler septumun sistolik ve diyastolik fonksiyonları ölçülerek kaydedildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, etnisite) girilerek solunum fonksiyon testleri yorumlandı. 24 saatlik Holter EKG ile kalp hızı değişimleri ve ritim değerlendirildi.

### Bulgular:

Bronkopulmoner Displazi grubunda 32 GH'dan küçük 30 olgu (%60) kontrol prematüre grubuna 28-34 GH 'da 20 olgu (40) vardı. BPD grubunun gebelik haftası kontrol gruplarına göre belirgin düşük saptandı. ( $P<0.001$ ) Cinsiyet dağılımı sırasıyla BPD grubunda 17 erkek ,13 kız, kontrol grubunda 11 erkek ve 9 kız olgu vardı. Grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı. BPD grubu güncel boy ve kilo ortalamaları, kontrol prematüre grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda grupların kan basıncı değerleri normal persantiller arasında saptandı. Kardiyolojik değerlendirmede M-Mode, PW Doku Doppler yöntemleriyle değerlendirildi. M-Mode ile bakılan BPD'li çocuklarla kontrol grup karşılaştırıldığında İVSD (İnterventriküler septumun diyastolik çapı) anlamlı düşük saptandı (.  $P=0.027$ ) Bakılan diğer parametre ortalamaları açısından (İVSD, LVDd, LVDs, LVPWd, LPWs) istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sol

ventrikül sistolik fonksiyonlarında (EF, KF) anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışma grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sol atrium ve aort çapları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Doku Doppler ile bakılan BPD'li olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında pulmoner arter diyastolik ön akımı hızları ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu.( $p<0.001$ ) Pulmoner arter diyastolik öne akım hız ortalamaları ROC eğrisi kullanılarak cutt off değeri oluşturuldu( $p<0.001$ ).BPD'li çocuklar ile kontrol grubu sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında deselerasyon zamanı (DECt), basınç yarılanma zamanı (PHT) ve sol ventrikülün atriyum kasılmasına bağlı geç doluşu (A) arasında anlamlı farklılık saptandı.( $p=0.032$ ,  $p=0.007$ ,  $p=0.045$ ) BPD'li çocuklar ile kontrol grubu sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında sağ ventrikülün atriyum kasılmasına bağlı geç doluşu (A), sağ ventrikülün erken hızlı doluşu ile atriyum kasılmasına bağlı geç doluşu oranı ( E/A ), izovolümetrik kontraksiyon velositesi( VK ) ve deselerasyon zamanı (DECt) ortalamaları istatistiksel farklı bulundu.( $p=0.019$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.002$   $p=0.021$ ) Bakılan sağ ventrikülün erken hızlı doluşu ile atriyum kasılmasına bağlı geç doluşu oranı (E/A) ROC eğrisi kullanılarak cutt off değeri oluşturuldu( $P=0.005$ ). BPD'li çocuklar ile kontrol grubu interventriküler septum sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında atriyum kasılmasına bağlı geç doluşu (A), izovolümetrik kontraksiyon velositesi (VK), deselerasyon zamanı (DECt) ve basınç yarılanma zamanı (PHT) ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı.( $p=0.030$ ,  $p=0.004$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ) Olguların 24 saatlik holter ekg'leri değerlendirildiğinde BPD'li grup ile kontrol grup maximum QTC ve maximum QT değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. ( $P=0.019$ ,  $P=0.001$ ) Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Olguların solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde BPD'li grup ile kontrol grup arasında zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atım volümü (FEV1) ve zorlu ekspirasyonun ilk ve son ¼ 'lük kısımları arasında kalan akım hızı değerlerin (PEF2575) anlamlı farklılık saptandı. ( $p=0.010$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.031$  ) Solunum fonksiyon testi patolojik olan BDP'li olgular ile patolojik olmayan BPD'li olgular grup kardiyak açıdan karşılaştırıldığında PEF2575 değeri ile sağ ventrikülün kontraksiyon velositesi (VK) anlamlı bulundu.( $p=0.002$ )

### **Sonuç:**

Bronkopulmoner displazili olgularda sağ ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu tanımlanması önemlidir. Bu araştırmada doku doppler metodu ile değerlendirilen E/A oranında azalma ve pulmoner arter geç diyastol öne akım hızının artması asemptomatik BPD’li olgularda önemli bir kardiyak belirteçtir. Bu nedenle BPD’li çocukların okul çağında bu kardiyak belirteçler kullanılarak solunum foksiyon testi ile birlikte taranması önemlidir.



## 8.KAYNAKLAR

1. Sultan Kavuncuoğlu Prematürelerde uzun süreli izlem.Pediatrinin Esasları Türk Pediatric Kurumu Prof.Dr.Emin Ünüvar 1.baskı İstanbul tıp kitap evleri 2016; 7:273-293
2. Stoll, Barbara J. A-CI. Prematurity and Intrauterin Groowth Retardation. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. SBF, editor. Nelson Textbook of Pediatrics, 19.th Ed. 2011: 552–63.
3. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. Seminars in Perinatology. 2001;25(4):223–35.
4. Horbar JD, Wright EC OL. Decreasing Mortality Associated with the Introduction of Surfactant Therapy: an Observational Study of Neonates Weighing 601- 1300 grams at Birth. Pediatrics. 1993;92:191–6.
5. 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 of systematic reviews Online. 2009;3(3)
6. Sauer JJ et al: New standards for neutral thermal enviroment of healty very low birth weight infants iv week one of life Arch Dis Child 1984;59:18
7. Baumgrant S: Iatrogenic hypertermia and hypotermia in neonate. Clin Perinatol 2008;35:183.
8. L. GT. Apnea and Periodic Breathing. In: Neonatology. USA: Mc Graw Hill; 2009:411–5.
9. Miller MJ et al: Respiratory control and apnea of prematurity. In Martin RJ et al: Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of Fetus and İnfant,8th ed.Philadelphia, PA:Elsevier Mosby,2006:1135-41.
10. Mehmet Güleçyüz Ömer Benian Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama. Türkiye Klinikleri. 2004;2(Pediatric):387–95.
11. Gomella TL, Cunningham MD,Eyal FG Neonatology,6th ed Lange 2009:477-83
12. Fanafoff AA,Martin RJ:Neonatal-Perinatal Medicine :Disease of Fetus and İnfant 6th ed.St.Louis,MO:Mosby,2002.

13. David G. Sweet Virgilio carnielli germ greisen european consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants » 2013 Update. *Neonatology* 2013; 103: 353-68.
14. Sweet Det al: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007;35:175.
15. the newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012.p. 633-46. Morrison S: Intracranial hemorrhage in the premature infant. In Fanoroff AA, Martin RJ *Neonatal-Perinatal Medicine: Disease of Fetus and Infant* 7th ed, St Louis, MO: Mosby 2002:655-56.
16. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG *Neonatology*, 6th ed Lange 2009:549-58.
17. Ment LR et al: Low dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994;93:543-50.
18. Caplan M: Neonatal necrotizing enterocolitis. In Martin RJ et al: *Neonatal- Perinatal Medicine*, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2005:1135-41.
19. Caplan MS, Jilling T: The pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Neo Reviews* 2001;2(5):103-9.
20. Pietz J et al: Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20 year experience. *Pediatrics* 2007;119:164-70.
21. Treichel M et al: Is there a correlation between venlafaxine therapy during pregnancy and a higher incidence of necrotizing enterocolitis? *World J Pediatr* 2009;5:65-67.
22. Berseth CL PD. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA GC, editor. *Avery's Disease of the newborn*. 8th ed. Elsevier Saunders; 2005:1123-33.
23. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics Of North America*. 1986;33(1):179-201.
24. American Academy of Pediatrics, Section on Ophthalmology: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;117:572-76.
25. Palmer EA et al: Incidence and early course of retinopathy of

- prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628.
26. Madan A GW. Disorders of the eye. In: Taeusch HW, Ballard RA GC, editor. *Avery's Disease of the newborn*. 8 th ed. Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders; 2005:1539–55.
  27. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG *Neonatology*, 6th ed Lange 2009:454-62.
  28. Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S PÖ. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1999;42:493–500.
  29. Saadet Arsan Prematüre retinopatisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri*. 2004;2:382–6.
  30. Chorn N et al: Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74.
  31. RI. C. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. In: Taeusch HW B, RA GC, editors. *Avery's Disease of the newborn*. 8 th ed. Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders; 2005: 816–26.
  32. Can G, İnce Z :Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri Nobel Tıp Kitapevi* 2002:326-42.
  33. Dağoğlu T, Yurdakök M, Erdem G: Neonatolojide Prematüre Ankara 2004:123- 29.
  34. Serı I: Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol* 2006 ;26:8-13.
  35. Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wiser WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(1 Suppl):85-89.
  36. Modi N: Management of fluid balance in very immature neonate. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal* 2004;89:108.
  37. Brooke OG, Lucas A. Metabolic bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1985; 60: 682-685.
  38. Aldemir E Y, Kavuncuoğlu S, Akkelle B, Karaatmaca B, özbek S. Erken doğmuş bebeklerde osteopeni sıklığı ve etiyolojik risk etmenlerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2009; 44(1): 18-22
  39. Abman SH, Mourani PM, Sontag M. Bronchopulmonary dysplasia; a genetic disease *Pediatrics* 2008;122:658-9

40. Silva Filho LV Neonatal chronic lung disease J Pediatr (Rio J). 1998 Jul-Aug;74(4):265-74.
41. Barrington KJ, Finer NN Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review. Clinics in Perinatology ,1998, 25(1):177-202.
42. Hazinski T. Bronchopulmonary dysplasia. Disorders of the respiratory tract in children Philadelphia. WB Saunders 1990:300-20.
43. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. The New England Journal of Medicine. 1967;276(7):357–68.
44. C Pusey VA, Macpherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of newborn infants. N Engl J Med. 1969 Mar 8;100(10):451-7.
45. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr. 1979 Nov;95(5 Pt 2):819-23.
46. 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.
47. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723-9.
48. Aldemir E Y, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Altuncu Emel, Çizmeci M Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin değerlendirilmesi Türk Ped Arflfl 2010; 45: 25-30
49. JA Lemons, CR Bauer, W Oh, SB Korones 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 - Am Acad Pediatrics:107:E 1.
50. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D, et al. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Journal of Clinical Investigation. 1983;72(2):656–66.

51. Banks-Randall Beverly A. BRA. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA GC, editor. Avery's Diseases of the Newborn 8th Ed. Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders; 2005: 723–36.
52. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH RT. Bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:99–110.
53. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics* 1999;103:759-65.
54. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):1-8.
55. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res*. 2000;1(2):109-15.
56. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS YB. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139:478–86.
57. La Mear NS, MacGilvray SS, Myers TF: Dexamethasone-induced myocardial hypertrophy in neonatal rats. *BiolNeonate*1997;72:175-180.
58. Grande JP. Role of transforming growth factor-beta in tissue injury and repair. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997 Jan;214(1):27-40.
59. Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease. *Chest*. 2004 Feb;125(2):754-65.
60. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, Gauldie J. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol*. 1998 Sep;153(3):825-32.
61. E Adcock KG, Martin J, Loggins J, Kruger TE, Baier RJ. Elevated platelet-derived growth factor-BB concentrations in premature neonates who develop chronic lung disease. *BMC Pediatr*. 2004 Jun 15;4:10.
62. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr*. 1996 Apr;128(4):464-9.

63. Lecart C, Cayabyab R, Buckley S, Morrison J, Kwong KY, Warburton D, Ramanathan R, Jones CA, Minoo P. Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation. *Biol Neonate*. 2000 May;77(4):217-23.
64. Jónsson B, Li YH, Noack G, Brauner A, Tullus K. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 2000 Nov;89(11):1375-80.
65. Danan C, Franco ML, Jarreau PH, Dassieu G, Chailley-Heu B, Bourbon J, Delacourt C. High concentrations of keratinocyte growth factor in airways of premature infants predicted absence of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 15;165(10):1384-7.
66. Lassus P, Heikkilä P, Andersson LC, von Boguslawski K, Andersson S. Lower concentration of pulmonary hepatocyte growth factor is associated with more severe lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2003 Aug;143(2):199-202.
67. Thébaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G, Archer SL. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*. 2005 Oct 18;112(16):2477-86.
68. Tsao PN, Wei SC, Chou HC, Su YN, Chen CY, Hsieh FJ, Hsieh WS. Vascular endothelial growth factor in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2005 May;39(5):461-5.
69. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD000501.
70. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999 Jun 24;340(25):1962-8.
71. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J*

- Pediatr. 2001 Oct;139(4):478-86.
72. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Seminars in neonatology* SN. 2003;8(1):39–49.
  73. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *The Journal of pediatrics*. 1979;95(5 Pt 2):819–23.
  74. Coalson JJ. Experimental models of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate*. 1997;71 Suppl 1:35-8.
  75. Chen Y, Martinez MA, Frank L. Prenatal dexamethasone administration to premature rats exposed to prolonged hyperoxia: a new rat model of pulmonary fibrosis (bronchopulmonary dysplasia). *J Pediatr*. 1997 Mar;130(3):409-16.
  76. Enrico Zecca, Patrizia Papacci, Luca Maggio, Francesca Gallini, Serena Elia, Gabriella De Rosa, and Costantino Romagnoli Cardiac Adverse Effects of Early Dexamethasone Treatment in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial *J Clin Pharmacol* 2001;41:1077-81.
  77. Maniscalco WM, Watkins RH, Roper JM, Staversky R, O'Reilly MA. Hyperoxic ventilated premature baboons have increased p53, oxidant DNA damage and decreased VEGF expression *Pediatr Res*. 2005 Sep;58(3):549-56.
  78. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Oct;11(5):354-62.
  79. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, Wood B, Edwards DK, Finkelstein J, Shapiro DL. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1981 Jun;98(6):949-56.
  80. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biol Neonate*. 2005;88(3):181-91.
  81. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia and oxidative stress: are we closer to an understanding of the pathogenesis of BPD? *Acta Paediatr*. 1997 Dec; 86(12):1277-82.
  82. Gerber CE, Bruchelt G, Stegmann H, Schweinsberg F, Speer CP. Presence of bleomycin-detectable free iron in the alveolar system of preterm infants. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 2;257(1):218-22.
  83. Kramer BW, Kramer S, Ikegami M, Jobe AH. Injury, inflammation, and

- remodeling in fetal sheep lung after intra-amniotic endotoxin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Aug;283(2):L452-9.
84. Koç Esin Yeni Bronkopulmoner Displazi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2004; 2(4):396–402.
  85. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics*. 2000 Jun;105(6):1194- 201.
  86. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol*. 1997 Oct;83(4):1307-17.
  87. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants *J Pediatr*. 2000 Apr;136(4):466-72.
  88. Durand M, Sardesai S, McEvoy C: Effects of early dexamethasone on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Pediatrics* 1995;95:584-590.
  89. LN Tremblay, AS Slutsky, D Dreyfuss Ventilator-induced lung injury: mechanisms and clinical correlates. 1998:391-451.
  90. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998 Nov;53(1):81-94.
  91. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1176-80.
  92. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 May;149(5):1327-34.
  93. Thome U, Götze-Speer B, Speer CP, Pohlandt F Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res*. 1998 Sep;44(3):330-7.

94. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):205-9.
95. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):29-38.
96. AS Jaarsma, MA Braaksma, WB Geven. Activation of the inflammatory reaction within minutes after birth in ventilated preterm lambs with neonatal respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*, 2004;86:1-5.
97. Kim BI, Lee HE, Choi CW, Jo HS, Choi EH, Koh YY, Choi JH. Increase in cord blood soluble E-selectin and tracheal aspirate neutrophils at birth and the development of new bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2004; 32(3): 282-7.
98. D'Alquen D, Kramer BW, Seidenspinner S, Marx A, Berg D, Groneck P, Speer CP. Activation of umbilical cord endothelial cells and fetal inflammatory response in preterm infants with chorioamnionitis and funisitis. *Pediatr Res*. 2005 Feb;57(2):263-9.
99. PL Ramsay, EOB Smith, S Hegemier, SE Welty. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-selectin and ICAM-1. *Pediatrics*, 1998;927-32.
100. Little S, Dean T, Bevin S, Hall M, Ashton M, Church M, Warner J, Shute J. Role of elevated plasma soluble ICAM-1 and bronchial lavage fluid IL-8 levels as markers of chronic lung disease in premature infants. *Thorax*. 1995 Oct;50(10):1073-9.
101. Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, MacDonald TT. Early production of macrophage inflammatory protein-1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res*. 1996 Sep;40(3):490-7.
102. Skelton L, Gill AB, Parsons JM. Cardiac effects of short course dexamethasone in preterm infants. *Arch Dis Child* 1998;78:F133-F137.
103. Evans N. Cardiovascular effects of dexamethasone in the preterm infant. *Arch Dis Child* 1994;70:F25-F30.
104. Clement A, Chadelat K, Sardet A, Grimfeld A, Tournier G. Alveolar macrophage status in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 1988 May;23(5):470-3.

105. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*. 1994 May;93(5):712-8.
106. Ogden BE, Murphy SA, Saunders GC, Pathak D, Johnson JD. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Nov;130(5):817-21.
107. Aaltonen R, Heikkinen T, Hakala K, Laine K, Alanen A. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta. *Obstet Gynecol*. 2005 Oct;106(4):802-7.
108. Li Y-H, Tullus K. Microbial infection and inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. *Microbes and infection Institut Pasteur*. 2002;4(7):723–32.
109. Schmidt B, Cao L, Mackensen-Haen S, Kendziorra H, Klingel K, Speer CP. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jul;185(1):173-7.
110. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Oct;177(4):825-30.
111. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jul; 179(1): 194-202.
112. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C; Developmental Epidemiology Network Investigators. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr*. 2002 Feb;140(2):171-6.
113. Jobe A. Glucocorticoids in perinatal medicine: misguided rockets? *J Pediatr*. 2000;137:1-3.
114. Sweet DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2002;3(2):140–6.

115. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(4):605–10.
116. Finer N, Craft A, Vaucher Y, Clark R, Sola A: Postnatal steroids: short-term gain, long-term pain? *J Pediatr* 2000;137:9-13.
117. Sosenko IRS BE. Bronchopulmonary dysplasia. In: Greenough A MA, editor. *Neonatal respiratory disorders*. London: Arnold; 2003. p. 399–422.
118. Bancalari E.H. WMC. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Martin R.J., Fanaroff A.A. WMC, editor. *Neonatal –Perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant* (8th ed). Elsevier Mosby; 2011: 1179–92.
119. Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes RS: A controlled trial of dexamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996;98:204-210.
120. Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(10 Spec No):1076–81.
121. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Seminar Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*. 2006;367(29 April):1421–31.
122. Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W: Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;97:818-821.
123. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1632-9.
124. Sung KH, Kim MH, Kim ER, Shim JW, Lee JJ, Im JW, et al. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia in Korea: multi-center study. *Korean J Perinatol* 2009;20:225-33.
125. Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002;87:F15-8.
126. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 2010;40:131-6.

127. Kim JH, Huh J, Kang IS, Lee SI, Lee HJ, Ahn KM. Analysis of clinical course and the prognosis of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: a single center study. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:243-52.
128. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007;120:1260-9.
129. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC, 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007;27:214-9.
130. Walther FJ, Bendes FJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 90: 899–904.
131. Fouron JC, LeGuennec JC, Villemont D, et al. Value of echocardiography in assessing outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980; 65: 529–35.
132. Goodman G, Perkin RM, Anas NG, Sperling DR, Hicks DA, Rowen M. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988;112:67-72.
133. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34: 1219-63.
134. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:204-11.
135. Mourani PM, Mullen M, Abman SH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Prog Pediatr Cardiol* 2009;27:43-8.
136. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW, Jr. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75:80-4.
137. Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1006-13.

138. Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, Hirth KP, Tuder RM, Voelkel NF, et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L600-7.
139. Gi Beom Kim, M.D. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia *Korean J Pediatr* 2010;53(6):688-693.
140. Puchalski MD, Lozier JS, Bradley DJ, Minich LL, Tani LY. Electrocardiography in the diagnosis of right ventricular hypertrophy in children. *Pediatrics* 2006;118:1052-5.
141. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Dopplerechocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662-8.
142. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, Abman SH. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics* 2008;121:317-25.
143. King ME, Braun H, Goldblatt A, Liberthson R, Weyman AE Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: a cross-sectional echocardiographic study. *Circulation* 1983;68:68-75.
144. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8.
145. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro- B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009;30:3-8.
146. Abman SH. Pulmonary hypertension in chronic lung disease of infancy. Pathogenesis, pathophysiology and treatment. In, *Chronic Lung Disease of Infancy*, Bland RD and Coalson JJ, eds. New York:Marcel Dekker, 2000: 619– 68.
147. Taghizadeh A, Reynolds EOR: Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 82:241,1976.
148. Normal pulmonary vascular resistance and left ventricular hypertrophy in young infants with bronchopulmonary dysplasia: an echocardiographic and pathologic study. Malnick G, Pickoff AS, Ferrer PL, Peyser J, Bancalari E, Gelband

- H.Pediatrics. 1980 Oct;66(4):589-96.
149. Kachel RG. Left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1978 Sep;74(3):286-90.
  150. Christianson LC, Shah A, Fisher VJ. Quantitative left ventricular cineangiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 1979 Mar;66(3):399-404.
  151. Gazes PC: Chronic cor pulmonale, in Hurst JW, Logue RB: The Heart. New York, Mc Grow Hill, Inc, 1970:1152-3.
  152. Apkon M, Nehgme RA, Lister G. Cardiovascular abnormalities in bronchopulmonary dysplasia. In Chronic lung disease of Infancy, Bland RD and Coalson JJ, eds. New York: Marcel Dekker, 2000:321-56.
  154. Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. The American review of respiratory disease, 1974
  155. Bancalari E: Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. Eur J Pediatr 1998;157(Suppl. 1):S31-S37.
  156. Bhuta T, Ohlsson A: Systematic review and meta-analysis of early postnatal dexamethasone for prevention of chronic lung disease. Arch Dis Child 1998;79:F26-F33.
  157. Halliday HL: Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review), in: The Cochrane Library. Issue 4. Oxford: Update Software, 1999.
  158. Israel BA, Sherman FS, Guthrie RD: Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for chronic lung disease in preterm infants. Am J Perinatol 1993;10:307-310.
  159. Brand PL, Van Lingen RA, Brus F, Talsma MD, Elzenga NJ: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy as a side effect of dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. Acta Pediatr 1993;82:614-617.
  160. Ohning BL, Fyfe DA, Riedel PA: Reversible obstructive hypertrophic cardiomyopathy after dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. Am Heart J 1993;125:253-256.
  161. Werner JC, Sicard RE, Hansen TWR, Solomon E, Cowett RM, Oh W: Hypertrophic

- cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992;120:286-291.
162. Haney I, Lachance C, Fouron JC, Van Doesburg NH: Reversible steroid-induced hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular outflow tract obstruction in two newborns. *Am J Perinatol* 1995;12:271-274.
  163. Zecca E, Romagnoli C, Vento G: Early dexamethasone therapy in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996;98:799-800.
  164. Zimmerman JJ: Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1995;22:429-456.
  165. Contreras M, Hariharan N, Lewandoski JR, Ciesielski W, Kosciuk R, Zimmerman JJ: Bronchoalveolar oxyradical inflammatory elements herald bronchopulmonary dysplasia. *Crit Care Med* 1996;24:29-37.
  166. Vento G, Romagnoli C, Zecca E, Matassa GP, Tortorolo L, De Carolis MP, et al: Increased levels of soluble Intracellular adhesion molecule-1, neutrophils and elastase in the lung of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Prenat Neonat Med* 1997;2:348-355.
  167. Groneck P, Speer CP: Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1995;73:F1-F3.
  168. Yoder MC, Chua R, Tepper R: Effect of dexamethasone on pulmonary inflammation and pulmonary function of ventilator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1044-1048.
  169. Groneck P, Reuss D, Gotze-Speer B, Speer CP: Effects of dexamethasone on chemotactic activity and inflammatory mediators in tracheobronchial aspirates of preterm infants at risk for chronic lung disease. *J Pediatr* 1993;122:938-944.
  170. Freigenbaum H. *Echocardiography*. 5th Ed., Philadelphia, Lee-Febriger Co. 1994; 1-54
  171. Sanders SP. *Echocardiography*. In: Fyler DC (Ed.) *Pediatric Cardiology* Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc. 1992; 159-186
  172. Silverman NH. Quantitative methods to enhance morphological information using M-Mode, Doppler and Cross-sectional ultrasound. In: Silverman NH (Ed) *Pediatric Echocardiography*, Baltimore, London: Williams-Wilkins CO. 1993; 197-215

173. Colan SD. Assessment of ventricular and myocardial performance. In: Fyler DC (Ed) Pediatric Oncology, Nadas Philadelphia, Hanley and Belfus Inc. 1992; 225-268
174. Teicholz LE, Kreulen T, Hermen MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. Am J Cardiol 1976; 37: 7-12
175. Allen HD, Driscoll JD, Shaddy RE, Feltes TF. Moss and Adams' Heart Disease in Infants Children and Adolescents. Lipincott Williams and Wilkins 2013; 177.
176. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiology features, May Clin Proc 1989; 64: 71- 81
177. Danel JP. The basis of ventricular function. Cardiol Yuung 1999; 9: 210-223.
178. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. Arch Intern Med 1988; 148: 99-109
179. Granadier E, Lima CD, Allen HD, Sahn DJ, Barron JW, Valdes-Cruz LM, Goldberg SJ. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. J Am Coll Cardiol 1984; 4(2): 343-350
180. Quinonos MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda NC (Ed) Doppler Echocardiography (2.Ed) Philadelphia, London, Lea- Febiger Co. 1993; 197-215
181. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al. Prolongation of Isovolumetric Relaxation Time as Assessed by Doppler Echocardiography Predicts Doxorubicin Induced Systolic Dysfunction in Humans. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 62-69
182. Alexander M, Dainiak N, Berger HJ, et al. Serial Assessment of Doxorubicin Cardiotoxicity with Quantative Radionuclide Angiocardiography. N Engl J Med 1979; 300: 278-283
183. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. Kardiyoloji Derlemeleri/Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Arset Matbaacılık San. Ve Tic. AS 2000; 31-51.
184. Küçüköğlü SM, Ökçün B. Diyastolik kalp yetersizliği. Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V. Klinik kardiyoloji Ankara, MN medikal & Nobel Ltd, 2004; 333-346

185. Pai RG, Gill KS, Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Feb; 11(2): 105- 11.
186. Pai RG, Gill KS, Amplitudes, durations and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998; 11:112-8.
187. Isaaz K, Romerol LMD, Lee E, Schiller NB. Quantification of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993; 6: 166-76.
188. Dağdeviren B. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde yeni ekokardiyografik yöntemler. Tezel T. Ed. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. İstanbul A Ajans Ltd. Şti. 2000; 53-68.
189. Oki T, Tabata T, Mishiro Y, et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 May; 12(5): 308-13.
190. Oki T, Tabata T, Mishiro Y, et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 May; 12(5): 308-13.
191. Tekten T, Onbasili A, Ceyhan C, Unal S, Discigil B. Novel Approach to Measure Myocardial performance index: Pulsed-Wave Tissue Doppler Echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20(6): 503-10.
192. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fiber architecture in man. *Br Heart J.* 1981 Mar; 45(3): 248-63.
193. Grand PR. Special Article, notes on the muscular architecture of the left ventricle. *Circulation*; 1965; 32: 301-305.
194. Henein MY, Gibson DG. Editorial, normal long axis function. *Heart* 1999; 81: 111-113.
195. Galiuto L, Igone G, De Maria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14.

196. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zogbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527- 33.
197. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imaging*. 2007 June; 25(6): 1147-51 WHO/March of Dimes, 2006 (Report of a joint meeting, 5-15 May).
198. Mese T, Doğumsal Kalp Hastalıklarında Operasyon Sonrası Dönemde Holter Monitörizasyon ve Kalp Hızı Değişimi (Zaman Parametreleri) Mese T, Saylam GS, Ünal N, Hüdaoglu S, Akçoral A. *T Klin Kardioloji* 2003, 16:401-406
199. Ori Z, Singer DH. Changes in Heart Rate Variability associated with sudden cardiac death In: *Heart Rate Variability* Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY Futura Publishing Company, 1995: 429-49.
200. Vybiral T, Glaeser DH. Changes of Heart rate variability preceding ventricular arrhythmias. In: *Heart Rate Variability* Malik M, Camm AJ(eds), Armonk, NY Futura Publishing Company. 1995, 421-8.
201. Buckingham TA, Thessen CC, Stevans LL, Red RM, Kennedy HL. Effect of conduction defects on the signal-averaged electrocardiographic determination of late potentials. *Am J Cardiol* 1988; 61:1265-71.
202. Breithardt G, Cain ME, El-Sherif N, Flowers N, Hombach V, Janse M, Simson MB, Steinbeck G. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution or signal-averaged electrocardiography. *Europ Heart J* 1991; 12:473- 80.
203. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Kubo M, Akita H, Kurodo Y. Age-related criteria for signal-averaged electrocardiographic late potentials in children. *Ped Cardiol* 1994; 15:107-11.
204. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996; 13:1043-64.
205. Glaeser DH, Vybrial T. Changes of heart rate variability preceding ventricular arrhythmias. In: *Heart Rate Variability*. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY. Futura Publishing Company, 1995: 21-428.
206. Joffe H, Georgakopoulos D, Celermajer DS, Sullivan ID, Deanfield JE. Late

- ventricular arrhythmia is rare after early repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1146-50.
207. Lindsay BD, Markham J, Schechtman KB, Ambos HD, Cain ME. Identification of patients with sustained ventricular tachycardia by frequency analysis of signal-averaged electrocardiograms despite the presence of bundle branch block. *Circulation* 1988; 1:122-30.
208. Zimmermann M, Friedli B, Adamec R, Oberhansli I. Ventricular late potentials and induced ventricular arrhythmias after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Am J of Cardiol* 1987; 59:873-8.
209. Horowitz LN, Vetter VL, Harken AH, Josephson M. Electrophysiologic characteristics of sustained ventricular tachycardia occurring after repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 1980; 46:446-52.
210. Odemuyiwa O. The relationship between ventricular function and heart rate variability. In *Heart Rate Variability*. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY, Futura Publishing Company, 1995: 241-4.
211. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time-domain measurements of heart rate variability. In *Heart Rate Variability*. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY, Futura Publishing Company, 1995: 33-45
212. Massin M, VonBernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Ped Cardiol* 1997; 18:297-302.
213. Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, et al. Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J* 2001; 141: 428-34.
214. Grisaru D, Rachmilewitz EA, Mosseri M, et al. Cardiopulmonary assessment in beta-thalassemia major. *Chest* 1990; 98: 1138-42.
215. Du ZD, Roguin N, Milgram E, Saab K, Koren A. Pulmonary hypertension in patients with thalassemia major. *Am Heart J* 1997; 134: 532-7.
216. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassemia major. *Eur Heart J* 2002; 23: 147-56.
217. Grenaid E, Lima CD, Allen HD, Sahn DJ, Barron JW, Valdes-Cruz LM,

- Goldberg SJ. Normal intracardiac and great vessel Doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(2) 343-350.
218. Eroğlu GA, Sarioğlu A, Sarioğlu T. Right ventricular diastolic function after repair of Tetralogy of Fallot: its relationship to the insertion of a transannular patch. *Cardiol Young* 1999;9:384.
219. Appleton CP, Hattle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive physiology by Doppler echocardiography. *J. Am Coll Cardiol* 1988; 11:757-768.
220. Zoghbi WA, Habib GB, Quinones MA. Doppler assesment of right ventricular filling in a normal population : Comparison with left ventricular filling Dynamics. *Circulation* 1990; 82:1316-1324.
221. Wolfson PM, Basta LL; Snodoras RP, Kioschos JM. Diastolic blood flow into the pulmonary artery in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1974; 33:685-688.
222. Weyman AE, Dillion JC, Feigenbaum H; Chans S. Premature pulmonic valve opening following sinus of valsalva aneurysm rupture into the right atrium . *Circulation* 1975; 51:556-560.
223. Wann LS, Weyman AE, Dillion JC, Feigenbaum H. Premature pulmonary valve opening. *Circulation* 1977; 55(1): 128-133.
224. Flanagan WH, Shah PM. Echocardiographic corelate of presystolic pulmonary ejection sound in congenital valvular pulmonic stenosis. *Am Heart J* 1977; 94(5):633-636.
225. Doyle T, Troup PJ, Wann LS. Mid-diastolic opening of the pulmonary valve after right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:366-368.
226. Ksanuki A, Tei C, Otsuji Y, Natsugoe K, Kawazoe Y, Arima S, Tanaka S. Doppler echocardiographic documentation of diastolic pulmonary artery forward flow. *Am J Cardiol* 1987;59:711-713.
227. Pouler H, Goenen M, Javmin PM, Vliers AC, Chariler DD, Tremouroux J. Cardiac function early after repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70(1):24-34.
228. Buchorn R, Geesmann M, Bursch J. Electrocardiographic signs of autonomic imbalance in infants with congenital heart defects. *Z Kardiol* 2001; 90:184-90.
229. Buchorn R, Hulpke-Wette M, Nothroff J, Paul T. Heart rate variability in infants

- with heart failure due to congenital heart disease: reversal of depressed heart rate variability by propranolol. *Med Sci Monit* 2002; 8;661-6.
230. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 1):769-74
  231. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 331-337.
  232. Hilman BC, Allen JL. Clinical applications of pulmonary function testing in children and adolescents. In: Hilman BC ed. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1993; 98-107.
  233. Bartu-Saryal S. Solunum mekanigi. Yıldırım N(ed). *Akciger Fonksiyon Testleri: Fizyolojiden klinik uygulamaya*. Istanbul; Turgut Yayıncılık ve Ticaret AS. 2004; 4-24.
  234. Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr* 2012; 2012:598606.
  235. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner Displazide Risk Faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008; 6: 66-71.
  236. Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. *Chest* 1991;99: 715-23.  
[CrossRef]
  237. Myung K. Park. Manifestations of cardiac problems in newborns.  
In *Pediatric Cardiology*. Myung K. Park. St. Louis, Missouri: Mosby; 2002.p.372-99.
  238. Doyle LW, Anderson PJ. Pulmonary and neurological follow-up of extremely preterm infants. *Neonatology* 2010; 97(4): 388-394. 3. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: long term follow up. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 Suppl 1: S189-91.
  239. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: long term follow up. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 Suppl 1: S189-91.
  240. Korhonen P, Hyödynmaa E, Lautamatti V, Livainen T, Tammela O. Cardiovascular findings in very low birthweight schoolchildren with and without bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2005; 81: 497-505.
  241. Simpson SJ, Logie KM, O'Dea CA, Banton GL, Murray C, Wilson AC, Yastik JJ, Hall GL. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very

- preterm birth. *Thorax*. 2017 Jan 24;6-9
242. Gonçalves C, Wandalsen G, Lanza F, Goulart AL, Solé D, Dos Santos A. Asthma, allergic disease, symptoms and lung function after preterm birth the echoes of 6-14 years. *Allergol Immunopathol (Madr)* . 2016 Kasım - Aralık; 44 (6): 489-496. Doi: 10.1016 / j. aller.2016.04.008.
  243. Ronkainen e 1, Dunder T 2, Kaukola T 3, Marttila R 3, Hallman M 4. Lower lung function in very preterm intrauterine growth retardation prediction of school-age children. *Arch Dis Child Fetal Newborn Ed*. 2016 Eylül; 101 (5): F412-7. Doi: 10.1136 / archdischild-2015-308922. Epub 2016 22 Ocak.
  244. Mello RR 1, Silva KS 1, Kosta AM 2, Ramos JR 2. Lung mechanics of very low birth weight preterm infants with and without preterm delivery Longitudinal evaluation bronchopulmonary dysplasia Sao Paulo Med J. 2015 Eylül-Ekim, 133 (5): 401-7. Doi: 10.1590 / 1516-3180.2014.00101812. Epub 2015 9 Ekim.
  245. Kathegesu E 1, BEUCHER J 1, Daniel V 2, Guillot S 3 , Lefevre S 1 , DENEUVILLE E 1, Pladys P 4. Respiratory outcome of bronchopulmonary dysplasia in school-age children *Arch Pediatr*. 2016 Nis; 23 (4): 325-32. Doi: 10.1016 / j. arcped.2015.12.013. Epub 2016, 2 Şubat.
  246. Fawke J Lum S Kirkby J, et al. Extreme respiratory function and respiratory symptoms in preterm born children in 11 years *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (2): 237-245.
  247. Lum S, Kirkby J, Gal L, Marlow N, Hennessy E Stoklar J. Implications for respiratory health at age 11 after extremely preterm *Eur Respir J*. 2011; 37 (5): 1199-1207.
  248. Hirata K 1, Nishihara M 1, Kimura t 1 , Shiraishi J 1 , Hirano S 1 , Kitajima IH 1 , Fujimura M 1. Longitudinal impairment of lung function in school-age children with Extremely low birth weights *Pediatr Pulmonol*. 2017, Oca 26, doi: 10.1002
  249. Wang, H, St Julien KR, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, Krasnow MA, Quaintance CC, Oehlert JW, Jelliffe-Pawlowski LL A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. (GWAS). *Pediatrics*. 2013; 132: 290-297.
  250. Fakhoury KF, Saticılar C Smith EO, Rama JA, Fan LL Serial measurements of lung function in a group of young children with bronchopulmonary dysplasia *Pediatrics*. 2010; 125: e1441-e1447. [ PubMed]

251. Mourani PM Sontag MK Younoszai A, ve ark Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants at risk for early pulmonary vascular disease. American Journal of respiratory and Critical Care medicine 2015 1 Ocak; 191 (1): 87-95
252. Mourani PM Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, Abman SH In children with chronic Lung disease, pulmonary vascular disease, clinical use of echocardiography in the Diagnosis and management of Pediatri. 2008 Şubat; 121 (2): 317-325
253. Tepesi KD, Lim DS, Everett AD, Ivy DD, Moore JD. In the catheterization laboratory pediatric pulmonary hypertension: evaluation of current information from the magic registry. Catheterization and cardiovascular interventions: Official Journal of the Society for cardiac angiography and interventions 2010 Kasım 15; 76 (6): 865-873
254. Duncan BW, Mee RB. Management of the failing systemic right ventricle. Semin Thorac Cardiovasc Surg.2005;17;160-9.
255. Mese T, Timur MESE\*, Gül SAĞIN SAYLAM\*\*, Nurettin ÜNAL\*\*\*, Suphi HÜDAOĞLU\*\*\*\*, Adnan AKÇORAL\*\*T Doğumsal Kalp Hastalıklarında Operasyon Sonrası Dönemde Holter Monitörizasyon ve Kalp Hızı Değişimi (Zaman Parametreleri) Klin Kardiyoloji 2003, 16:401-406
256. Massin M, VonBernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. Ped Cardiol 1997; 18:297-302.
257. Fukushima J, Shimomura K, Harada T, Fukazawa M, Ueda K, Tokunaga K. Incidence and severity of ventricular arrhythmia in patients after repair of tetralogy of Fallot.Jpn Heart J 1988; 29:795-800.
258. Odemuyiwa O. The relationship between ventricular function and heart rate variability. In Heart Rate Variability. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY, Futura Publishing Company, 1995: 241-4.
259. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time-domain measurements of heart rate variability. In Heart Rate Variability. Malik M, Camm AJ, eds. Armonk NY, Futura Publishing Company, 1995: 33-45
260. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VJ, Igel G. Effect of age on longterm heart rate variability. Cardiovasc Research 1997; 35:35-42
261. Buchorn R, Geesmann M, Bursch J. Electrocardiographic signs of autonomic imbalance in infants with congenital heart defects. Z Kardiol 2001; 90:184-90
262. Nolan J, Batin PO, Andrews R, et al: Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of United Kingdom heart failure evaluation and assesment of risk trial (UK-HEART). Eur HeartJ 1999;20: 1335-41.

263. Szabo BM, van Veldhuisen DJ, van der Vcer N, et al: Prognostic value heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:978-80
264. Ponikowski P, Anker SO, Chua TP, et al: Depressed heart rate variability an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79: 1645-50
265. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn CN: The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-7
266. Takakura M, Harada T, Fukuno H, et al. Echocardiographic Detection of Occult Cor Pulmonale During Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Echocardiography* 1999;16:127-134
267. JD Kennedy lung function outcome in children of premature birth *J. paediatr. Child Health* (1999) 35,516-521
268. Northway Jr, William H., et al. "Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia." *New England Journal of Medicine* 323.26 (1990): 1793-1799.

