



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PULMONER KANAMA, BRONKOPULMONER
DİSPLAZİ GELİŞİMİ VE OKSİJEN İHTİYACI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Aydın BOZKAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ
2020



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PULMONER KANAMA, BRONKOPULMONER
DİSPLAZİ GELİŞİMİ VE OKSİJEN İHTİYACI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Aydın BOZKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ
2020

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr.Aydın BOZKAYA tarafından hazırlanan "Prematüre Bebeklerde Pulmoner Kanama, Bronkopulmoner Displazi Gelişimi Ve Oksijen İhtiyacı Arasındaki İlişki" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

(imza)
Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN

Danışman Dr. Sadık YURTTUTAN
Dipl. No: 117995
Uzmanlık No: 80082 Yandal No: 10512
K.S.Ü. Tıp Fakültesi Yeni Doğan Uzman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 13/12/2019... tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı	Anabilim Dalı	İmza
Başkan Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN Dipl. No: 117995 Uzmanlık No: 80082 Yandal No: 10512 K.S.Ü. Tıp Fakültesi Yeni Doğan Uzman
Üye Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv.	Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hast. Uzm. B.D. Dip. No: 76791
Üye Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İnönü Üniversitesi	Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR Dip. No: 76712 Çocuk Sağlığı ve Hast. Uzmanı Çocuk Neonatoloji Uzmanı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih : 13/12/2019

Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
Dekan V.

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında en büyük payı olan ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana bilimsel araştırmayı sevdiren, yenidoğanda çalıştığım süre boyunca her vizitte kendisinden çok şey öğrendiğim, beni her konuda cesaretlendirip, desteğini benden esirgemeyen, değerli danışman hocam Doç. Dr. Sadık Yurttutan'a bütün içtenliğimle saygılarımı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

İhtisasım boyunca katkı ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Can Acıpayam'a ve diğer tüm saygıdeğer hocalarıma,

Ayrıca tezimin istatistiksel analizinde benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Adem Doğaner'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığım tüm hekim, hemşire, personel ve tıbbi sekreter arkadaşlarıma,

Hayallerime kavuşmamda yol gösteren ve her düştüğümde ayağa kalkmayı öğreten uzman olduğumu görmeyi çok isteyen ve şuan yoğun bakımda olup durumu ağır olan babama, kokusuna doyamadığım anneme, benim için her daim özel bir yeri olan can ablam Filiz Bozkaya'ya, dualarını eksiltmeyen ve destekleyen ablalarıma ve abilerime,

Varlığıyla hayatıma renk katan, beni bu dünyadan kendi dünyasına çeken, her konuda beni destekleyen, her daim pozitif olmayı hissettiren, bitmek bilmeyen mesai ve nöbetlerden sonra yolumu hasretle gözleyen, diğer yarım, yol arkadaşım, cancağzım biricik eşim Gülben Bozkaya'ya,

Gülüşi ile bana dünyaları veren, kokusuyla ve sesiyle hayat veren, gözlerine bakınca güzel ve umutlu yarınlarının varlığını müjdeleyen canım oğlum Mustafa Mirhan'ınma,

Teşekkür etmekten onur ve mutluluk duyarım.

Dr.Aydın BOZKAYA

Mart, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürite.....	3
2.1.1 Prematürite Tanımı ve İnsidansı	3
2.1.2. Prematür Doğumun Olası Nedenleri	4
2.1.3. Prematür Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri	5
2.1.4. Prematür Bebeklerin Genel Sorunları.....	5
2.2. Pulmoner Kanama	6
2.2.1 Pulmoner Kanamanın Tanımı ve İnsidansı.....	6
2.2.2. Pulmoner Kanamanın Patogenezi ve Risk Faktörleri	7
2.2.2.1. Pulmoner kanamanın patogenezi	7
2.2.2.2. Pulmoner kanamanın risk faktörleri	7
2.2.3. Pulmoner Kanamanın Tedavisi.....	8
2.3. Bronkopulmoner Displazi.....	9
2.3.1. Bronkopulmoner Displazi Tanımı ve İnsidansı	9
2.3.2. Bronkopulmoner Displazi Patogenez ve Patofizyolojik Özellikleri.....	12
2.3.3. Bronkopulmoner Displazi risk faktörleri.....	13
2.3.3. Bronkopulmoner Displaziden Korunma ve Tedavi	17
2.3.3.1. Doğum öncesi dönem	17

2.3.3.2. Doğum odasında yaklaşım.....	18
2.3.3.2. Doğum sonrası yaklaşım.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Tanımlamalar.....	23
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8.EKLER DİZİNİ.....	62
EKLER.....	63
9. ÖZGEÇMİŞ.....	65

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PULMONER KANAMA,
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞİMİ VE OKSİJEN İHTİYACI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr.Aydın BOZKAYA

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

MART-2020

ÖZET

Pulmoner kanama, yenidoğan bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite ile gidebilen; hastanın solunumunun hızla kötüleşmesi ile klinikte giderek bozulma ve anormal göğüs radyografik bulgularını kapsayan akut gözlenen ciddi bir klinik tablodur. Pulmoner kanamaya; sepsis, mekanik ventilasyon, patent duktus arteriyozus (PDA), konjenital kalp hastalığı, yenidoğanın hemorajik hastalığı, trombositopeni, sürfaktan kullanımı gibi çeşitli risk faktörleri neden olmaktadır. Hastaya semptomatik ve altta yatan nedene yönelik tedavi verilir.

Prematürlerde respiratuar problemler, izlemlerinde önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bronkopulmoner displazi (BPD) prematürelilik ile ilişkili en önemli kronik pulmoner morbidite ve mortalite nedenlerinden bir tanesidir. Bu çalışmada prematür doğan bebeklerde pulmoner kanama öyküsü ile respiratuar problemler arasındaki olası ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmaya, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2014 ile Ocak 2018 tarihleri arasında 25-32 hafta arasında doğmuş 28 tane pulmoner kanama tanısı almış hasta grubuna karşılık 56 tane pulmoner kanama gelişmeyen benzer demografik özellikte kontrol grubu olacak şekilde 84 prematüre hasta dahil edildi. Çalışmaya, sendromik olgular, konjenital kalp hastaları, metabolik hastalık tanısı olanlar, ilk 28 günde kaybedilen olgular alınmadı. Bebeklerin dosyalarından, yoğun bakım izlemlerindeki; ventilasyon süresi, oksijen desteği

süresi, hastanede yatış süresi gibi klinik seyir özellikleri detaylandırıldı. Bu veriler ile istatistiksel analiz yapıldı.

Mekanik ventilatörde kalma süreleri açısından pulmoner kanama grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır ($p=0.001$). Orta ve ağır BPD açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş ve pulmoner kanama grubundaki BPD oranı kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlenmiştir (%17,2-%53,6) ($p=0.001$). Diğer morbiditeler açısından ise, tedavi edilen prematüre retinopatisi (ROP) pulmoner kanama gözlenen grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur($p=0,047$). Ayrıca gruplar arası PDA ilişkisinde de anlamlı sonuçlar elde edilmiş, PDA pulmoner kanama gözlenen grupta 3 kat yüksek bulunmuştur ($p=0,005$).

Sonuç olarak çalışmamız pulmoner kanamanın BPD üzerindeki etkisini göstermek için bu alanda yapılan nadir çalışmalardandır. Pulmoner kanaması olan bireylerde pulmoner kanaması olmayan bireylere göre BPD gözlenme olasılığı 5,3 kat daha fazla olduğunu gözlemledik. Pulmoner kanama BPD'nin gelişiminde ciddi bir risk oluşturmaktadır. Pulmoner kanama gelişen hastalarda BPD'nin önlenmesi için profilaktik önlemlerin daha erken göz önüne alınabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner kanama, Bronkopulmoner displazi, Prematür doğum

**RELATIONSHIP BETWEEN PULMONARY HEMORRHAGE,
DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA AND OXYGEN
REQUIREMENT IN PREMATURE BABIES**

(Speciality thesis in medicine)

Aydın BOZKAYA, MD.

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

MARCH-2020

ABSTRACT

Pulmonary hemorrhage may be associated with high morbidity and mortality in newborn infants. It is an acute serious clinical condition that includes progressive clinical deterioration by rapidly worsening of infants' respiration and abnormal chest radiographic findings. Pulmonary hemorrhage can be caused by sepsis, mechanical ventilation, patent ductus arteriosus (PDA), congenital heart disease, hemorrhagic disease of the newborn, thrombocytopenia, use of surfactant, etc. various risk factors. A symptomatic treatment is given to the patient regarding the underlined cause.

Respiratory problems in premature are important causes of morbidity and mortality during follow-up. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most important causes of chronic pulmonary morbidity and mortality associated with prematurity. The aim of this study was to investigate the possible relationship between pulmonary hemorrhage and respiratory problems in premature infants. 84 premature patients who were delivered 25-32 weeks' gestation were included in this study in the neonatal intensive care unit born between January 2014 and January 2018. 28 prematures with pulmonary hemorrhage were described as patients group and 56 prematures with similar demographic characteristics were described as the control group. Syndromic cases, patients with congenital heart disease, patients' diagnosed with metabolic disease and those who died in the first 28 days were excluded from the study. From the files of the babies; clinical course characteristics

such as duration of ventilation, duration of oxygen supply, duration of hospitalization were obtained. Statistical analysis was performed with these data. The duration of mechanical ventilation was significantly longer in the pulmonary hemorrhage group than that in the control group ($p = 0.001$). A significant difference was found between the groups in terms of moderate and severe BPD, and the rate of BPD in the pulmonary hemorrhage group was higher than that in the control group (17.2% -53.6%) ($p = 0.001$). In terms of other morbidities, treated premature retinopathy(ROP) was significantly higher in pulmonary hemorrhage group than that in the control group ($p = 0.047$). In addition, significant results were obtained in the comparison of these groups regarding PDA. PDA was found to be 3 times higher in the group with pulmonary hemorrhage ($p = 0.005$).

In conclusion, our study is one of the rare studies performed in this field to show the effect of pulmonary hemorrhage on BPD. We observed that patients with pulmonary hemorrhage were 5.3 times more likely to have BPD than those without pulmonary hemorrhage. Pulmonary hemorrhage poses a serious risk for the development of BPD. We think that prophylactic measures to prevent BPD may be considered early in patients with pulmonary hemorrhage.

Keywords: Pulmonary hemorrhage, Bronchopulmonary dysplasia, Premature delivery

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: BPD sıklığı ile gestasyonel haftası arasındaki ilişki.....	11
Şekil 2.2: Akciğer gelişiminin aşamaları, zarar verici faktörler ve akciğer yaralanma tipleri	13
Şekil 2.3: BPD risk faktörleri.....	17
Şekil 4.1: Doğum şekline göre pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki ilişki.....	30
Şekil 4.2: Cinsiyetlere göre pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu ilişkisi.....	31
Şekil 4.3a: Birinci dakika APGAR skoru	32
Şekil 4.3b: Beşinci dakika APGAR skoru	32
Şekil 4.4: RDS varlığı açısından grupların kıyaslanması.....	33
Şekil 4.5: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki full enteral beslenme başlama günü ile TPN süresi arasındaki ilişki.....	35
Şekil 4.6: Tedavi gerektiren ROP ile takip edilen ROP hastaların yüzdeleri	37
Şekil 4.7: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki orta ve ağır BPD varlığını ve yokluğunu gösteren oranlar.....	39
Şekil 4.8: Pulmoner kanama grupta yer alan hastaların pulmoner kanamaya başladığı günlerin yüzdeleri.....	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: BPD klinik evrelemesi	10
Tablo 2.2 : “Eski” ve “yeni” bronkopulmoner displazinin patolojik özelliklerinde farklılıklar	12
Tablo 3.1: APGAR skorlaması	24
Tablo 3.2: Pulmoner kanama tanımı.....	24
Tablo 3.3: EMA sepsis skorlaması	25
Tablo 3.4: Bell evrelemesi.....	26
Tablo 3.5: Uluslararası ROP evrelemesi	27
Tablo 3.6: Volpe kriterlerine göre İVK evrelemesi.....	27
Tablo 4.1: Maternal demografik özellikler	29
Tablo 4.2: İnfantların demografik özellikleri.....	31
Tablo 4.3 : Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubun birinci ve beşinci dakika APGAR skorları	32
Tablo 4.4: Her grupta yer alan vakalar arasındaki mekanik ventilasyon varlığı, RDS gelişimi ve sürfaktan verilme ilişkisi.....	32
Tablo 4.5: Gruplar arası İVK evrelemesi	33
Tablo 4.6: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki ortalama oksijen alım şekilleri ve günleri.....	34
Tablo 4.7: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki full enteral beslenmeye başlama günü ile ortalama TPN süresi arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.8: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında birinci aydaki kalsiyum, alkalin fosfataz, fosfor, vücut ağırlığı ve taburcu gün ile taburculuktaki ağırlığı arasındaki ilişki	35
Tablo 4.9: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubunda arasında NEK, kültür pozitif sepsis ve klinik sepsis ilişkisi.....	36
Tablo 4.10: Tedavi gerektiren ROP ile takip edilen ROP hastaların sayısı ve yüzdeleri.....	37
Tablo 4.11: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında PDA ilişkisi	38
Tablo 4.12 : Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki BPD ilişkisi	39

Tablo 4.13: Pulmoner kanama grubundaki hastaların günlere göre pulmoner kanamadağıılımı	39
Tablo 4.14: Gestasyon haftası, mekanik ventilasyon süresi, klinik sepsis, PDA ve BPD ilişkisi	40
Tablo 4.15: Pulmoner kanama ve BPD ilişkisi.....	41
Tablo 4.16: Pulmoner kanama ile Mekanik ventilasyon süresi arasındaki korelasyon ilişkisi	41



KISALTMALAR DİZİNİ

BPD	: Bronkopulmoner displazi
FiO2	: Alınan Havanın Oksijen Yüzdesi
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlığı
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
EMR	: Erken Membran Rüptürü
İVK	: İnvavtriküler Kanama
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
USG	: Ultrasonografi
NCPAP	: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı
PBV	: Pozitif basınçlı havalandırma
HFO	: Yüksek Frekanslı Ventilasyon
NVSD	: Normal Spontan Vajinal Doğum
CS	: Sezaryan Doğum
EMA	: European Medicines Agency
MAP	: Mean airway Pressur
PEEP	: Pozitif ekspirasyon sonu ekspiratuar basıncı

1.GİRİŞ

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, premature bebeklerin önemli sorunlarından biri pulmoner kanamadır. Pulmoner kanama, akut gözlenen, endotrakeal tüp ya da trakeada taze kan görünümü anlamına gelmektedir (1). Pulmoner kanama, yenidoğan bebeklerde yüksek mortaliteyle gidebilen; hematokritte aniden düşüş, solunum paternin kötüleşmesi ile klinikte giderek bozulma ve anormal göğüs radyografik bulgularını kapsamaktadır. Retraksiyon, hipoksi, solukluk, apne, bradikardi, şok ve siyanoz izlenir. Pulmoner kanamaların gelişimi ile ilişkili çeşitli risk faktörleri olsa da, ancak kesin patogenezi konusunda tartışma devam etmektedir. Yenidoğanlarda pulmoner kanama için risk faktörleri; sepsis, şiddetli asfiksi, respiratuar distres sendromu, mekanik ventilasyon, patent duktus arteriyozus, dissemine intravasküler koagülasyon, konjenital kalp hastalığı, eritroblastozis fetalis, yenidoğanın hemorajik hastalığı, trombositopeni, sürfaktan kullanımı, doğuştan metabolizma hastalıkları ve hipotermidir (2,3). Ayrıca, pulmoner kanama sürfaktan tedavisinin en ciddi komplikasyonudur. Pulmoner kanama, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4). Pulmoner kanamadan hemen sonra %50'lere varan mortalite oranları ortaya konmuştur. Genellikle hayatın 2-4 günü ortaya çıkar. Destekleyici tedavi olarak, oksijen konsantrasyonu artırılır, gerekirse sürfaktan verilir, yüksek PIP ve PEEP basınçları uygulanır, koagülasyon faktörleri düzeltilir. Kan ürünleri replasmanı yapılır (2).

Bronkopulmoner displazi (BPD): Prematüre doğan bebeklerde doğumdan sonra, 32. haftadan önce doğanlar için postmenstrüel 36. haftada, 32.hafta veya sonrasında doğanlar için postnatal 28. günde veya taburcu olurken (hangisi daha erkense) ek olarak oksijen (>%21) gereksiniminin devam ediyor olması şeklinde ifade edilmektedir. BPD prematürelilik ile ilişkili en önemli kronik pulmoner morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (5,6). BPD, bebeklerde en sık görülen kronik akciğer hastalığıdır (7,8). BPD, daha çok <30 gebelik haftası ve / veya <1000 gr doğum ağırlığı olan bebeklerde görülür. Genetik ve çevresel faktörler yeni BPD patogenezi içinde önemli bir şekilde rol almaktadır (6).

BPD'li hastaların bakımı ve izlemi sağlık sistemi, aileler, toplum ve ülke için önemli bir sosyal ve ekonomik yüke sebep olmaktadır (6).

Çalışmamızda, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen prematüre vakalar tarandı. Pulmoner kanama ve/veya BPD tanısı almış olan hastalar geriye yönelik araştırıldı. Benzer doğum ağırlığı ve demografik özelliklere sahip prematüre bebeklerde mekanik ventilatörde kalış süresi, oksijen desteği süresi, hastanede yatış süresi gibi klinik seyir özellikleri detaylandırılıp istatistiksel analizi yapıldı.

Ayrıca, ülkemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen pulmoner kanama sonrası respiratuar problemler yaşayan özellikle de BPD tanısı konulan veya risk altında olan prematüre bebeklerin tanısı, tedavisi, kısa ve uzun süreli izlemi ve korunması ile ilgili olarak güncel ve kanıta dayalı tıbbi bilimsel veriler temel alınarak literatüre katkı sağlanması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

2.1.1 Prematürite Tanımı ve İnsidansı

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanımlamaya göre; annenin son adet tarihinden itibaren 37'inci gestasyonel haftasından önce doğan bütün canlı bebekler prematüre olarak adlandırılmıştır (9).

Olağan gebelik süresi; 40 haftadır ve gebenin son adet tarihinden itibaren doğuma kadar geçen süredir. Bu süreyi tamamlayarak doğan bebekler term ya da miadında doğmuş, 38. gebelik haftasından (37 hafta + 6 gün) önce doğanlar preterm, 42. gebelik haftasından sonra doğanlar ise postmatür bebekler olarak adlandırılmaktadır (10). Prematüritelere doğum kilolarına göre sınıflandırılması ise şöyledir;

- Düşük doğum ağırlıklı (DDA)<2500gr,
- Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA)<1500 gr
- İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (ADDA)<1000 gr olarak sınıflandırılmaktadır (11).

Prematür doğumları adlandırmada varılan ortak görüşe rağmen, alt grupları arasında çeşitli tanımlamalar vardır. Gestasyon haftasına bakarak en çok kullanılan alt grup tanımlamalara göre;

- 34 ile <37 gestasyon haftaları arasında doğanlara ise; geç preterm
- 32 ile 34 gestasyon haftası arasında doğanlar; orta preterm
- ≤32 gestasyon haftasında doğanlara; çok preterm,
- <28 gestasyon haftasında doğanlara; ilere derece preterm, olarak sınıflandırılmıştır (12).

2005 temmuz ayında Çocuk Sağlığı Ve İnsan Gelişimi Ulusal Enstitüsü (NICHD) tarafından bir araya gelen uzmanlar panelinde, 34. gebelik haftasını tamamlamış 37. Haftası tamamlanmamış arasında (239-259 gün arası) doğan canlı bebekleri geç preterm olarak kabul edilmesini önerilmiştir. Bu durum, 34. gebelik haftasının obstetrik için dönüm noktası olmasına dayandırılmıştır (13).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2012 yılında yayımlanan 184 ülkenin ortaklaşa karar aldığı erken doğumla alakalı küresel eylem raporunda dünyada prematüre doğan

bebeklerin oranı %5-18 arasında olduğu ifade edilirken ¼lkemizde ise premat¼re doğum oranı ise %11,9 olarak bildirilmiştir (14).

Beş yaşından k¼¼¼k ¼ocuk ¼l¼mleri i¼inde, yeni doğan bebeklerin ¼l¼m oranı gittik¼e artmaktadır. Bu yaş aralığında ¼l¼mlerin %57'si birinci ayda olmaktadır ki, bu ¼l¼mlerin %36'lık dilimini premat¼re doğumlar ilişkili problemler oluşturmaktadır (9). T¼rk Neonatoloji Derneği B¼lteni'ne g¼re 2018'de 62 merkezde d¼nyaya gelen bebeklerin doğum haftalarına g¼re ¼l¼m oranları; 22-24.haftada %64,9, 25-26.haftada %31,1, 27-28.haftada %17,2, 29-30.haftada %11,7, 31-32. haftada %4,5, 33-34.haftada %3, 35-36.haftada %2,4, 37-42.haftada %2,1, >42.haftalarda %0 olarak ifade edilmiştir (15).

2.1.2. Premat¼r Doğumun Olası Nedenleri

1-Fetus ile ilgili nedenler;

- Fetal distres
- ¼ođul gebelik
- Non immun hidrops
- Eritroblastosis fetalis

2-Plasenta ile ilgili nedenler;

- Plasental yetmezlik
- Plasenta abruptio
- Plasenta previa

3- Uterus ile ilgili nedenler;

- Uterus anomalileri (bikornuat uterus gibi)
- Serviks yetmezliği

4- Maternal nedenler;

- Preeklampsi
- Kronik hastalıklar (B¼brek ile ilgili hastalıklar, Siyanotik kalp hastalığı)
- Enfeksiyon hastalıklar (Grup B streptokoklar, Listeria monositogenez, ¼riner sistem enfeksiyonları, Koriomnionit, Bakteriyel vajinosis)
- Madde kullanımı (Kokain gibi)

5- Diğer nedenler;

- Erken membran rüptürü (EMR)
- Travma
- Polihidramniosis
- İyatrojenik(9)

2.1.3. Prematür Yenidoğanın Fizyolojik Özellikleri

Prematüre doğan bebeklerde fizyolojik bir hipotoni vardır. Baş-gövde oranı term doğan bebeklerle kıyaslandığında daha büyüktür. Fontanel daha geniş, göğüs duvarı yumuşak, batin gergin, derisi jelatin gibi ince görünümde ve bol miktarda verniks kazeosa ile kaplıdır. Kahverengi yağ dokusu ve kas miktarı azdır. Cilt yüzeyinin vücut ağırlığına oranla daha fazla olması ısı kaybına ve insensibl sıvı kayıplarına neden olur. Erken pretermelerde meme başında pigmentasyon genellikle yoktur, meme başı ele gelmez ve çapı 0,5 cm'den küçüktür. Çoğunlukla sırt bölgesinde, omuzlarda ve yüzünde çok miktarda lanugo tüyleri mevcuttur. Palmar ve plantar matürasyonu gösteren çizgiler gelişmemiştir. Cinsiyet organları az gelişmiştir. Kız çocukta labium majorler minörleri örtmemiş, erkek çocuklarda ise testisler skrotuma inmemiştir (10).

2.1.4. Prematür Bebeklerin Genel Sorunları

Solunum Sistemi:

- Respiratuar distres sendromu
- Yenidoğan geçici takipne
- Pulmoner kanama
- Bronkopulmoner displazi
- Apne
- Pnömotoraks
- Pulmoner interstisyel amfizem
- Konjenital pnömoni

Kardiyovasküler Sistem:

- Bradikardi(apne ile birlikte)
- Patent duktus arteriyozus
- Hipotansiyon

Gastrointestinal Sistem:

- Beslenme intoleransı
- Hiperbilirubinemi
- Reflü, kusma
- Nekrotizan enterokolit
- İntestinal perforasyonu

Endokrin-Metabolik sistem:

- Hiperglisemi
- Hipoglisemi
- Hipokalsemi
- Metabolik asidoz
- Metabolik alkaloz
- Hipotermi
- Hipertermi
- Elektrolit imbalansı (hiponatremi, hipokalemi, hipernatremi, vs
- Hipotiroidi

Merkezi Sinir Sistem:

- İntraventricüler hemoraji
- Konvülziyonlar
- Sağırlık
- Hipotoni
- Periventricüler malazi

Göz Sistem:

- Prematüre retinopatisi

Diğer: Anemi, Enfeksiyonlar (9,10).

2.2. Pulmoner Kanama**2.2.1 Pulmoner Kanamanın Tanımı ve İnsidansı**

Pulmoner kanama havayollarında veya entübasyon tüpü içinde kanlı sekresyonların görülmesi olarak tanımlanır. Ayrıca, endotrekeal tüpte veya trekadan görülen hemorajik sıvının hematokriti venöz hematokritte yakınsa gerçek kanamadır. Eğer hematokrit değeri

venöz hemokritin ortalama % 15- 20 düşük ise, kanamanın sebebi hemorajik ödem sıvısıdır. Yama tarzı infiltrasyonlardan yaygın konsolidasyon alanlara kadar değişiklik gösterebilen anormal akciğer bulguları görülür. Pulmoner kanama gelişenlerde oksijen ihtiyacı artmaktadır. Genellikle akut gözlenir ve hastaların kliniğinde ani bozulmaya neden olur (1,3,14,16). Pulmoner kanama, solunum desteğine ihtiyacı olan prematüre bebeklerin % 3-5'inde görülür. İnsidansı 1000 canlı olarak doğan bebekte 0,8 ile 12 arasında değişir. Hastaların mortalite hızı %50'ye kadar yükselir (17-19). Pulmoner kanamadan etkilenen bebeklerin %75'i 2500 gramdan düşük ağırlıktadır. İleri derecede prematüre yenidoğanlarda pulmoner hemoraji görülme yüzdesi %10'lara kadar çıkmaktadır (9).

2.2.2. Pulmoner Kanamanın Patogenezi ve Risk Faktörleri

2.2.2.1. Pulmoner kanamanın patogenezi

Endotrakeal tüpün içindeki kanlı sekresyonda bakılan hematokrit değeri venöz hematokrite yakındır. Venöz kandaki hematokrit değerinden %15-20 daha düşük ise pulmoner kanamanın sebebi hemorajik ödem sıvısıdır. Bu yüzden bir kısım vakada pulmoner kanamanın sebebi pulmoner ödemdir (9). Bu kanlı sekresyonlarda küçük molekül ağırlıklı proteinler vardır (17,20).

Pulmoner kanamanın kesin patogenezi; birkaç teori önerilmiş olmasına rağmen hala tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde en çok kabul edilen teori, pulmoner vasküler dirençteki bir düşüşün, sırasıyla pulmoner kan akımını artıracak olan bir patent duktus arteriosus vasıtasıyla soldan sağa kan akımını artırabileceğidir (21). Bakteriyel enfeksiyonların, endotoksemi ve uzun süreli oksijen desteği, pulmoner mikrovasküler endotele zarar verir. Yapılan son çalışmalara göre intrauterin nötrofil aktivasyonunda, solunum sıkıntısı olan preterm yenidoğanlarda pulmoner kanamanın gelişimine yatkın olabileceğini göstermektedir (22).

Yapılan bir metaanaliz çalışmada surfaktanın çok erken doğmuş bebeklerde kullanılması, pulmoner kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Surfaktanın akciğer kompliyansını düzelttiğini, duktus arteriosusdan soldan sağa şanti arttırarak, pulmoner kanama gelişme riskini artırdığı saptanmıştır (23).

2.2.2.2. Pulmoner kanamanın risk faktörleri

1- Hemorajik pulmoner ödem

- 2- Havayoluna direk travma
- 3- Koagülopatiler
- 4- Maternal veya gastrik kanın aspire edilmesi
- 5- Hipervolemi
- 6- Hipoksi/asfiksi
- 7- Konjenital kalp hastalığı ve/veya kalp yetmezliği (özellikle PDA'nın neden olduğu pulmoner hemorajik ödem)
- 8- Sürfaktan uygulanması
- 9- Akciğerle ilişkili patolojik durumlar (Pnömoni vb)
- 10- Hematolojik bozukluklar (Polisitemi vb)
- 11- İntrauterin gelişim geriliği, preterm ve/veya çoğul gebelikler
- 12- Ciddi hipotermi
- 13- Sepsis
- 14- Hiperoksi
- 15- Havayollarında hemanjiyom
- 16- Hiperamonyeminin eşlik ettiği üre siklüs defektleri
- 17- Erkek cinsiyet
- 18- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) (1,3,16).

2.2.3. Pulmoner Kanamanın Tedavisi

Pulmoner kanama acil müdahale gerektiren bir durumdur. Öncelikle havayollarının tıkanmaması amacıyla hasta aspire edilir. Oksijen desteği verilmelidir. Hasta mekanik ventilatörde değilse, ventilatöre alınıp solunum desteği sağlanmalıdır. Eğer mekanik ventilatörde ise pozitif end ekspiratuvar basıncı (PEEP) 6-8 cm H₂O düzeyine yükseltilmeli ve/veya pozitif inspiratuvar basıncı (PIP) ihtiyaç halinde arttırılmalıdır. PEEP basıncını arttırırken hiperkapni ve hiperventilasyona dikkat edilmelidir (16,17).

Tavşan akciğer modelinde, orta düzeyde PEEP uygulamalarının pulmoner rüptürü, ödem oluşumunu ve akciğer kanamasını azalttığı gösterilmiştir (24). Kan basıncı ve hacmi kolloidlerle, vazoaktif ilaçlar, hacim genişletici ve eritrosit süspansiyonla desteklenmelidir (16). PDA, kalp yetmezliği, sepsis, anemi ve koagülasyon bozuklukları gibi altta yatan neden araştırılmalı ve uygun endikasyonla tedavi edilmelidir. PDA içinde hemodinamik açıdan anlamlı ise medikal tedavi olarak parasetamol ve/veya ibuprofen verilir ancak medikal tedaviye cevap alınmadığı durumlarda cerrahi ligasyon uygulanmalıdır.

Pulmoner kanamalı olgularda çeşitli çalışmalarda sürfaktan tedavisi sonrası iyileşmeler sağlanmıştır. Pulmoner kanaması olan hastalarda bakteriyel sepsis çok görüldüğünden enfeksiyon parametreleri bakıldıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi başlanmalıdır (3,18,25). Endotrakeal yoldan adrenalin vazokonstrüktif ve inotropik etkileri nedeniyle 0,1 ml/kg 1:10.000'lik solüsyondan verilebilir. Bu tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda da yüksek frekanslı ventilasyonun (HFO) tedavisi ile dramatik iyileşmeler sağlandığı gözlemlenmiştir (1,17).

Koagülasyon bozuklukları veya pulmoner kanamaya bağlı gelişen DİK durumunda trombosit aferezleri ve taze donmuş plazma verilebilir. Dolayısıyla başka bölgelerden gelişebilecek kanamalar azaltılır ve pulmoner kanamanın artmaması sağlanır. Rekombinan aktive faktör 7'nin (rFVIIa) verilmesi ile akut kanamanın hafiflediği ve üç doz verildikten sonra oksijenlenmenin düzeldiği görülmüştür (26).

Hemokoagülaz, pulmoner kanama için yeni ve etkili bir tedavi olarak bildirilmiştir. Hemokoagülaze, Brezilya yılanı Bothrops atrox'un zehirinden elde edilen saflaştırılmış enzim karışımıdır. Nörotoksin içermez ve protrombini trombin ve fibrinojene fibrine dönüştürerek tromboplastin benzeri bir etkiye sahiptir (4).

2.3. Bronkopulmoner Displazi

2.3.1. Bronkopulmoner Displazi Tanımı ve İnsidansı

BPD ilk olarak Northway ve arkadaşları tarafından 1967'de uzun süreli oksijen ve mekanik ventilasyon tedavisinden kaynaklanan erken doğmuş bebeklerde kronik akciğer hasarı olarak adlandırılmıştır (27). Sonraki yıllarda RDS için sürfaktan kullanımı ile birlikte apne ya da hafif solunum sıkıntısı gibi nedenlerle invaziv olmayan veya entübe edilerek düşük basınçlı ve düşük oksijen konsantrasyonu stratejileri ile çeşitli ventilasyon uygulamaları ortaya çıkmaya başlamıştır. Çok düşük gestasyon haftasında prematureler artık daha çok yaşamaya başlamıştır. Ancak birkaç gün veya hafta sonrasında solunum bulgularının ağırlaştığı ve ventilasyon desteğinin uzadığı gözlenmiştir. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan iki önemli unsur olan yüksek oranda oksijen ve yüksek basınçlı mekanik ventilasyon ile karşılaşmadıkları halde gelişen bu klinik tablo "yeni BPD" olarak tanımlanmıştır (28,29,30).

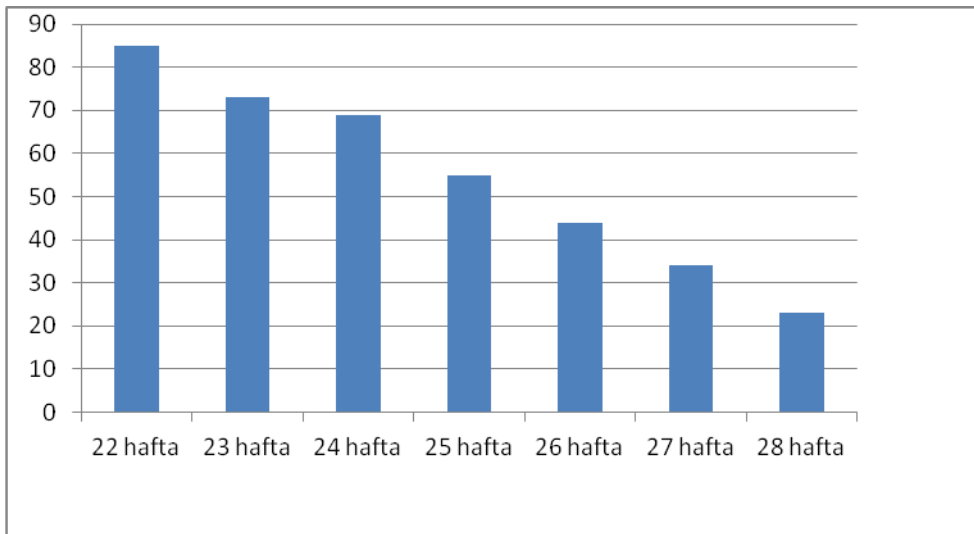
BPD, genellikle ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (<1000 gr) küçük prematüre bebeklerde, birinci günden itibaren klinik durumu her ne olursa olsun respiratuvar distress (RDS) veya başka sebeplere bağlı solunum yetersizliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğduğunda gebelik yaşı 32 hafta altında olan prematüreler için postnatal 36. haftada ve gebelik yaşı 32 hafta veya üstü olan prematüreler için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk döneminde Tablo 2.1’de belirtildiği gibi klinik evreleme ile tanımlanır: (6)

Tablo 2.1: BPD klinik evrelemesi

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

Literatürde farklı tanımların kullanılması, BPD insidansının rapor edilmesinde geniş değişikliklere neden olmuştur (31). Son yıllarda bilimsel ve teknolojik gelişmeler, gestasyon yaşı küçük olan prematürelere hayatta kalma oranını arttırmıştır. Ne yazık ki hayatta kalma oranı artmasına rağmen 25 hafta altı doğanlarda morbiditede azalma sağlanamamıştır (32).

BPD görülme sıklığının gestasyonel hafta ile ters orantılı bilinmektedir (Şekil 2.1). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) Yenidoğan Araştırma Ağı'ndan hazırlanan raporda; BPD insidansı, 1993 ile 2012 yılları arasında 20 yıl boyunca değişmez iken, istisnai olarak 2009 ve 2012 yılları arasında 26 ile 27 hafta arasında doğan bebeklerde artma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir (32). Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri'nin ulusal veri tabanını (Ulusal Çapta Yatan Hasta Örneği) kullanan bir çalışma, 1993-2006 yılları arasındaki çalışma dönemi için yıllık BPD oranında yüzde 4,3 oranında bir azalma olduğunu bildirmiştir (33). Özellikle 2009'dan 2012'ye kadar, BPD, tüm gebelik yaşları içinde 22 ila 28 hafta arasında en sık görülen erken doğum komplikasyonuydu ve genel olarak ≤ 28 hafta doğan bebeklerin yaklaşık %40'ını etkiledi. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl en az 10.000 yeni BPD vakası olduğu tahmin edilmektedir (34,35). Ülkemizde yapılan tek merkezli bir çalışmada ise 10 yıllık veriler sonucunda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde BPD sıklığı % 21.1 olarak bulunmuştur (36). Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise 276 erken doğan 84 bebekte (%30) oranında BPD saptanmıştır (37).



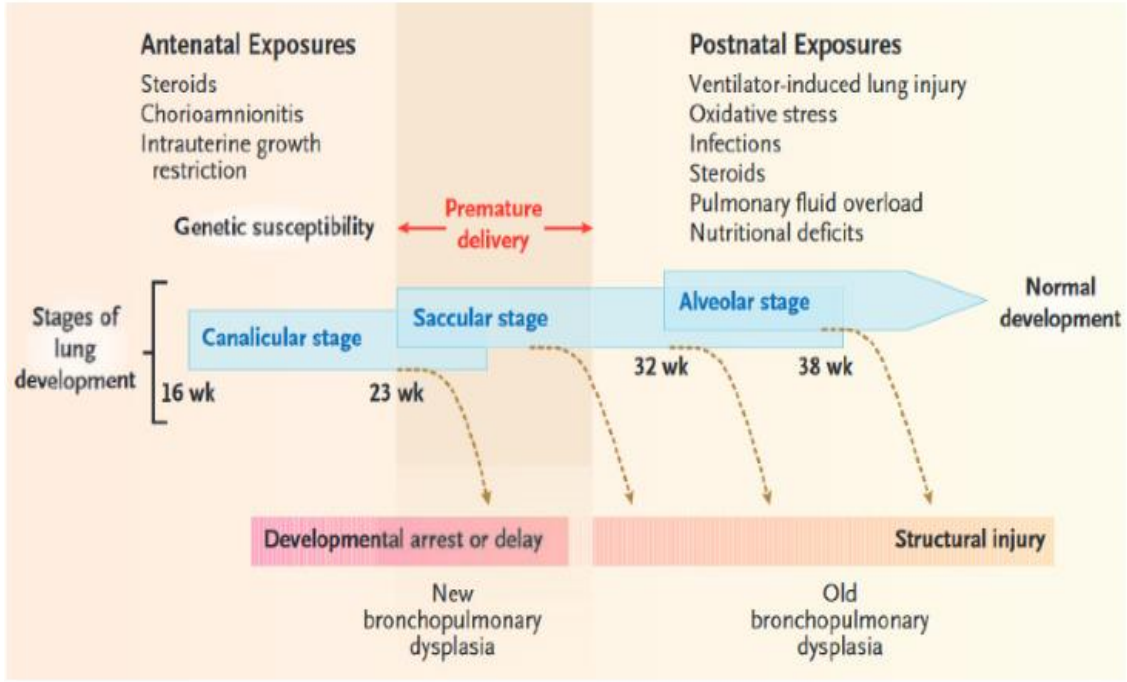
Şekil 2.1: BPD sıklığı ile gestasyonel haftası arasındaki ilişki

2.3.2. Bronkopulmoner Displazi Patogenez ve Patofizyolojik Özellikleri

Bronkopulmoner displazi, gelişmekte olan akciğerde akciğer hasarı ve onarımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan, prematüre bebeklerin kronik akciğer hastalığıdır (5). BPD'nin patofizyolojisi son yirmi yılda önemli ölçüde değişmiştir (38). Eski BPD akciğerlerde meydana gelen patolojik olaylar büyük oranda ventilatör alakalı akciğer hasarlanmasına bağlıdır; havayolu obstrüksiyonu, alveoler hasar, inflamasyon, fibrozis, ödem ve atelektazi gibi değişiklikler olmakla birlikte yüksek oksijen tedavisi ve enflamatuvar sitokinlerin hasarı da söz konusudur (39). Yeni BPD'nin patofizyolojisi, epitelyal metaplazi, daha az düz kas hipertrofisi, genişlemiş alveoler, alveoler septal hasar ve azalmış mikrovaskülarizasyon ile solunum sistemi mekaniği ve akciğer hacimlerinde kalıcı anormalliklerle karakterizedir (38,40). Yeni BPD'de klasik BPD'den farklı olarak havayolu hasarlanmasından çok alveol zedelenmesi yer almaktadır (41). “Eski” ve “yeni” bronkopulmoner displazi arasındaki farklılıklar Tablo 2.2’de gösterilmiştir (42). Alveoler kılcal damarların anormal dağılımı ve pulmoner direncin artmasıyla sonuçlanan pulmoner arteriyollerin kas tabakasının kalınlaşması ile pulmoner damar gelişiminin düzenlenmesi, pulmoner vasküler hastalığa yol açan vaskülasyonun erken kesilmesi, pulmoner hipertansiyona neden olur ve morbidite ve mortaliteye sebep olur (43).

Tablo 2.2: “Eski” ve “yeni” bronkopulmoner displazinin patolojik özelliklerinde farklılıklar

Eski BPD	Yeni BPD
<ol style="list-style-type: none">1. Hiperinflasyon ve değişken atelektazi2. Hava yolu epitel lezyonlar (skuamöz metaplazi, hiperplazi gibi)3. Hava yolu düz kas hiperplazisi4. Aşırı, dağınık fibroproliferasyon5. Pulmoner arterlerde hipertansif lezyonlar6. Azalmış alveol sayısı ve yüzey alanı	<ol style="list-style-type: none">1. Az, geniş ve basit yapıda alveoller (alveolar hipoplazi, kompleks asiner yapının basitleşmesi)2. Nadir hava yolu epitel lezyonları3. Hafif hava yolu düz kas kalınlaşması4. Nadir fibroproliferatif değişiklikler5. Az ve dismorfik kapiller6. Daha az, daha büyük ve basitleştirilmiş alveoller



Şekil 2.2: Akciğer gelişiminin aşamaları, zarar verici faktörler ve akciğer yaralanma tipleri (44)

Bronkopulmoner displazi, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan erken doğumun en sık görülen komplikasyonlardan biri olmaya devam etmektedir (45). BPD' nin patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür. Doğum öncesi enfeksiyonlar, mekanik ventilasyon, patent duktus arteriosus, doğum sonrası enfeksiyon, preeklampsi, yetersiz anti-oksidan savunma ile oksijen toksisitesi gibi nedenler BPD patogenezinde önemli bir yer kaplamaktadır (46,47). BPD patogenezindeki son gelişmeler, TGF- β sinyalleşmesine, oksidatif strese bağlı genlerin rolüne ve inflamasyonun modülasyonuna odaklanıldığı görülmüştür (48).

2.3.3. Bronkopulmoner Displazi risk faktörleri

Preeklampsi

Gözlemsel çalışmalar, preeklampsili annelerden doğan bebeklerde preeklampsi gelişmeyen annelerden doğarlarda BPD riskinin iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, preeklampsiye yol açan maternal endotel disfonksiyonunu (bozulmuş anjiyogenez) tetikleyen faktörlerin, BPD'nin patogenezinde katkıda bulunabilecek bebeklere aktarıldığını göstermektedir (47,49,50).

Annede sigara kullanımı

Gebelik sırasında sigara içen annelerden erken doğmuş bebeklerde BPD gelişme riski olduğu gösterilmiştir (51,52). Maternal sigara içiminin bebeklerde akciğer gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve pasif solunumun azaldığı ve bu da BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (53,54).

Prematurite ve İntrauterin gelişim geriliği

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı, BPD'nin en güçlü prediktörlerini temsil eder, risk her ikisi ile doğrudan orantılıdır (45). Prematür bebeklerin akciğerleri, az gelişmiş ve olgunlaşmamış hava yolu yapıları, sürfaktan eksikliği, azalmış kompliyans ve az gelişmiş antioksidan mekanizmalar nedeniyle hasara karşı hassastır. Bu sebeple BPD görülme sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artar (33,55).

İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) BPD gelişme olasılığını artırır (56). Plasenta disfonksiyonu ve insülin büyüme faktörü, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve IUGR'ye yol açan VEGF reseptörü eksikliği gibi biyolojik mekanizmaların da fetal akciğer büyümesinin kısıtlanmasına yol açabileceği tahmin edilmektedir (57,58).

Oksijen ve antioksidanlar

Antioksidan bir duruma karşı pro-oksidan lehine anormal bir denge bozukluğu olan oksidatif stres, BPD gelişiminde rol oynayan ana risk faktörlerinden biridir. Premature bebekler, olgunlaşmamış antioksidan savunmaları, enfeksiyon ve iltihaplanma duyarlılıklarının artması ve serbest demire maruz kalmaları nedeniyle oksidatif stres gelişme riski altındadır (59). Oksidatif stres, büyüme faktörü sinyalleşmesinin, hücre dışı matris düzenineğinin, hücre çoğalmasının, apoptoz ve damarlanmayı gerektiren mekanizmalarının bozulması ile akciğer gelişimini durdurur (60).

Hiperoksi, doku oksijen talebinin aştığını ve bunun da reaktif oksijen türleri(ROS) toksik seviyelerinin üretilmesine neden olan doku oksijen seviyelerini yükselmesi anlamına gelmektedir. Hiperoksiye maruz kalma sonucu oluşan ROS, hücresel bileşenlere doğrudan zarar veren güçlü oksitleyici ajanlardır. ROS'lar çoğunlukla serbest radikallerdir, hücre ölümüne ve doku hasarına neden olur. Ayrıca zar lipidlerini, yapısal proteinleri, enzimleri ve nükleik asitleri oksitleyebilir (61).

Hiperoksi çeşitli mekanizmalarla, nötrofil ve makrofaj gibi enflamatuar hücrelerin akciğerlere akımını arttırır. Hiperoksiye maruz kaldıktan sonra, alveoler ve interstisyel makrofajlar, cevap olarak erkenden sitokinlerini salgırlar; bu da, akciğer endotel hücrelerini, epitel hücrelerini ve fibroblastları aktive eder (62). Her ne kadar ek oksijen sıklıkla hipoksik solunum yetmezliği olan premature bebeklerde hayat kurtarıcı bir tedavi olarak kullanılsa da, aşırı veya uzun süreli oksijene maruz kalma ROS üretiminin artmasına ve proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonuna neden olur (63). Hiperoksinin neden olduğu ROS oluşumu ve iltihaplanma, yaralanmaya neden olur ve sonuçta BPD'nin gelişmesine yol açan gelişmekte olan akciğerlerde onarıcı süreçleri bozar (62). Ayrıca, antioksidan savunma sistemi gebelikte geç gelişir ve preterm yenidoğanların hiperoksinin neden olduğu akciğer hasarına karşı oldukça duyarlı olmasını sağlar (57). Bu nedenle hedef oksijen saturasyonuna dikkat edilmelidir.

Mekanik ventilasyon

Ventilatöre bağlı akciğer hasarının patogenezi çok karmaşıktır. Bu nedenle, Ventilatöre bağlı akciğer hasarı önlemenin en iyi yolu mümkünse mekanik ventilasyondan kaçınmaktır. Ventilatöre bağlı akciğer hasarı azaltmak için akciğer büyümesini ve onarımını kolaylaştırma stratejileri arasında aşırı tidal volumun önlenmesi, akciğerde travmayı önlemek için yeterli PEEP sağlanması, oksijen uygulanmasını minimuma indirmek, hastane enfeksiyonunu önlemek ve iyi beslenmeyi sağlamak gerekir (31).

Solunum desteği gereken prematüre bebeklere daha çok noninvaziv solunum desteği verilmelidir. Ancak noninvaziv solunum desteğinin kullanılmasına rağmen, aşırı preterm bebeklerin yüzde 50'sine kadar entübe edilip mekanik ventilatörle havalandırılması gerekmektedir. Mekanik ventilasyon gerekliyse, basınç hedefli ventilasyon yerine çok küçük hacim kullanılarak hacim hedefli ventilasyonun daha koruyucu bir yaklaşımı kullanılır (49,65).

Sepsis

İntrauterin enfeksiyonlar BPD gelişmesinde önemli bir yer kaplamaktadır. Birçok çalışmada bu enfeksiyonların yeraldığı bebeklerde RDS gelişme oranının düşük fakat BPD gelişme oranının yüksek olduğu bulunmuştur (66). Birçok çalışma, postnatal sepsisin bağımsız olarak BPD oranını arttırdığını göstermektedir (67). Sepsis akciğer gelişimini

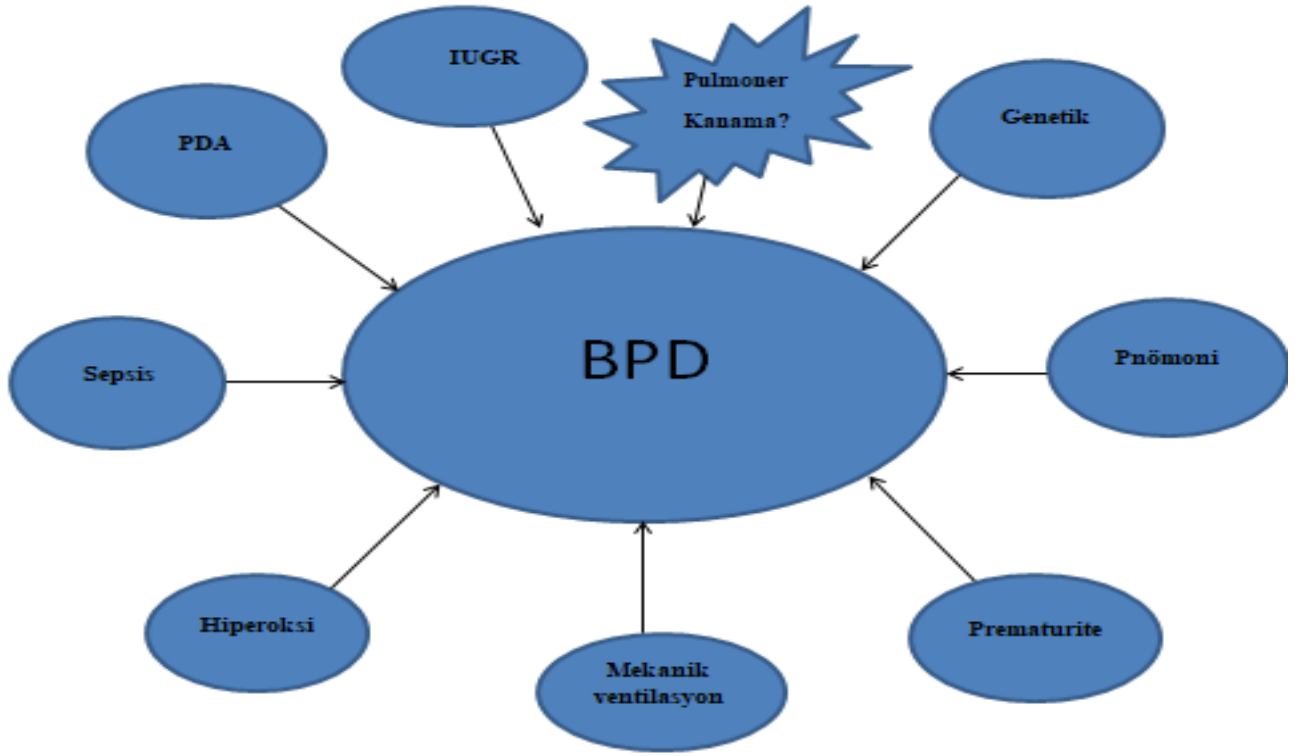
sekteye uğratar ve akciğerlerde iltihaplanma, oksidatif stres ve endotel hasarına yol açarak çeşitli mekanizmalarla BPD'ye yol açar (68).

Patent duktus arteriosus

Duktus arteriosus, fetusta fonksiyel olmayan akciğeri atlayıp kanı pulmoner arterden aortaya verir (69). Doğumdan sonra pulmoner ve sistemik kan damarlarında fizyolojik olarak meydana gelen biyofiziksel ve biyokimyasal değişimler birkaç gün içinde ductus arteriosusun kapanmasına yol açar (70). Patent duktus arteriosus (PDA), duktus arteriosus'un doğumdan sonra kapanamaması durumudur. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın BPD için bir risk faktörü olup olmadığı cevabı belirsizliğini sürdürmektedir. Ancak, PDA'nın kapatılmasının, BPD'yi artırma insidansını mutlaka azaltmadığı, PDA ile BPD arasındaki ilişkinin nedensellikten ziyade bir ilişki olduğu şüphesi olduğu açıktır(71,72). Aslında, bazı çalışmalar tıbbi ya da cerrahi tedavilerle PDA'nın kapanmasının kötüleşen BPD ile ilişkili olduğunu göstermektedir (73,74,75).

Genetik

BPD ile ilgili birden çok genetik çalışma yapılmakta ve çeşitli sonuçlar elde edilmektedir. Çalışmalarda BPD ile ilişkili biyolojik yolları etkileyen birkaç aday gen tanımlanmıştır (76). Öte yandan, popülasyona dayalı bir çalışmada ise, herhangi bir genomik bölgeyi orta ve ağır BPD ile ilişkilendirilmemiştir (77).



Şekil 2.3: BPD risk faktörleri

2.3.3. Bronkopulmoner Displaziden Korunma ve Tedavi

2.3.3.1. Doğum öncesi dönem

Koriyoamniyonit, gebelikte hipertansiyon ve IUGR gibi klinik durumların kadın doğum hekimleri tarafından tespit edilip uygun takip ve tedavi edilmesiyle erken doğumun önlenmesi gerekmektedir (6).

Antenatal glukokortikoidler: Antenatal glukokortikoid tedavisi, yedi gün içinde preterm doğum riski olan 23-34. gebelik haftaları arasındaki gebelere önerilmektedir. Antenatal glukokortikoidler, intraventriküler kanama, RDS ve mortalite riskini azaltır. Erken gebelik haftalarında doğum sonrası gelişen RDS ve RDS'ye yönelik tedavi yaklaşımları, BPD ile sonuçlanabilen sürece yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, antenatal glukokortikoid tedavisi yapılan yenidoğanlarda RDS oranında anlamlı bir azalma görülmüş ve bu da BPD için risk faktörü olan oksijen desteğine ve mekanik ventilasyona daha az ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, antenatal glukokortikoid tedavisi, BPD insidansını azaltmamıştır, çünkü kullanımı ile ilişkili sağkalım oranı, BPD riski olan daha fazla sayıda bebeğin hayatta kalmasına neden olur (6,78,79).

2.3.3.2. Doğum odasında yaklaşım

Gebelik haftası küçük veya aşırı düşük doğum ağırlığındaki prematüre bebeklerin akciğerleri yapı ve işlev bakımından çok immatürdür. Akciğerleri sıvı ile dolu olup, surfaktandan yoksun olmakla beraber sağlam bir göğüs duvarları olmadığı için hasara açıktır. Prematüre doğan hastaların doğum salonunda spontan solunum varsa, düşük oranda O₂ konsantrasyonu (%21-30) ile başlanan ve hastaya uygun ölçülebilen PEEP (5-8 cmH₂O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilmektedir. Böylelikle fizyolojik bir fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijenasyon sağlanmaya çalışılırken, atelektotravma, volüt travma, barotravma ve surfaktan inaktivasyonunun en aza indirilmesi mümkün olabilir (80,81).

Doğum sırasında kordonun bebeğe doğru sıvazlanması veya geç klemlenmesi ile gerçekleştirilen plasental transfüzyonun gestasyon haftası düşük bebeklerin doğum salonunda stabilizasyonlarını kolaylaştırmaktadır (82).

2.3.3.2. Doğum sonrası yaklaşım

Aşağıdaki müdahaleler genellikle risk altındaki erken doğmuş bebeklerde, özellikle aşırı erken doğmuş bebeklerde (gebelik yaşı <28 hafta) BPD gelişimini önlemek ve / veya riskini azaltmak için birlikte kullanılır:

- Solunum desteği gerektiren bebeklerde koruyucu ventilasyon stratejileri
- Anne sütü
- Kafein
- Sıvı kısıtlaması
- Gerekirse A vitamini desteği

Doğumdan 1 hafta sonra mekanik ventilasyon almaya devam eden erken doğmuş bebeklerde BPD, özellikle ciddi BPD gelişme riski yüksektir. Sonuç olarak, bu hastaların yönetimi ve önleyici tedbirleri almak çok önemlidir (6,62).

Beslenme

Premature bebeklerin metabolizması ve gelişim süreci çok hızlı olduğu için beslenme ihtiyaçları daha fazladır, yeterli beslenme olmazsa katabolik süreç devreye girer ve akciğer gelişimi bozulur. Bu nedenle BPD gelişimi kolaylaşır. Bu yüzden anne sütünün güçlendirilmesi ve yenidoğan mamalarının beslenmede kullanılmasıyla, ağızdan beslenmede gerekli kalori desteği sağlanmış olur. Protein, yağ ve karbonhidrat desteği için yaşamın erken döneminde damar içi beslenme başlanmalıdır. Eser elementler ve vitamin desteği verilmelidir (6,83).

BPD'li bebeklerin enerji ihtiyacı çok olmakla birlikte bunu karşılamak ve uygun akciğer büyümesini ve onarımını sağlamak için beslenme desteği özellikle çok önemlidir. BPD gelişen hastaların beslenmesi yüksek kalori, glukoz polimerleri, protein, orta zincirli yağ asitleri ve uygun sıvı miktarını kapsamalıdır (83). Bazı bebeklerde toplam enerji ihtiyacı günde 150 kcal / kg'a kadar yükselebilir ve günde 3.5 ila 4 g / kg protein alımı gerekmektedir. BPD tanılı bebeklerde solunum fonksiyonunu iyileştirmek, hava-gaz değişimini artırılması nedeniyle akciğerlerde sıvı birikmesini önlemek için sıvı kısıtlanması yapılması önerilmektedir. Hastaların çoğu, günde 140-150 cc / kg olacak şekilde sıvı kısıtlaması ile yönetilebilir. Bununla birlikte, ciddi şekilde etkilenen bebeklerde günde 110 ila 120 cc / kg alacak şekilde sıvı kısıtlaması yapılabilir. Yapılan klinik çalışmalar sınırlı olsa da, BPD riskini azaltmada ve mortaliteyi azaltmada daha kısıtlayıcı bir sıvı yönetimi ile daha iyi sonuçlara doğru bir eğilim olduğu görülmüştür (62,84).

Solunum Desteği

Prematüre vakalarda BPD'nin gelişmemesi için temel solunum destek stratejisi, hastanın olabildiği kadar entübe edilmemesi ve mekanik ventilatöre alınmamasıdır. Prematüre doğan hastalarda akciğer hasarını minimize etmek ve BPD olasılığını en aza indirmek için nCPAP'ın rutinde kullanımı önerilmektedir. Tek başına nCPAP uygulananlar ile entübasyon uygulanan ve mekanik ventilatör desteği alanlarla karşılaştırıldığında, BPD'nin gelişmesinde önemli azalma saptanmıştır. Bunun yanında mekanik ventilatör ve sürfaktan gereksinimini de azaltmaktadır (85,86). BPD'nin azaltılmasına yönelik yapılan kontrollü randomize çalışmalarda "Bubble" CPAP(bCPAP) tüm nCPAP yöntemleri içinde en efektif nCPAP yöntemi olarak görülmüştür (87). Mekanik ventilasyonda kalma zamanı ile BPD arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Prematüre bebeklerde entübasyon sonrası mümkün olan

en kısa zamanda ekstübasyon denenmeli, mekanik ventilasyondan ayırma protokolleri uygulanmalı ve mekanik ventilasyon süresinin azaltılması hedef edilmelidir. Yapılan tüm noninvazif solunum desteği yöntemleri ekstübasyon başarı oranını arttırmaktadır (88).

Bununla birlikte som yıllarda nazal maske ile CPAP uygulamaları artmaktadır. Ek olarak senkronize nCPAP ve nazal HFO uygulamaları ilgi çekmektedir (88). Yapılan çalışmalarda tidal hacim hedefli modların, basınç kontrollü ventilasyon modlarına göre BPD, pnömotoraks, hipokarbi, IVK sıklığı, mekanik ventilasyon süresini ve mortalite oranını azalttığı bildirilmiştir (6,61,86). Uzun süreli mekanik ventilatör kullanılan BPD'li hastalarda, akciğere heterojen gaz dağılımını sağlamak için çoğunlukla yüksek tidal hacim ve düşük solunum hızı önerilmektedir. BPD'li hastalarda hedeflenen kan gazı değerleri pH:7,25- 7,40 pCO₂:45-55 mmHg, pO₂:55-70 mmHg arasında olmalıdır.

Ayrıca ciddi BPD'si olan bebekler etkili ventilasyonu sürdürmek için zamanla daha yüksek tidal hacimlere ihtiyaç duyabilmektedir (89). BPD gelişen bebeklerde mekanik ventilasyon tedavisi oksijen toksisitesi ile basınç ve hacim travmasını azaltmayı hedeflemelidir (6). Yapılan bir çalışmada hastalara primer solunum desteği sağlanması için seçilen HFO ventilasyonun konvansiyonel ventilasyon ile karşılaştırılmasında BPD oranını çok az da olsa azalttığı gösterilmiştir (90).

Sürfaktan Tedavisi

Ekzojen verilen sürfaktan tedavisinin RDS tanılı prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Erkenden verilen sürfaktan tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı görülmüştür. Bu yüzden RDS bulguları gelişen ve sürfaktan ihtiyacı meydana gelen hastalarda tedavinin en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) verilmesi akciğerlerinin korunmasına yönelik önemli bir stratejidir (91).

Sürfaktan her ne kadar mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltsada BPD'nin tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelik yaşı ≤ 28 hafta olan ve 7-14. günleri arasında, hala invazif mekanik ventilasyon desteği ile birlikte, inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi almaya devam eden prematüre bebeklerde, 1-3 gün aralarla toplam 5 doza kadar birden çok sürfaktan tedavisi verilmesinin, prematürelere 36-40. haftalarda BPD oranını azaltmadığı gösterilmiştir (92).

Oksijen

Hiperoksemi BPD gelişimini ve prematüre doğanlar için retinopati riskini artırmaktadır. Bu nedenle oksijen tedavisi dikkatli sağlanmalı hiperoksive hipoksiden kaçınılmalıdır (93).

Oksijen izlemi için en uygun yol, girişim gerektirmeyen oksijen saturasyon ölçümüdür. Oksijen saturasyonlarının hangi düzeyde tutulması gerektiğine yönelik kanıt düzeyi yüksek çok sayıda kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Oksijen ihtiyacı olan prematüre bebeklerde hedeflenen oksijen saturasyon aralığının %90-95 olması gerekmektedir (93-96). Taburculuk sonrası BPD hastaları, ortalama yüzde 95 veya daha yüksek nabız oksimetre ölçümleriyle ve sıklıkla desaturasyon dönemleri olmadan stabil bir oksijen gereksimi vardır (97).

Kortikosteroidler

Erken (ilk 7 gün içinde) sistemik deksametazon kullanılması mekanik ventilasyonda kalış süresini düşürmekte, ekstübasyon sürecini kısaltmakta ve BPD'yi azaltmaktadır. Ancak başlıca kısa dönemde gastrointestinal perforasyon yapması uzun dönemde de serebral palsi (SP) gibi olumsuz yan etkileri olması nedeniyle kullanımı pek önerilmemektedir (98,99).

Geç (>7 gün) sistemik deksametazon kullanımı sonrası postmenstrüel 36. haftada BPD oranını, mortalite sıklığını ve PDA tedavi ihtiyacını azaltırken, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati ve hiperglisemi sebep olmaktadır (100). Nörogelişimsel yan etkileri erken dönem tedavideki gibi olumsuz değildir (98). Yedi günden sonra uygulanan sistemik deksametazon tedavisi, en az 2 haftadır FiO₂ ihtiyacı %40'dan daha fazla ventilatöre bağlı, PDA, İVK, geç neonatal sepsis, gibi durumların ekarte edilmiş olduğu, ekstübasyon ihtimalinin çok düşük ve "ciddi" BPD adayları olan prematüre bebeklerde, ekstübe etmek için en düşük kümülatif dozda ve sürede verilebilir (6).

İnhaler steroid

Yapılan bir çalışmada gebelik yaşı 23-27 hafta arasında olan 863 prematüre bebekte, hayatının ilk 14 günü 2x400 mcg, 14. günden postmenstrüel 32. haftaya kadar 2x200mcg dozdan erken inhale yolla verilen "Budesonid", BPD ve mortalite oranını önemli bir şekilde azaltmıştır. BPD tanılı prematüre bebeklerde deksametazon tedavisi enflamatuvar sürecini önleyerek akciğer işlevinde düzelmeler sağlamaktadır. Ancak geç inhale steroid uygulamasının BPD sıklığı üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir (101).

A Vitamin

Güçlü bir antioksidan olan A vitamini, akciğerlerin gelişmesinde ve solunum sisteminin epitelinde iyileşme sağlanmasında görevlidir. Erken doğan bebeklerde vitamin A taşıyıcı proteini olan “retinol binding protein” ve vitamin miktarı düşüktür. Bu durum BPD’ nin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Erken veya geç yan etki oluşturmaksızın vitamin A, BPD gelişimi biraz da olsa azaltabileceği gösterilmiştir (6,102).

Kafein

Kafein, prematürelde apne tedavisinde kanıta dayalı olarak kullanılmaktadır. Premature bebeklerde doğum kilosu <1250 g, gebelik haftası <28 hafta ve BPD riski taşımakta olanlara yaşamın ilk günü profilaktik kafeini verilmektedir. BPD’nin önlenmesinde kafein etkili olduğu görünse de etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (6,103,104).

Diğer Tedaviler

Solunum sistemi yolunda “üreaplazma” olduğunun gösterilmesi BPD gelişimiyle alakalı görüldüğü için, BPD’den korunmasında makrolid grubu antibiyotiklerin kullanılması gerektiği düşünülmüştür (105). Bir başka çalışmada azitromisin tedavisi BPD insidansını azaltmada etkili bulunmuştur (106).

Diüretik tedavisinin kısa süreli pulmoner mekaniği iyileştirdiği gösterilmiş olmasına rağmen, uzun süreli diüretik kullanımının BPD’li bebeklerin klinik sonuçlarını iyileştirdiğine dair çok az kanıt vardır (107).

BPD’nin tedavisinde umut var eden birden çok çalışma halen devam etmektedir:

- İnositolun, sürfaktanın sentez ve sekresyonunu artırarak olgunlaşmasını arttırdığı görülmüştür (108).
- BPD riskini azaltmak için olası bir müdahale olan intratrakeal mezenkimal kök hücre transplantasyonu araştırılmaktadır (109-111).
- “Clara Hücre Proteini” hava yolunun kirpiksiz epiteli tarafından salgılanan antiinflamatuvar ve immünomodülatuvar özellikleri olan bir proteindir. Yapılan çalışmalarda olumlu etkisi gösterilmiştir (112).
- Budesonidin sürfaktana adsorbe ettirilerek intratrakeal uygulanması ile yapılan çalışmalarda BPD üzerinde olumlu sonuçlar ortaya konulduğu görülmüştür (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kahramanmaraş Sağlık ve Uygulama Araştırma Hastanesi Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde Ocak 2014 ile Ocak 2018 yılları arasında takip edilen 25-32 hafta arası doğmuş prematürelde pulmoner kanama öyküsü olan bebekler ile bunlara uygun, hastalar arasından basit rastgele örneklemeyle 1:2 olacak şekilde kontrol grubu belirlendi. Çalışmaya toplam 84 hasta dahil edildi. Her iki gruba, sendromik olgular, konjenital kalp hastaları, metabolik hastalık tanısı olanlar ve ilk 28 günde kaybedilen olgular alınmadı. Hastaların, annelerinde preeklampsi varlığı, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, çoğul gebelik, doğum şekli, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, baş çevresi, birinci ve beşinci dakika APGAR skoru, respiratuvar distres sendromu olup olmadığı, sürfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon uygulama süresi, ncpap süresi, oksijen süresi, birinci ay vücut ağırlıkları, birinci ay kalsiyum düzeyi, birinci ay fosfor değeri, birinci ay alkalen fosfataz değeri, patent duktus arteriozus varlığı, klinik sepsis, kültür pozitif sepsis, full enteral beslenme günü, total parenteral nutrisyon, tedavi edilen ROP, intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit varlığı, izlemde BPD gelişimi taburculuk ağırlığı ve hastanede yatış süresi şeklindeki demografik ve klinik verileri kaydedildi.

Çalışmaya alınma kriterleri: Yenidoğan Yoğun Bakım Bölümünde izlenen 25-32 hafta arası doğan bebekler genel olarak değerlendirildi. Çalışmaya, bebeklerin izlemeleri süresince 28 tane pulmoner kanama gelişene karşılık basit rastgele örneklemeyle 1:2 olacak şekilde 56 tane pulmoner kanama gelişmeyen benzer demografik özelliklerde kontrol grubu olacak şekilde toplamda 84 olgu dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Pulmoner kanama ve kontrol grubuna, sendromik olgular, konjenital kalp hastaları, metabolik hastalık tanısı olanlar, ilk 28 günde kaybedilen olgular dahil edilmedi.

3.1. Tanımlamalar

Respiratuvar Distres Sendromu: İmmatür akciğerlere eşlik eden alveolar surfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Hastanın kliniğinde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanoz gibi klinik bulgular ile ortaya çıkar. Hastanın ilk gününde gitgide artan oksijen ihtiyacı ve akciğer havalanmasının azalması, hava bronkogramı ve retikülogranüler görünüm gibi spesifik radyolojik bulguların ortaya çıkması durumudur (114).

APGAR: Apgar skoru yenidoğanın doğumdan hemen sonraki durumunun ve canlandırmaya yanıtının değerlendirilmesinde kabul edilmiş ve kullanılabilir bir yöntemdir. Hastaların 1.ve 5. dakikadaki Tablo 3.1 teki APGAR skorları skalasına göre değerlendirildi (115).

Tablo 3.1: APGAR skorlaması

Klinik Değerlendirme	0 puan	1 puan	2 puan
Kalp Hızı	0	<100	>100
Solunum Sayısı	Apne	Düzensizleşme	Aktif ağlama
Renk	Soluk, mavi	Ekstremiteler siyanotik	Tüm vücut pembe görünümlü
Kas Tonusu	Yok	Zayıf, azalmış	Aktif, hareketli
Refleksler(moro, emme,yakalama gibi)	Yok	Zayıf, azalmış	Aktif, canlı

Pulmoner kanama: Hastanın kliniğinde aniden bozulma ve ciddi seyreden klinik bir tablodur. Pulmoner kanama ile ilgili tanımla Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2: Pulmoner kanama tanımı (1,32,116)

Pulmoner kanama:
✓. Endotrakeal tüpte veya trakeadan taze kanın görülmesi,
✓. Endotrakeal tüpte veya trakeadan görülen hemorajik sıvının hematokriti venöz hematokritte yakınsa gerçek kanamadır. Eğer hematokrit değeri venöz hematokritin ortalama % 15- 20 düşük ise, kanamanın sebebi hemorajik ödem sıvısıdır. *Eritrosit süspansiyon(ES) transfüzyon ihtiyacının oluşması,
✓. Oksijen ihtiyacının artması(FİO ₂ de %10 dan fazla artış)
✓. Ventilasyon basınç ihtiyacın artması(MAP \geq 2 birim artması veya pozitif ekspirasyon sonu ekspiratuar basıncı (PEEP) 6 ila 8 cm H ₂ O'ya yükseltmek)
✓. Anormal radyolojik bulgular(yama tarzı infiltrasyonlardan yaygın konsolidasyonlara kadar değişiklik gösterebilir)

*:Pulmoner kanama sonrası bakılan hemoglobinin değerindeki düşmeye göre

Klinik sepsis; hastanın kliniğinde kötüleşmesi birlikte laboratuvar bulgularıyla tanı dışı bırakılmadığı ve etkenin gösterilemediği veya EMA sepsis skorlamasına göre tanı konulduğu klinik tablodur (Tablo 3.3) (117,118).

Tablo 3.3: EMA sepsis skorlaması

Klinik Bulgular;
<ul style="list-style-type: none">• Vücut ısısı: >38,5°C veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği
<ul style="list-style-type: none">• Kardiyovasküler Sistemi: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği, idrar <1 ml/kg/saat, hipotansiyon, bozulmuş periferik perfüzyon
<ul style="list-style-type: none">• Solunum Sistemi: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal Sistemi: Beslenme intoleransı, emmede azalma, abdominal distansiyon
<ul style="list-style-type: none">• Cilt ve ciltaltı lezyonlar: Peteşi, sklerem
<ul style="list-style-type: none">• Non-spesifik: İrritabilite, letarji, hipotonisite
Laboratuvar Bulguları:
<ul style="list-style-type: none">• Lökosit sayısı: <4000/ mm³ veya >20.000/mm³ , imatür/total nötrofil oranı: ≥0,2
<ul style="list-style-type: none">• Trombosit sayısı: <100.000/ mm³
<ul style="list-style-type: none">• CRP: >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL
<ul style="list-style-type: none">• Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)
<ul style="list-style-type: none">• Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L
<p>*6 klinik kategoriden en az ikisinde ve 6 laboratuvar kategorisinden en az ikisinde pozitiflik klinik sepsis olarak değerlendirilir. Postnatal 44 haftaya kadar kullanılabilir.</p>

Kültür pozitif sepsis: Etkenin kültür ile ortaya çıkarıldığı sepsistir (117).

Nekrotizan enterokolit(NEK): Kliegman ve Walsh 'ın modifiye ettiği kriterleri içeren Bell evrelemesi kullanılarak tanı konuldu (119,120).

Tablo 3.4: Bell evrelemesi

EVRE	Sistemik bulgular	İntestinal bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Belirgin gastrik residü, hafif distansiyon, gaitada gizli kan	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IB (NEK şüphesi)	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Rektumdan açık kırmızı kanama	Normal veya hafif dilatasyon	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK)	Evre I'e benzer	Belirgin abdominal distansiyon±hassasiyet, gaitada gros kan, barsak seslerinin kaybolması	İntestinal dilatasyon, ileus, fokal pnömatozis intestinalis	Nazogastrik dekompresyon Antibiyotik 7-10 gün
Evre IIB (Kesin NEK)	Hafif metabolik asidoz, trombositopeni	Abdominal duvar ödemi, hassasiyet± sağ alt kadranda kitle	Pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, asit	Evre IIA+Antibiyotik 14 gün, asidoz için bikarbonat
Evre IIIA (İleri NEK)	Hipotansiyon, oligüri, Metabolik ve solunumsal asidoz, DIK	Abdominal sellülit, endurasyon Generalize peritonit	Pnömatozis intestinalis, portal vende gaz, belirgin asit	Evre IIB+, 200 cc/kg/gün sıvı, inotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK)	Hipotansiyon, şok	Perforasyon bulguları	Pnömoperitoneum	Evre IIIA+Cerrahi tedavi

Patent Duktus Arteriozus : Doppler ekokardiyografik ile duktus arteriosus açıklığının 1,5 mm'den fazla olması, sol atrium: aort kökü oranı (La:Ao) > 1.5, soldan sağa diyastolik şantın görülmesi ve soldan sağa kan akımının artması ile tanı konulur (75,121).

Prematüre Retinopatisi: ROP, retina vaskülarizasyonu tam olmayan preterm bebeklerin retinasında ortaya çıkan gelişimsel bir vasküler proliferatif hastalıktır (122). Uluslararası ROP evrelemesi Tablo 3.5 verilmiştir (122).

Tablo 3.5: Uluslararası ROP evrelemesi

ROP Evre	Klinik(vasküler proliferasyon derecesi)
Evre I	Retina dış kenarı kanla beslenmesisağlanamamaktadır. Vasküler ve avasküler retina, demarkasyon hattı ile birbirinden ayrılır.
Evre II	Vitreus içine doğru demarkasyon hattı yüzeyden hafif bir kabarıklık göstermektedir.
Evre III	Kabartı ile birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon görülür.
Evre IV A	Parsiyel retina dekolmanı gelişir, makula tutulumu yok
Evre IV B	Parsiyel retina dekolmanı gelişir, makula tutulumu var
Evre V	Total retina dekolmanı görülür. Artı hastalıkta ise kabartının arkasındaki damarlarda genişleme ve kıvrılma görülür.

İntraventriküler kanama: Transfontanel ultrasonografi ile Volpe kriterlerine göre sınıflandırılması Tablo 3.6'te belirtildiği gibi yapılmaktadır (124).

Tablo 3.6: Volpe kriterlerine göre İVK evrelemesi

Evre	Klinik
Evre 1	Germinal matrikste kanama mevcut (ventrikül içine kanama minimal veya yok)
Evre 2	İntraventriküler kanama , parasagittal kesitte ventrikülün içini %10-50'sini dolduracak kadar kanama olmasıdır.
Evre 3	Ventrikül genişlemesi olur ve ventrikül içine %50 den fazla kanama vardır.
Evre 4	Periventriküler ekodansite

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Komitesi tarafından 05.07.2017 tarihinde 18 numaralı kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılan değişkenlerde hasta ve kontrol grubu arasında ölçüm ile elde edilmiş verilerin karşılaştırılmasında independent samples t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerde hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Mann-Whitney u testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplara göre frekans dağılımının incelenmesinde Chi-Square test, Fisher exact test kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken BPD üzerine etkisini incelemek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Veriler IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 22 paket programında değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Ocak 2014-Ocak 2018 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Bölümünde takip ve tedavi edilen hastalar arasında 25-32 gebelik haftası arası doğan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Dosyalardan elde edilen verilerde pulmoner kanama tanısı almış 28 vaka hasta grubunu oluştururken, benzer demografik özelliklerde basit rastgele örnekleme yöntemi ile belirlenen 56 tane pulmoner kanamayan vakada kontrol grubunu oluşturacak şekilde toplamda 84 olgu çalışmaya dahil edildi.

Her iki grupta yer alan olguların maternal demografik özellikleriyle ilgili veriler Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu preeklampsi, çoğul gebelik, koryoamniyonit, EMR gibi maternal demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Maternal demografik özellikler

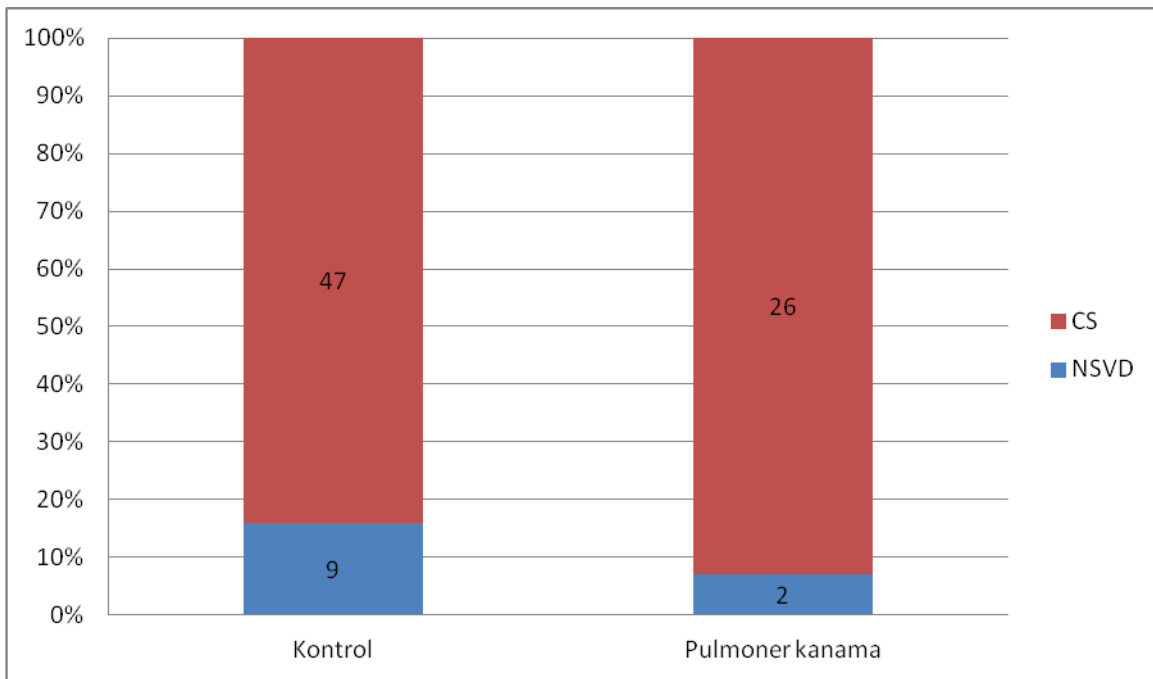
		Kontrol		Pulmoner kanama		p
		sayı (n)	Yüzde(%)	sayı (n)	Yüzde(%)	
Çoğul gebelik	Yok	51	91,1	26	92,9	1,00
	Var	5	8,9	2	7,1	
Koryoamniyonit	Yok	54	96,4	26	92,9	0,598
	Var	2	3,6	2	7,1	
EMR	Yok	52	92,9	22	78,5	0,140
	Var	4	7,1	6	21,5	
Preeklampsi	Yok	37	66,1	16	57,1	0,424
	Var	19	33,9	12	42,9	

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubunu oluşturan infantların gestasyon haftası, doğum ağırlığı, baş çevresi, doğum şekli, cinsiyet gibi demografik özellikleri Tablo 4.2 de gösterilmiştir.

Pulmoner kanama gelişen hastaların gestasyon haftası ortalama olarak $28,6 \pm 2,09$ hafta iken, kontrol grubundakilerin ortalama olarak $28,6 \pm 2,08$ hafta idi. Pulmoner kanama gelişen hastaların ortalama ağırlığı $1113,3 \pm 314$ iken kontrol grubundaki olguların ortalama doğum ağırlıkları 1122 ± 281 gramdı. Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubunun ortalama doğum ağırlıkları birbirine yakın bulunmuştur. Pulmoner kanama gelişen gruptaki olguların baş çevresi ortalaması $27,5 \pm 2,9$ cm iken kontrol grubundakilerin baş çevresi

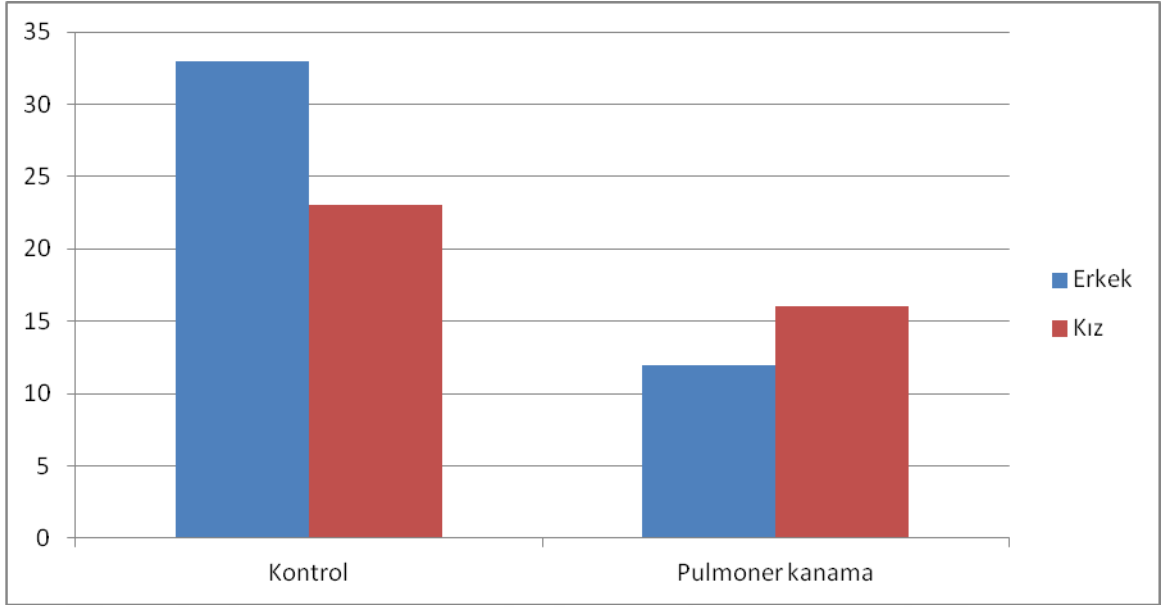
ortalama olarak $27,2 \pm 2,2$ cm olarak ölçüldüğü görülmüştür. Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve baş çevresi açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.2).

Pulmoner kanama gelişen gruptaki hastaların 2 (%7,1) tanesi normal spontan vajinal yolla doğarken 26 (%92,9) tanesi sezaryan ile doğmuştur. Kontrol grubunda bakılan hastaların 9 (%16,1) tanesi normal spontan vajinal yolla doğarken 47(%83,9) tanesi sezaryan ile doğmuştur (Şekil 4.1). Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada doğum şekli bakımından istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4.2).



Şekil 4.1: Doğum şekline göre pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki ilişki

Pulmoner kanama gelişen grupta 12 (%42,8) tane erkek ve 16 (%57,2) tanede kız yer alırken, kontrol grubunu ise 33 (%58,9) erkek ve 23 (%41,1) tanede kız yer aldığı görülmüştür (Şekil 4.2). Cinsiyetlere göre gruplar kıyaslandığında pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki dağılım istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (Tablo 4.2).



Şekil 4.2: Cinsiyetlere göre pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu ilişkisi

Tablo 4.2: İnfantların demografik özellikleri

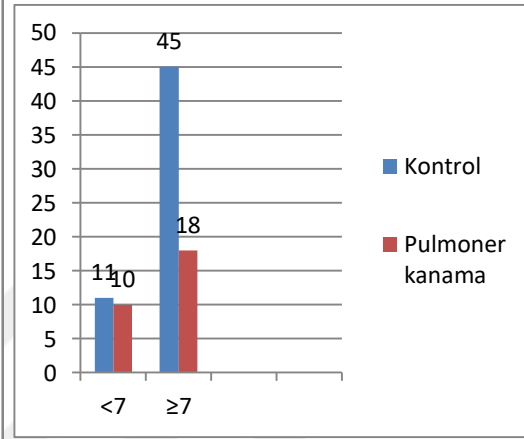
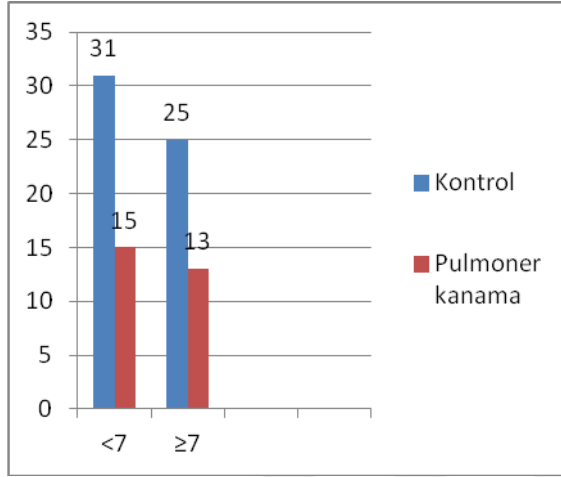
		Kontrol		Pulmoner kanama		p	
Gestasyon haftası	Mean ±SD	28,6	±2,08	28,6	±2,09	0,999	
Doğum ağırlığı	Mean±SD	1122	±281	1113,3	±314	0,899	
Baş çevresi	Mean±SD	27,2	±2,2	27,5	±2,9	0,579	
Doğum şekli	NSVD	n(%)	9	16,1	2	7,1	0,253
	CS	n(%)	47	83,9	26	92,9	
Cinsiyet	Erkek	n(%)	33	58,9	12	42,8	0,164
	Kız	n(%)	23	41,1	16	57,2	

Mean ±SD:Ortalama±Standart sapma, n:vaka sayısı

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubunun birinci ve beşinci Dakika APGAR skorları Tablo 4.3’de verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta 15 hastanın birinci dakika APGAR skoru 7’nin altında 13 hastanın birinci dakika APGAR skoru 7 ve üzerindedir. Kontrol grubunda 31 hastanın birinci dakika APGAR skoru 7’nin altında 25 hastanın birinci dakika APGAR skoru 7 ve üzerindedir (Şekil 4.3a). Pulmoner kanama gelişen grupta 10 hastanın beşinci dakika APGAR skoru 7’nin altında 18 hastanın beşinci dakika APGAR skoru 7 ve üzerindedir. Kontrol grubunda 11 hastanın beşinci dakika APGAR skoru 7’nin altında 45 hastanın beşinci dakika APGAR skoru 7 ve üzerindedir (Şekil 4.3b). Birincive beşinci dakika APGAR skorlaması açısından değerlendirildiğinde pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubun birinci ve beşinci dakika APGAR skorları

		Kontrol	Pulmoner kanama	p
		sayı(n)	sayı (n)	
1.dk.Apgar	<7	31	15	0,877
	≥7	25	13	
5.dk.Apgar	<7	11	10	0,109
	≥7	45	18	

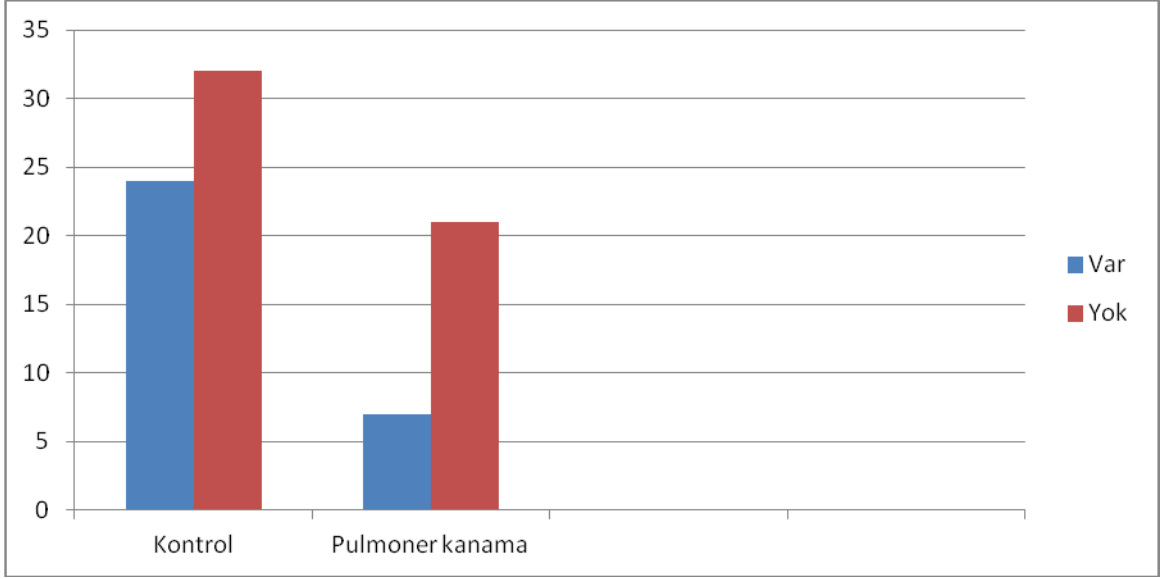


Şekil 4.3a: Birinci dakika APGAR skoru **Şekil 4.3b:** Beşinci dakika APGAR skoru

Her iki grup kıyaslandığında, pulmoner kanama gelişen grupta %75 (21) oranında kontrol grubunda %57,1 (32) oranında RDS öyküsü mevcuttu (Şekil 4.4). Her iki grup kıyaslandığında, pulmoner kanama gelişen grupta %75 (21) kontrol grubunda %57,1 (32) oranında sürfaktan desteği verildiği görülmüştür (Tablo 4.4). Pulmoner kanama gelişen hastaların kanama sırasında %75 (21) oranında mekanik ventilasyon desteği alması görülmesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Her grupta yer alan vakalar arasındaki mekanik ventilasyon varlığı, RDS gelişimi ve sürfaktan verilme ilişkisi

		Kontrol		Pulmoner kanama		p
		sayı (n)	Yüzde (%)	sayı (n)	Yüzde (%)	
RDS	Yok	24	42,9	7	25,0	0,110
	Var	32	57,1	21	75,0	
Sürfaktan	Yok	24	42,9	7	25,0	0,110
	Var	32	57,1	21	75,0	
Mekanik ventilasyon varlığı	Yok	16	28,6	7	25,0	0,729
	Var	40	71,4	21	75,0	



Şekil 4.4: RDS varlığı açısından grupların kıyaslanması

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında İVK açısından yapılan kranial USG evreleme skorları Tablo 4.5’de verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta 25 (%89,3) hastanın evre 2 ve/veya altında, 3 (%10,7) hastanın 2’nin üzerindedir ($p=0,395$). Kontrol grubunda 53 (%94,6) hastanın evre 2 ve/veya altında, 3 (%5,4) hastanın 2 üzeri üzerindedir. İVK açısından yapılan kranial usg ile evreleme skorlarına göre pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında yapılan incelemede istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.5: Gruplar arası İVK evrelemesi

Kranial USG evreleme	Kontrol		Pulmoner kanama		p
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
2 ve altı	53	94,6	25	89,3	0,395
2 üstü	3	5,4	3	10,7	
Toplam	56	100	28	100	

Gruplar mekanik ventilasyon süreleri açısından kıyaslandığında pulmoner kanama gelişen grupta 26 (8-103) gün iken kontrol grupta 2 (0-75) gündü. Pulmoner kanama gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). NCPAP süreleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Pulmoner kanama gelişen grubundaki vakalar 59 (18-180) gün oksijen alırken kontrol grubundakiler 36 (5-108) gün oksijen desteği aldığı görülmüştür. Pulmoner kanama gelişen gruptakilerin daha uzun süre oksijen desteği alması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki ortalama oksijen alım şekilleri ve günleri

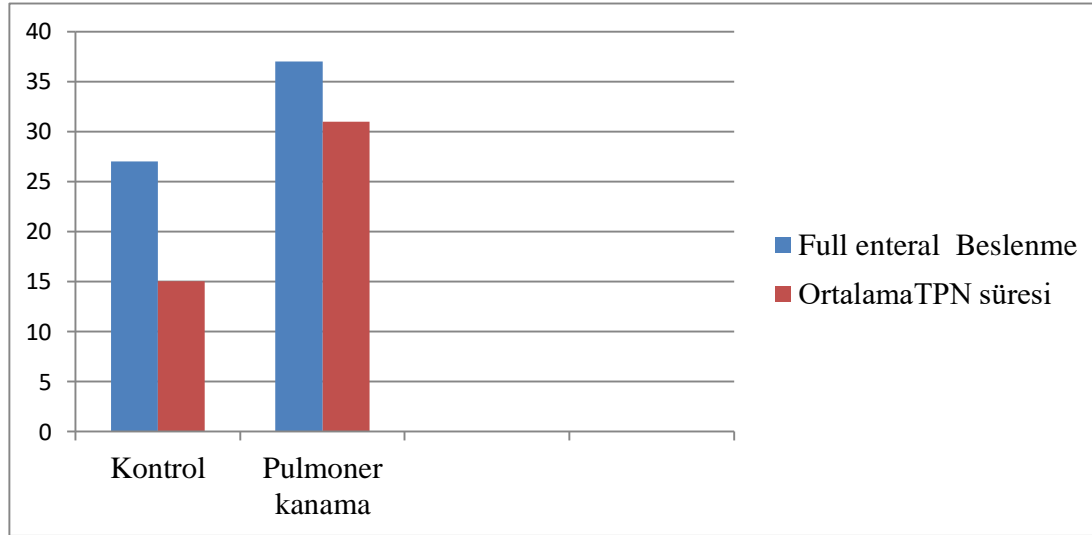
	Kontrol		Pulmoner kanama		p
	Süre(gün)	Median (Mn-Mx)	Süre(gün)	Median (Mn-Mx)	
Mekanik Ventilasyon	2	0-75	26	8-103	0,001
NCPAP	11	0-72	9	0-30	0,922
Serbest Oksijen	36	5-108	59	18-180	0,011

Median(mn-mx): Median(Minimum-Maksimum)

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki full enteral beslenmeye başlama günü ile ortalama total parenteral nutrisyon (TPN) süresi arasındaki ilişki Tablo 4.7’de verilmiştir. Full enteral beslenmeye başlama günü açısından kontrol grubunda ortalama 27 (6-66) güne denk gelirken pulmoner kanama gelişen grupta 37 (0-121) güne denk gelmektedir. Pulmoner kanama gelişen grup daha uzun sürede full enteral beslenmeye başlanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012). Ortalama TPN süresi açısından kontrol grubunda ortalama 15 (0-59) güne denk gelirken hasta grubunda 31 (5-70) güne denk gelmektedir. Pulmoner kanama gelişen grup kontrol gruba göre daha uzun sürede TPN ile beslenmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki full enteral beslenmeye başlama günü ile ortalama TPN süresi arasındaki ilişki

	Kontrol		Pulmoner kanama		p
	Süre(gün)	Median (Mn-Mx)	Süre(gün)	Median (Mn-Mx)	
Full Enteral Beslenmeye Başlama Günü	27	6-66	37	0-121	0,012
TPN süresi	15	0-59	31	5-70	0,006



Şekil 4.5: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki full enteral beslenme başlama günü ile ortalama TPN süresi arasındaki ilişki

Gruplar, birinci ayda bakılan kalsiyum düzeyi, fosfor düzeyi, alkalen fosfataz düzeyi, vücut ağırlığı ve taburculuktaki ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilmemiştir. Ancak Pulmoner kanama gelişen grup kontrol grubuna göre daha uzun hastanede kalmıştır (78±42). Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada taburculuk günü istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur (p=0,025) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında birinci aydaki kalsiyum, alkalen fosfataz, fosfor, vücut ağırlığı ve taburcu gün ile taburculuktaki ağırlığı arasındaki ilişki

	Kontrol		Pulmoner kanama		p
	Ortalama değer	Mean±SD	Ortalama değer	Mean±SD	
Birinci Ay Ca düzeyi	9,2	±0,5	9,1	±0,8	0,642
Birinci Ay P düzeyi	5,5	±0,9	5,5	±0,8	0,987
Birinci Ay ALP düzeyi	404	±214	340	±161	0,177
Birinci Ay Vücut Ağırlığı	1431	±319	1375	±358	0,473
Taburculuk günü	62	±25	78	±42	0,025
Taburculukta vücut ağırlığı	2028	±328	2178	±483	0,096

Median(mn-mx): Median(Minimum-Maksimum), Ca:kalsiyum,P:Fosfor, ALP:Alkalen fosfataz

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu kıyaslandığında aralarındaki NEK, kültür pozitif sepsis ve klinik sepsis sayıları ve yüzdeleri Tablo 4.9’de verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta hastaların 14 (%50) tanesinde kültür pozitif sepsis görülmüştür. Kontrol grubunda bakılan hastalar kültür pozitif sepsis açısından gözlemlendiğinde 13 (%23,2) tanesinde kültür pozitif sepsis bulunmuştur. Kültür pozitif sepsis açısından gruplar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir (p=0,013).

Pulmoner kanama gelişen hastaların 2 (%7,1) tanesinde NEK var olup 26 (%92,9) tanesinde NEK saptanmamıştır. Kontrol grubunda bakılan hastalarda ise NEK açısından değerlendirildiğinde 47 (%83,9) tanesinde NEK yok, 9 (%16,1) tanesinde NEK görülmüştür. NEK açısından pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,322).

Pulmoner kanama gelişen hastaların 10 (%35,7) tanesinde klinik sepsis var olup 18 (%64,3) tanesinde klinik sepsis saptanmamıştır. Kontrol grubunda bakılan hastalarda ise klinik sepsis açısından değerlendirildiğinde 30 (%53,6) tanesinde klinik sepsis yok, 26 (%46,4) tanesinde klinik sepsis görülmüştür. Klinik sepsis açısından pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,122).

Tablo 4.9: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki NEK, kültür pozitif sepsis ve klinik sepsis ilişkisi

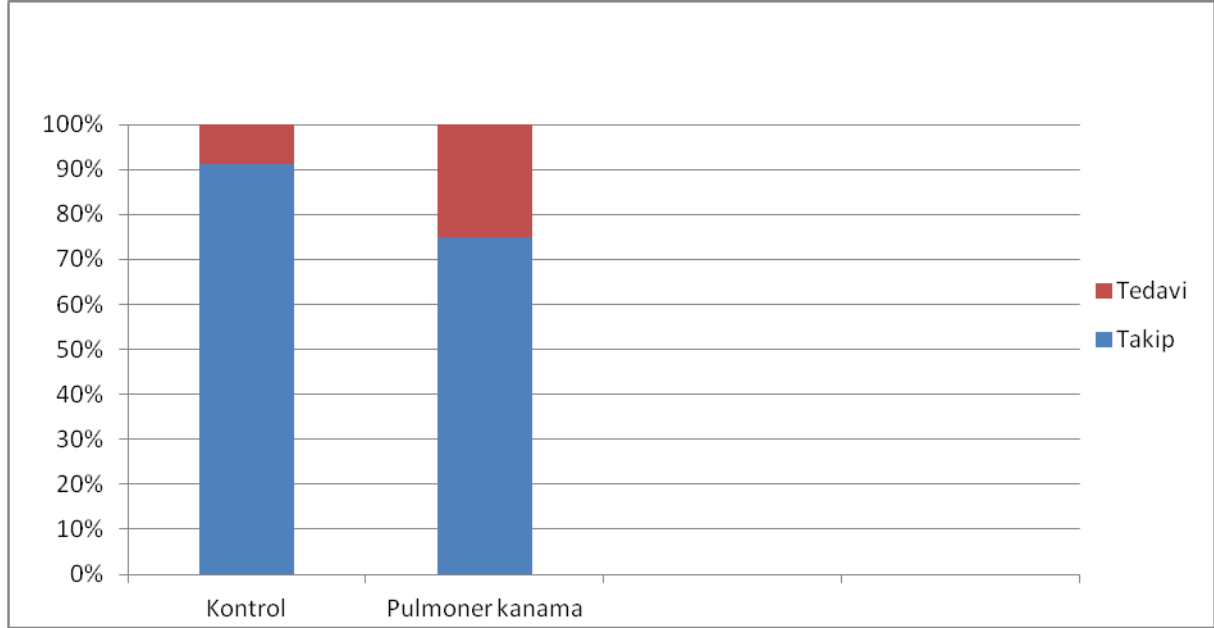
		Kontrol		Pulmoner kanama		p
		Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	
KültürPozitif Sepsis	Yok	43	76,8	14	50,0	0,013
	Var	13	23,2	14	50,0	
Klinik Sepsis	Yok	30	53,6	10	35,7	0,122
	Var	26	46,4	18	64,3	
NEK	Yok	47	83,9	26	92,9	0,322
	Var	9	16,1	2	7,1	

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında tedavi gerektiren ROP ve takip edilen ROP hastaların oranları ve yüzdeleri Tablo 4.10’de verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta bakılan hastaların 21 (%75) tanesi takip edilmiş, 7 (%25) tanesinde tedavi (laser ve/veya antiVEGF) edilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta ROP tedavi ihtiyacı olan vaka sayısı daha fazla görülmektedir. Kontrol grubunda bakılan hastaların 51 (%91,1) tanesi takip edilmiş, 5 (%8,9) tanesinde tedavi (laser ve/veya antiVEGF) edilmiştir

(Şekil 4.6). Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,047) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Tedavi gerektiren ROP ile takip edilen ROP hastaların sayısı ve yüzdeleri

Tedavi şekli	Kontrol		Pulmoner kanama		P
	sayı(n)	Yüzde(%)	sayı(n)	Yüzde(%)	
Takip edilen	51	91,1	21	75,0	0,047
Tedavi Alanlar(Laser, AntiVEGF)	5	8,9	7	25,0	



Şekil 4.6: Tedavi gerektiren ROP ile takip edilen ROP hastaların yüzdeleri

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubunda yer alan vakalarda klinik olarak anlamlı PDA gelişimi, PDA'nın geliştiği gün, PDA'nın hangi yöntemle tedavi edildiği ve tedavi sonrası PDA'nın kapanıp kapanmadığını belirttiği sayı ve yüzdeler Tablo 4.11'de verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta ise bakılan hastaların 17 (%60,8) tanesinde anlamlı PDA yok, 11 (%39,2) tanesinde klinik olarak anlamlı PDA saptanmıştır. Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0,005). Kontrol grubunda bakılan hastaların 49 (%87,5) tanesinde anlamlı PDA yok, 7 (%12,5) tanesinde klinik olarak anlamlı PDA tespit edilmiştir. PDA tanısı almış olan vakalar günlere göre gruplandırıldığında; 1-7 günler arasında 4 vaka, 8-14 günler arasında 4 vaka, 15 gün ve sonrası 3 vakada anlamlı PDA tespit edilmiştir. Aynı şekilde kontrol grubunda, 1-7 günler arasında

5 vakada, 8-14 günler arasında 1 vakada, 15 gün ve sonrası 1 vakada anlamlı PDA saptanmıştır (Tablo 4.11).

Anlamlı PDA tanısı konulan olgulara kapatmaya yönelik; sadece İbuprofen ile hasta grubunda 2 vakaya kontrol grubunda 1 vakaya, sadece parasetamol ile hasta grubunda 5 vakaya kontrol grubunda 3 vakaya, ikili kombine tedaviyle(İbuprofen+parasetamol) hasta grubunda 4 vakaya kontrol grubunda 2 vakaya ve son olarak medikal tedaviye rağmen kapanmayan kontrol grubunda 1 vakaya belirtildiği şekillerde tedavi uygulanmıştır. Bu tedaviler sonucunda hasta grubunda 8 olguda PDA kapanmış olup 3 olguda ise ince PDA saptanmıştır. Kontrol grubunda ise anlamlı PDA tanısı konulan 7 olguya yönelik yapılan tedavi şekilleri sonucunda PDA'larının kapandığı gözlemlenmiştir. PDA tanı günleri, tedavi şekilleri ve sonuçları hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.11).

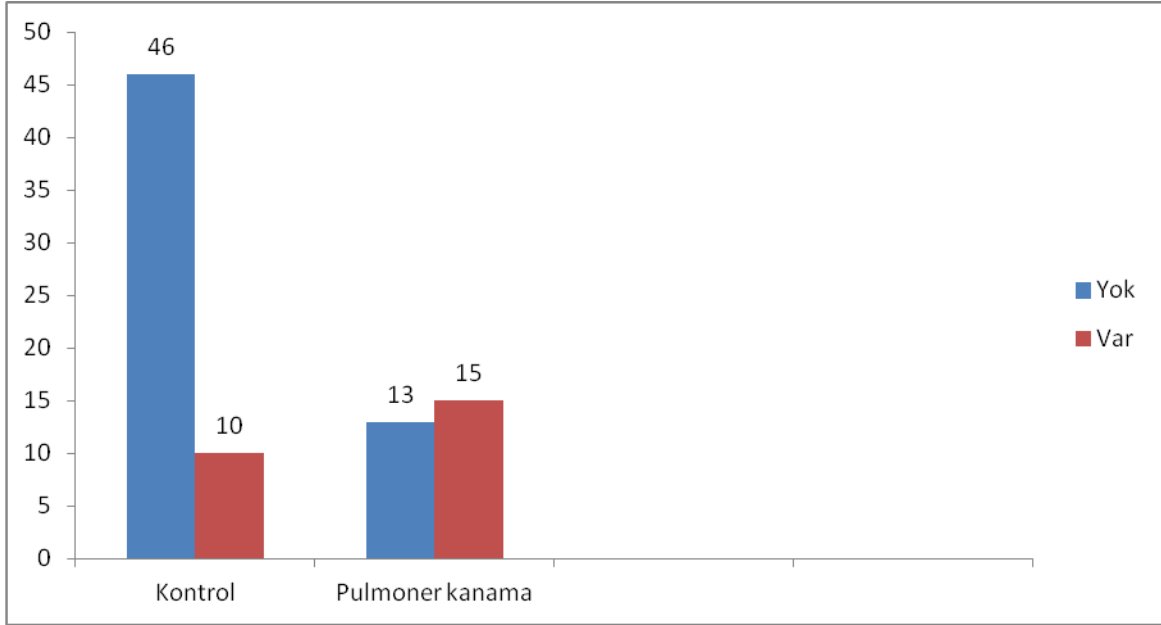
Tablo 4.11: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasında PDA ilişkisi

		Kontrol		Pulmoner kanama		p
		sayı (n)	Yüzde(%)	sayı (n)	Yüzde(%)	
PDA	Yok	49	87,5	17	60,7	0,005
	Var	7	12,5	11	39,3	
PDA Gün	1-7 gün	5	71,4	4	36,4	0,403
	8-14 gün	1	14,3	4	36,4	
	15 gün ve sonrası	1	14,3	3	27,2	
PDA Tedavi	İbuprofen	1	14,3	2	18,2	0,795
	Parasetamol	3	42,9	5	45,5	
	İbuprofen +Parasetamol	2	28,6	4	36,4	
	Ligasyon	1	14,3	0	0,0	
PDA Sonuç	İnce PDA	0	0,0	3	27,3	0,245
	Kapandı	7	100,0	8	72,7	
	Açık	0	0,0	0	0,0	

Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubunda orta ve ağır BPD gelişimi açısından hastaların sayıları ve yüzdeleri Tablo 4.12'de verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta bakılan hastaların 13 (%46,4) tanesinde BPD yok, 15 (%53,6) tanesinde orta ve ağır BPD gözlemlenmiştir (Şekil 4,7). Kontrol grubunda bakılan hastaların 46 (%82,8) tanesinde BPD yok, 10 (%17,2) tanesinde orta ve ağır BPD gözlemlenmiştir (Tablo 4.12). Pulmoner kanama gelişen grupta orta ve ağır BPD gelişen olgu sayısı daha fazla görülmektedir. Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 : Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki BPD ilişkisi

BPD(orta ve ağır)	Kontrol		Pulmoner kanama		P
	Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı (n)	Yüzde(%)	
Yok	46	82,8	13	46,4	0,001
Var	10	17,2	15	53,6	
Toplam	56	100,0	28	100,0	

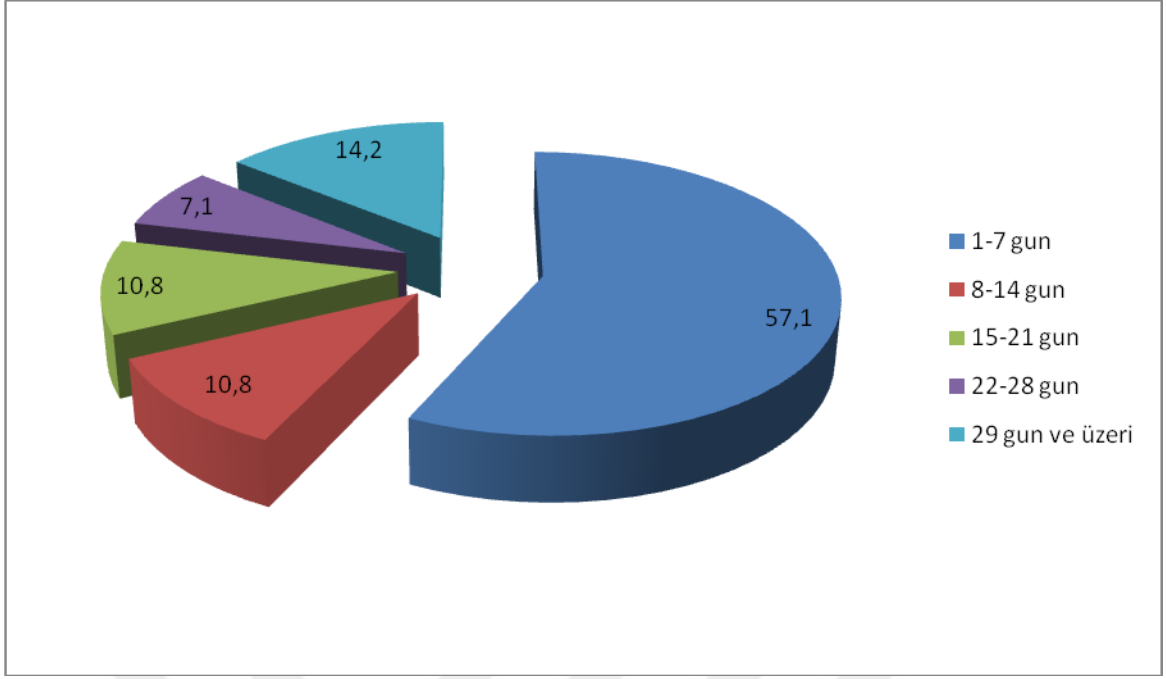


Şekil 4.7: Pulmoner kanama gelişen grup ile kontrol grubu arasındaki orta ve ağır BPD varlığını ve yokluğunu gösteren oranları

Pulmoner kanama gelişen vakaların pulmoner kanamanın geliştiği günlere göre sayı ve yüzdeler tablo 4.13 te verilmiştir. Pulmoner kanama gelişen hastaların yarısından fazlası ilk yedi günde kanadığı görülmüştür. Hastaların 16 (%57,1) tanesi 1-7. gün, 3 (%10,8) tanesi 8-14. gün, 3 (%10,8) tanesi 15-21. gün, 2 (%7,1) tanesi 22-28. gün, 4 (%14,2) tanesi 29.gün veya sonra ki günlerde pulmoner kanamıştır(Şekil 4.9).

Tablo 4.13: Pulmoner kanama gelişen grupta yer alan hastaların pulmoner kanamaya başladığı günler ve yüzdeleri

Pulmoner Kanama Günü	Sayı(n)	Yüzde(%)
1-7 gün	16	57,1
8-14 gün	3	10,8
15-21 gün	3	10,8
22-28 gün	2	7,1
29 gün ve üzeri	4	14,2



Şekil 4.8: Pulmoner kanama grubundaki hastaların günlere göre pulmoner kanama dağılımı

Çalışmamızla ilgili olarak bağımsız değişkenlerin bağımlı değişken BPD üzerine etkisini incelemek üzere lojistik regresyon analizi yapıldı. Gestasyon haftası ve mekanik ventilasyon süresi BPD'nin üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gestasyon haftası yüksek olan bireylerde gestasyon haftası düşük olan bireylere göre yaklaşık yüzde 50 daha az BPD gözlenme olasılığına sahip olduğu görülmektedir. Mekanik ventilasyon süresi yüksek olan bireylerde düşük olan bireylere göre 1,1 kat daha fazla BPD gözlenmektedir. Klinik sepsis ve PDA tanısı alanlarda BPD 1,4 kat daha fazla görülmektedir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Gestasyon haftası, mekanik ventilasyon süresi, klinik sepsis, PDA ve BPD ilişkisi

	P değeri	OR	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Gestasyon Haftası	0,035*	0,519	0,282	0,955
Mekanik ventilasyon süresi	0,001*	1,157	1,074	1,247
PDA	0,783	1,419	0,118	17,080
Klinik sepsis	0,749	1,440	0,155	13,421

OR: Odds ratio, GA:Güven aralığı Lojistik regresyon analizi; Nagelkerke R²:0,826; bağımlı değişken: BPD; Bağımsız değişkenler: gestasyon haftası, mekanik ventilasyon süresi, klinik sepsis varlığı, PDA,* Bağımsız değişkenin etkisi istatistiksel olarak anlamlı; OR: Odds ratio, GA:Güven aralığı

Pulmoner kanama BPD üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlıdır. Pulmoner kanama arttıkça BPD gözlenme olasılığı artacaktır. Pulmoner kanaması olan bireylerde pulmoner kanaması olmayan bireylere göre BPD gözlenme olasılığı 5,3 kat daha fazladır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Pulmoner kanama ve BPD ilişkisi

	P değeri	OR	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
Pulmoner Kanama	0,001*	5,31	0,069	0,517

Lojistik regresyon analizi; Nagelkerke R2:0,175; bağımlı değişken: BPD; Bağımsız değişkenler: Pulmoner kanama; ;* Bağımsız değişkenin etkisi istatistiksel olarak anlamlı; OR:Odds ratio, GA: Güven aralığı

Pulmoner kanama ile Mekanik ventilasyon süresi ilişkileri prediktör değişken olmaları nedeniyle lojistik regresyon modeline birlikte alınmamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Pulmoner kanama ile Mekanik ventilasyon süresi arasındaki korelasyon ilişkisi

	Mekanik ventilasyon süresi	
	r	P
Pulmoner Kanama	0,472	<0,001*

Point biserial Correlation Coefficient;* Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yeni ventilatör tedavi modaliteleri ile son zamanlardaki gelişmelerle birlikte mortalite ve morbiditede önemli oranda azalma sağlanmıştır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşatılmasıyla birlikte respiratuar morbiditeler ve uzun dönem sekeller halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (32). Pulmoner kanama akut dönem problemi olarak karşımıza çıkan katastrofik bir klinik tablodur.

Pulmoner kanama en sık doğumdan sonraki ilk birkaç günde görülür (1). Çalışmamızda 1-7 günde 16 (%57,1) tane, 8-14 günde 3 (%10,8) tane, 15-21 günde 3 (%10,8) tane, 22-28 günde 2 (%7,1) tane, 29. gün ve sonrası 4 (%14,2) tane hasta pulmoner kanadı. Çalışmamızda pulmoner kanama görülen prematüre hastaların yarısından fazlasında ilk haftada pulmoner kanama geliştiği gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda sürfaktanın çok erken doğmuş bebeklerde, pulmoner kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Raju ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta analiz çalışmada çok erken doğmuş bebeklerde sürfaktanın kullanılması ile pulmoner kanama ilişkisi ortaya konulmuştur. Sürfaktanın akciğer kompliyansını düzelttiğini, duktus arteriosusdan soldan sağa şantı arttırarak, pulmoner kanama riskini % 47 oranında artırdığı ileri sürülmüştür (23). Scholl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RDS'nin iyileşmesi ile azalan pulmoner rezistans ve erken ekstubasyon ile orta geniş PDA'dan sol sağ şantın artarak pulmoner kanamanın arttığı gösterilmiştir (21). Yapılan başka bir çalışmada ise in vitro sürfaktanın alveol kapillerine sitotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (125). Strauss ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise in vitro sürfaktanın trombosit agregasyon ve adezyonunu azaltarak, pıhtılaşma zamanını uzatarak pulmoner kanamaya neden olabileceği görülmüştür (126). Özalkaya ve ark. pulmoner kanaması olan prematürelere pulmoner kanaması olmayan prematürelere göre RDS ve sürfaktan verilme oranının daha yüksek olduğunu göstermişler. Elde ettikleri sonuçlarla RDS'nin mi sürfaktanın mı pulmoner kanamayı artırdığını gösterememişlerdir (127).Yaptığımız çalışmamızda pulmoner kanama gelişen grupta 21'inde RDS tanısı konulup sürfaktan tedavisi verildiği gözlemlenmiştir. Pulmoner kanama gelişmeyen kontrol grubu ise 32'sinde RDS tanısı konulup sürfaktan tedavisi verildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda pulmoner kanaması olan prematürelere kontrol grubundaki prematürelere göre RDS ve sürfaktan verilme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilsede, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Prematüre bebeklerde PDA, soldan sağa şant oluşturmasıyla pulmoner vasküler yatakta yüksek kan akışına ve yüksek basınca yol açarak pulmoner kanamaya neden olur (128,129). Yapılan bir çalışmada soldan sağa şantın neden olduğu büyük PDA'ların sol ventrikül hacminin aşırı yüklenmesine bağlı olarak sol ventrikül disfonksiyonuna ve pulmoner kanamaya neden olduğu gösterilmiştir (130). Kluckow M. ve ark. yaptıkları çalışmada prematürlerde hemodinamik olarak anlamlı PDA varlığının pulmoner kanama ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu göstermişlerdir. 30 haftadan küçük doğmuş 126 bebekte; pulmoner kanama vakalarında PDA ortalama çapının daha büyük (2 vs 0,5 mm) ve pulmoner kan akımının daha fazla (326 vs 237 mL/kg/dk) olduğu göstermişlerdir. Pulmoner kanaması olan 12 hastanın PDA çapı daha geniş ve pulmoner kan akımını daha yüksek bulunmuş (131). Marshall DD ve ark. postnatal 36.haftada hayatta kalan 865 çok düşük doğum ağırlıklı bebekten oluşan bir seride yaptıkları çalışmada, doğumdan sonraki ilk haftada PDA tanısı alanlarının BPD oluşma riskini 4,5 kat artırdığını göstermişler (132). Erken PDA taraması, erken PDA tedavisi çok erken doğmuş bebeklerde pulmoner kanama insidansını azalttığı ileri sürülmüştür (133,134). Çalışmamızda, Pulmoner kanama gelişen grupta bakılan hastaların 11'inde klinik olarak anlamlı PDA saptanmıştır. Kontrol grubunun ise 7'sinde klinik olarak anlamlı PDA tespit edilmiştir. Çalışmamızda hemodinamik olarak anlamlı PDA pulmoner kanama görülen grupta yaklaşık 3 kat daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir (p=0,005).

Bakteriyel enfeksiyonların, endotoksemi ve uzun süreli oksijen desteği, pulmoner mikrovasküler endotele zarar verir (135). Günümüzde oksidatif stres ile inflamasyon arasında ciddi bir ilişki olduğu bellidir (136). Enflamasyon sırasında, makrofajlar NO salınan Toll benzeri reseptörler veya dokuya saldırabilen oksijensiz radikallerle aktive edilir. Serbest radikaller ayrıca pro-enflamatuvar sitokinleri uyarır (137,138), reaktif oksijen türleri, inflamasyon; PDA, BPD, NEK, ROP, periventrikuler lökomalaziye yol açan farklı organların yaralanmasına neden olmaktadır (139). Sepsiste artan mikrovasküler geçirgenlik söz konusu olduğu belirtilmiştir (140). Yapılan çalışmalarda, intrauterin nötrofil aktivasyonunun, solunum sıkıntısı olan preterm yenidoğanlarda pulmoner kanama gelişimine etkisinin olabileceği gösterilmiştir (141). Yapılan başka bir çalışmada, yenidoğan bebekte enfeksiyon ile pulmoner kanama ilişkisi gösterilmiştir. Enfeksiyon muhtemelen DIK'e ya doğrudan kan damarlarına zarar vererek ya da enfektif organizmanın endotoksiniyle endotele zarar vererek neden olduğu speküle edilmiştir. Bu şekilde gelişen DIK hemorajik diateze yol açabilir. Akciğer son derece vasküler bir organ olduğu için,

dokusunun solunum hareketleriyle gerilmesi ve parçalanması, enfekte bebeklerde akciğer kanamasının sık görülmesini açıklayabilir. Çalışmanın sonuçları ayrıca ağır sepsisli bebeklerin hematolojik değişikliklerin ve pıhtılaşma durumunun izlenmesinin önemini vurgulamıştır (142). Bizim çalışmamızda ise pulmoner kanama gelişen grupta kültür pozitif sepsis oranı anlamlı olarak fazla gözlenmiştir (p=0,013).

Pulmoner hemoraji genellikle mekanik ventilasyon tedavisine başlanan bebeklerde yaşamın ikinci ve dördüncü günleri arasında oluşur ve yüksek konsantrasyonda oksijenle mekanik ventilasyona bağlı akciğer doku hasarı gelişebilmektedir (143). 2016 yılında yapılan bir çalışmada mekanik ventilasyon ile takip edilen hastalarda % 2,5 oranında pulmoner kanama geliştiği gözlemlenmiştir (144). Başka bir çalışmada ise mekanik ventilasyon komplikasyonları sonucu mortalite gelişen olgularda pulmoner kanamanın yer aldığı görülmüştür (145). Yaptığımız bu çalışmada pulmoner kanama gelişen hastaların %75'i kanama sırasında mekanik ventilasyon desteği almaktaydı. Pulmoner kanama gelişen gruptaki mekanik ventilasyon desteği alan hastaların oranının daha fazla olduğu görülsede, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Pulmoner kanamanın prematürlerde meydana gelmesi çok zararlıdır, bu da pulmoner kanama gelişen hastalarda oksijen kullanımının ve hastaneye yatış süresinin artmasıyla ortaya konmuştur (146). Oksijen desteği sıklıkla hipoksik solunum yetmezliği olan premature bebeklerde hayat kurtarıcı bir tedavi olarak kullanılsa da, aşırı veya uzun süreli oksijene maruz kalma ROS üretiminin artmasına ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonuna neden olur (63). Pulmoner kanayan olgularda artmış oksijen ihtiyacı ve basınç desteği söz konusudur. Bu çalışmada pulmoner kanama gelişen grupta mekanik ventilasyon ile tedavi süresi, oksijen desteği süresi, hastanede yatış süresi, daha uzundu.

Türkiye'de yapılan, 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, ≤ 32 hafta altı 6115 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %27'si ROP %6,7'si ciddi ROP tanısı aldığı görülmüştür (147). Süren ve ark. ortalama doğum haftası 31 ve ortalama doğum ağırlığı 1440 gr olan 848 bebekten %46.9'unda ROP, %23.3'ünde de tedavi gerektiren ROP olduğu görülmüştür (148). Hungi ve ark. Hindistan'da yaptıkları çalışmada ROP insidansını %41.5, tedavi gerektiren ROP oranını ise %26.4 olarak bulmuşlar. ROP saptanan olguların ortalama doğum ağırlığı 1555.9 gr iken ortalama doğum haftası 32.2 hafta olarak bulunmuştur (149). Çalışmamızda pulmoner kanama gelişen hasta grubunda pulmoner kanama gelişmeyen kontrol grubuna göre ROP tedavi ihtiyacı olan vaka oranı daha fazla görülmektedir. Pulmoner kanama gelişen grupta bakılan hastaların 7 (%28)

tanesi tedavi (laser ve/veya antiVEGF) edilmiştir. Kontrol grubunda bakılan hastaların 5 (%8,9) tanesi tedavi (laser ve/veya antiVEGF) edilmiştir. Pulmoner kanama gelişen grupta tedavi gerektiren ROP tanılı olgu sayısı ve oranı kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek farklı bulunmuştur (p=0,047).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda prematüre bebeklerde pulmoner kanama sonrası sağkalım oranının arttığı, ancak BPD ve IVH insidansının da arttığı gösterilmiştir. Pulmoner kanama sonrası BPD gelişme oranlarının %50-70 arasında seyrettiği ileri sürülmüştür. Ancak pulmoner kanama ile BPD gelişim arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilememiştir (150,151). Ahmad ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise pulmoner kanama ile BPD arasında herhangi bir ilişki ortaya konulamamıştır(152). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin yaptığı bir çalışmada 1997-2002 yıllarında BPD görülme sıklığının doğum ağırlığı 1.001-1.250 gram olanlarda %14 olarak bulunmuştur (153). Literatürde doğum ağırlığı 1500 gr altında olan ÇDDA bebeklerde BPD sıklığı %3 ile %43 arasında bildirilmiştir (154). Başka bir çalışmada ise <30 gestasyon haftası ve 1500 gramın altında doğan 60.000 bebekte BPD gelişim oranı % 20 olarak tahmin edilmiştir(155). Bir başka çalışmada ise sağkalan ÇDDA bebeklerde BPD sıklığı % 17.4 olarak bulunmuştur (156). Yaptığımız bu çalışmada, hem pulmoner kanama gelişen grupta hem de kontrol grubunda yer alan olguların ortalama ağırlığı yaklaşık olarak ortalama 1112 gram ve gestasyon haftası 28,6 haftalıktı. Çalışmamızda, pulmoner kanama gelişen grupta 15 (%53,6) tanesinde kontrol grubunda 10 (%17,9) tanesinde orta ve ağır BPD olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz verilerde her iki grubu birlikte değerlendirdiğimizde orta ve ağır BPD oranı %29 olduğu görülmüştür. Literatürde yer alan benzer ağırlık ve gestasyon haftasına sahip hastalarının oranıyla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamıza bakıldığında pulmoner kanama gelişen hasta grubunda yaklaşık her iki olgudan birinde orta ve ağır BPD geliştiği gözlemlenmiştir. Elde edilen bu verilerle, pulmoner kanama sonrası hastaların %53,6'sında orta ve ağır BPD gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur. Pulmoner kanama arttıkça BPD görülme olasılığı arttığını düşünmekteyiz. Nitekim yaptığımız bu çalışmada pulmoner kanama gelişen prematürlerde pulmoner kanama gelişmeyen olgulara göre BPD görülme olasılığı 5,3 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Son zamanlarda pulmoner kanama sonrası hayatta kalma oranlarında artışla birlikte BPD gibi respiratuar problemlerin önlenmesi ve tedavisi daha da önemli hale gelmiştir. Bu yüzden BPD'nin patogenezi ve risk faktörlerin bilinmesi önemlidir. BPD'nin

patogenezinde son dönemde özellikle akciğer inflamasyonun üzerine odaklanılmıştır (48). Akciğerlerin inflamasyonu ile birlikte alveola-kapiller geçirgenliğinde artışa neden olmakta ve çok sayıda proinflamatuvar sitokinlerin, makrofaj ve lökositlerle birlikte eritrositlerin alveol içinde görülmeye başladığı bilinmektedir. Biriken bu kan hücreleri ve inflamatuvar mediatörlerin sonucu gelişebilecek fibrotik dokularla birlikte akciğerlerde BPD gibi respiratuvar problemler ortaya çıkabilmektedir. Yaptığımızda bu çalışmada da BPD gelişimindeki diğer risk faktörleri ile pulmoner kanamanın BPD gelişimi üzerine etkisini speküle ettik. Bu çalışma pulmoner kanama ile BPD gelişimi ilişkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Sonuç olarak anlamlı pulmoner kanama gelişen prematürelere, daha ciddi komplike respiratuvar problemler yaşamaktadır. Uzun süre oksijen tedavisi ve mekanik ventilasyon süresi BPD gelişme riskini artırdığından pulmoner kanama gelişen gruptaki olgularda daha yüksek oranda BPD gelişebileceğini öngörmekteyiz. Bunun yanında pulmoner kanama görülen preterm akciğerlerin, intraalveoler hasarlanma ve kontrolsüz inflamatuvar aktiviteye maruz kalarak, akciğer gelişiminin tamamlanma sürecini akamete uğratmış olabileceğini düşünüyoruz. Bu yol ile pulmoner kanamanın primer akciğer hasarlanmasının önünü açtığımızda düşünmekteyiz. BPD'ye gelişmesine yönelik tedavi sürecini ve/veya profilaksi imkanlarının bu olgularda erken planlanabileceğini öngörmekteyiz. Literatürde yeterli çalışma olmamasından dolayı benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Pulmoner kanama gelişen prematürelere, daha ciddi komplike respiratuar problemler yaşamaktadır.
- Pulmoner kanama gelişmesinde PDA önemli bir klinik durumdur. Kronik respiratuar problemlerin gelişmemesi için profilaktik önlemlerin alınmasının gerektiğini düşünüyoruz.
- Hastalarda gelişen respiratuar problemlerde mümkün olduğunca invazif olmayan solunum stratejilerin uygulanması ve mekanik ventilasyondan kaçınılması önerilir. Çünkü mekanik ventilasyonla birlikte akciğerlerde barotravma ve volumtravmaya bağlı ciddi hasarlanmalar ortaya çıkabilmektedir.
- Hem pulmoner kanama gelişen hem de pulmoner kanama gelişmeyen hastalarda tedavi gerektiren ROP oranlarına bakıldığında bu hastalarda göz muayenesi önemli yer tutmaktadır.
- Pulmoner kanama gelişen hastalar daha uzun süre TPN ile beslenmektedir. Oral beslenmeye daha geç sürede geçilebilmektedir.
- Pulmoner kanama gelişenlerde klinik tabloya sepsisinde eklenmesiyle akciğerlerde ciddi hasar meydana gelmekte, bu durum hastaların daha uzun süre oksijen ihtiyacının oluşmasına ve daha uzun süre hastanede yatmasına zemin hazırlamaktadır.
- Yaptığımız bu çalışmada toplam oksijen tedavi süresi, ortalama mekanik ventilasyon tedavi süresi ve hastanede yatış süresi pulmoner kanama gelişen grupta pulmoner kanama gelişmeyen vakalara göre daha uzun olduğu görüldü.
- BPD gelişimindeki birçok risk faktörleri ile pulmoner kanamanın BPD gelişimi üzerine etkisini ortaya koymaya çalıştık. Pulmoner kanama gelişen hastalarda BPD'nin önlenmesi için profilaktik imkânların erkenden alınması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Zahr R.A, Ashfaq A, MD, Marron-Corwin M, Neonatal Pulmonary Hemorrhage neoreviews 2012; 13: e302-6
2. Ovalı F, Gürsoy T, Neonatoloji cep kitabı, 2.baskı, s.234, Akademi Kitapevi, İstanbul 2014
3. Örs R, Tarakçı N. Pulmoner Hemoraji. J Pediatr Sci 2013; 9: 38-43.
4. Lodha A, Kamaluddeen M, Akierman A, Amin H. Role of hemocoagulase in pulmonary hemorrhage in preterm infants: a systematic review. Indian J Pediatr. 2011;78(7):838–844
5. Khetan R, Hurley M, Spencer S and Bhatt JM: Bronchopulmonary dysplasia within and beyond the neonatal unit. Adv Neonatal Care; quiz E1-E2, 2016; 16: 17-25
6. Arsan S, Korkmaz Toygar A, Oguz S, Bronkopulmoner displazi korunma, tedavi ve izlem rehberi, 2018, (www.neonatology.org.tr), Erişim tarihi: 01.12.2018
7. Bhandari, Anita MD; Bhandari, Vineet MD, DM New Bronchopulmonary Dysplasia: A Clinical Review Volume 2011; 18(3), p 137–143
8. Nelin LD, Bhandari V. How to decrease bronchopulmonary dysplasia in your neonatal intensive care unit today and "tomorrow". F1000Res. 2017; 21; 6:539.9.
9. Behrman RE, Kliegman R, Jenson H. Prematurity and Intrauterine Growth Restriction. Nelson Textbook of Pediatrics 19 th editon W.B. Saunders Company.U.S.A 2011;(Türkçe Çeviri Ed. Akçay T), cilt 1, 555-599, ‘Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2015
10. Can G, Çoban A., İnce Z.. Yenidoğan ve Hastalıkları . ‘O. Neyzi, T. Ertuğrul (eds).‘ Pediatri cilt I-II, 367-380----1101(ph), (Nobel Tıp Kitabevleri), İstanbul, 2010
11. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9:429-435.
12. Howson C.P., Kinney M.V., Lawn J. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO; 2012. Born Too Soon: the global action report on preterm birth.
13. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. Clin Perinatol. 2006; 33(4):751-63

14. Prematüre ve Sorunlarına Genel Bakış. Hayata Prematüre Başlayanlar.(Ed.Okumuş N.). 2012; 1:13-20.
15. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite -2018. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.(Ed.Erdeve Ö.), Türk Neonatoloji Derneği, 2019; 31:26
16. Bancalari E, The Newborn Lung. Philadelphia, PA: Saunders/ Elsevier; 2008:428
17. Gomella T.L, Cunningham M, Fabien Eyal Neonatology 7th Edition (Neonatology (Gomella)), Lange 7.baskı, (Ed.Çoban A., İnce Z.), s:501-505,İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 2017
18. Aziz A, Ohlsson A.Surfactant for pulmonary haemorrhage in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 11;(7):CD005254.
19. Dong Y, Yue G, Yu JL. Changes in perinatal care and predictors of in- hospital mortality for very low birth weight preterm infants. Iran J Pediatr 2012;22(3):326-32
20. Claire Blythe (adapted from Elizabeth Pilling, P Adiotomre and R Kacheroo) Pulmonary Haemorrhage (neonatal) North Trent Neonatal Network Clinical Guideline Template Date written: October 2017, Ratified March 2018
21. Scholl JE, Yanowitz TD. Pulmonary Hemorrhage in Very Low Birth Weight Infants:A Case- Control Analysis. J Pediatr. 2015; 166(4): 1083-4.
22. Mehta R, Petrova A. Intrauterine neutrophil activation is associated with pulmonary haemorrhage in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(6):F415–F418
23. Raju T, Langenberg P Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a meta-analysis. J Pediatr. 1993;123, 603- 610
24. Piacentini E, López-Aguilar J, García-Martín C, et El. Effects of vascular flow and PEEP in a multiple hit model of lung injury in isolated perfused rabbit lungs. J Trauma. 2008;65 (1):147–153
25. Yurttutan S, Bozkaya A, Hüdayioğlu F, Oncel MY. The effect of combined therapy for treatment of monotherapy-resistant PDA in preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018; 19:1-4.

26. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Karapinar DY, Kavakli K, Kultursay N. The use of recombinant activated factor VII in the treatment of massive pulmonary hemorrhage in a preterm infant. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17(3): 213-6.
27. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276, 1967, 357-368
28. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
29. Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatal* 2003; 8: 63-71.
30. 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. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
31. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017; 132:170-177.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *J Am Med Assoc.* 2015; 314(10):1039–1051.
33. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological features and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia. 1993-2006. *Pediatrics* 2010; 126: 291.
34. Martin JA, Osterman MJK. Describing the increase in preterm births in the United States, 2014–2016. *NCHS Data Brief* 2018; 312:1–8.
35. McEvoy C.T, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner J.L. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 11 (Suppl 3) 2014; s.146-153
36. Yurttutan S., Korkmaz A., Yiğit Ş., Yurdakök M., Tekinalp G. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 1-15
37. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008;6: 66-71

38. Simpson SJ, Hall GL, Wilson AC. Lung function following very preterm birth in the era of 'new' bronchopulmonary dysplasia. *Respirology (Carlton, Vic)* 2015; 20(4): 535–540.
39. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care* 2009; 54: 1252-1262
40. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015; 15;1
41. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*, 2005;81:79-88. 92(2):134–156.
42. Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In, Bland RD, Coalson JJ, eds. *Chronic lung disease of early infancy*. New York: Marcel Dekker, 2000: 85–124.
43. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 329.
44. Baraldi E. and Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth *N Engl J Med* November 8, 2007; 357
45. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network *Pediatrics*, 126 (2010), pp. 443-456
46. Zhang H, Fang J, Su H and Chen M: Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at $\leq 1,500$ g (1999-2009). *Pediatr Int* 53: 915-920, 2011.
47. Hansen AR, Barnés CM, Folkman J and Chen M: Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 156: 532-536, 2010
48. Morty RE. Recent advances in the pathogenesis of BPD. *Semin Perinatol*. 2018; 42(7):404-412.
49. Ann R Stark, MD Eric C Eichenwald, MD Bronchopulmonary dysplasia: Management This topic last updated: Erişim tarihi: 11 Dec 2018.
50. Eriksson L, Haglund B, Odlind V, et al. Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49:665.

51. Isayama T, Shah PS, Ye XY, et al. Adverse Impact of Maternal Cigarette Smoking on Preterm Infants: A Population-Based Cohort Study. *American journal of perinatology*. 2015; 32(12): 1105–1111.
52. Spiegler J, Jensen R, Segerer H, et al. Influence of smoking and alcohol during pregnancy on outcome of VLBW infants. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2013; 217(6):215–219
53. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr* 2018; 197:300.
54. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung, *Paediatr Respir Rev*, 2017; 21, 27-33
55. Randell SH, Young SI. Unique features of the immature lung that make it vulnerable to injury. In: *Chronic Lung Disease in Early Infancy*, Bland RD, Coalson JJ (Eds), Marcel Dekk, New York 2000. p.377Health. *Paediatr Respir Rev* 2017; 21:27.
56. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics*. 2016; 137(3): e20152163
57. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e450–458.
58. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013
59. Perrone S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Journal of clinical neonatology*. 2012; 1(3): 109–114
60. Madurga A, Mizikova I, Ruiz-Camp J, Morty RE. Recent advances in late lung development and the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2013; 305(12): L893–905.
61. Kulkarni AC, Kuppusamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and

- hyperoxia in disease and therapy. *Antioxidants & redox signaling*. 2007; 9(10): 1717–1730.
62. Bhandari V, Elias JA. Cytokines in tolerance to hyperoxia-induced injury in the developing and adult lung. *Free radical biology & medicine*. 2006; 1;41(1):4–18
63. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology*. 2008;94(3):190–196.
64. Asikainen TM, White CW. Antioxidant defenses in the preterm lung: role for hypoxia-inducible factors in BPD? *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 1; 203(2): 177–188.
65. Klingenberg C, Wheeler K, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volumetargeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017
66. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996 ;97:210-215.
67. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010; 125(4): e736–740.
68. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 2014; 100(3): 145–157.
69. Lakshminrusimha S. The pulmonary circulation in neonatal respiratory failure. *Clinics in perinatology*. 2012; 39(3): 655–683.
70. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010; 125(5): 1020–1030.
71. Slaughter JL, Reagan PB, Newman TB, Klebanoff MA. Comparative Effectiveness of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment vs No Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA pediatrics*. 2017; 06;171(3):e164354.

72. Chock VY, Punn R, Oza A, et al. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatric research*. 2014; 75(4): 570–575.
73. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, et al. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology*. 2017; 26; 111(4): 367–375
74. Sung SI, Chang YS, Chun JY, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *The Journal of pediatrics*. 2016; 177: 66–71. e61
75. Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, et al. A different first-choice drug in the management of patent ductus arteriosus:oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 825–827.
76. Ambalavanan N, Cotten CM, Page GP, et al. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2015; 166(3): 531–537. e513
77. Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, et al. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013; 132(2): 290–297.
78. Men-Jean Lee, MDDebra Guinn, MD, FACOGAntenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm deliveryThis topic last updated, 2019; Erişim tarihi: 08. 03. 2019.
79. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017
80. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation* 2015; 95: 249-263.
81. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016

82. Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H, McAdams R, Mercer JS. Placental transfusion: a review. *J Perinatol* 2017; 37: 105-111.
83. Atkinson SA. Special nutritional needs of infants for prevention of and recovery from bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 2001; 131: 942-946
84. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014
85. Jobe AH, Steinhorn R. Can we define bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr* 2017; 188: 19-23
86. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Pediatr* 2016; 316: 611-624
87. Poli JA, Richardson CP, DiBlasi RM. Volume oscillations delivered to a lung model using 4 different bubble CPAP systems. *Respir Care* 2015; 60: 371-380.
88. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016
89. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017; 181: 12.
90. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015
91. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochranen Database Syst Rev*. 2012; 11
92. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD, et al. and the TOLSURF Study Group. Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr* 2016; 168: 23-29.
93. Boost II United Kingdom Collaborative Group; Boost II Australia Collaborative Group; Boost II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO,

- Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 368(22): 2094-2104.
94. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(20): 2111-2120.
 95. Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010; 362: 1970-1979.
 96. Darlow BA, Marschner SL, Donoghoe M, et al. Benefits Of Oxygen Saturation Targeting-New Zealand (Boost-NZ) Collaborative Group. Randomized controlled trial of oxygen saturation targets in very preterm infants: two year outcomes. *J Pediatr*. 2014 Feb 19
 97. Stark A.R., Eichenwald E.C. Bronchopulmonary dysplasia management Uptodate
Erişim tarihi: 07 Feb 2019
 98. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Who might benefit? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 22: 290-295
 99. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109:330.
 100. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014
 101. Bassler D, Halliday HL, Plavka R, Hallman M, Shinwell ES, Jarreau PH, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1497-1506.
 102. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long- term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017

103. Ann R Stark, Eric C Eichenwald, Bronchopulmonary dysplasia: Prevention update, Erişim tarihi: 21 Feb 2019
104. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010
105. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: Current concepts and update. *Clin Perinatol*, 2015;42:719-738.
106. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neonatology*, 2014; 106: 337-347.
107. Stewart AL, Brion LP. Routine use of diuretics in very-low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *J Perinatol* 2011; 31: 633.
108. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015
109. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr* 2014; 164: 966.
110. O'Reilly M, Thébaud B. The promise of stem cells in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 79.
111. Ahn SY, Chang YS, Kim JH, et al. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017; 185: 49.
112. Levine CR, Gewolb IH, Davis JM, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*, 2005; 58: 15-21.
113. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 8695.
114. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine,

- European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med Update*, 2013
115. Apgar V, Holiday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C. Evaluation of the newborn infant: second report. *JAMA* 1958;168: 1985–88.
 116. Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ. Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. *J Perinatol*. 2000; 20(5): 295–300
 117. Satar M, Arısoy AE. Yenidoğan enfeksiyonları tedavi ve izlem rehberi. Türk neonatoloji derneği, (www.neonatology.org.tr), 2014
 118. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Pediatric Sepsis, (<https://www.ema.europa.eu>), 2010
 119. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1): 179-201.
 120. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery* 1978; 187(1): 1–7
 121. Souvik M, Ronnestad A, Holstrom H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants- Where do we stand? *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 500- 511.
 122. David K Coats, MD Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening This topic last updated, (www.neonatology.org.tr), 27 November 2018.
 123. Bradford JD. Retinopathy of prematurity. In: Roy FH (ed) .*Master Techniques in Ophthalmic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995; 1140-51
 124. Volpe J. Intracranial hemorrhage: Neurology of the newborn. 5th edition. Philadelphia W.B Saunders Co 2008; 481-588.
 125. Findlay RD, Taeusch HW, David- Cu R, Walther FJ. Lysis of red blood cells and alveolar epithelial toxicity by therapeutic pulmonary surfactants. *Pediatr Res* 1995; 37(1): 26-30.

126. Strauss T, Rozenzweig N, Rosenberg N, Shenkman B, Livnat T, Morag I, Fruchtman Y, Martinowitz U, Kenet G. Surfactant impairs coagulation in-vitro: a risk factor for pulmonary hemorrhage? *Thromb Res.* 2013; 132(5): 599-603.
127. Özkalkaya E., Özgün Karatepe H., Topçuoğlu S., Dinçer E., Karatekin G., Ovalı F., Prematüre yenidoğanlarda pulmoner kanama risk faktörleri Zeynep kamil tıp bülteni 2015; 46(3): 116-119
- 128- Battin MR, Knight DB, Kuschel CA, et al. Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre[J]. *J Paediatr Child Health*, 2012, 48(7): 596-599.
- 129- Wang Lian, Li Juan, Mao Jian, et al. Prognostic factors of very low and ultra low birth weight infants 2014, 16(6) : 601-605.
- 130- Yang Jiangfan, Li Wei, Yang Weiwei, et al. Neonatal patent ductus arteriosus Acute pulmonary edema with failure (Report of 14 cases) [J]. *Pediatric Emergency Medicine*, 2002, 9(2): 211-213.
- 131- Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137(1): 68-72
132. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, et al. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* 1999; 104:1345.
133. Roze JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA* 2015;313:2441–8.
134. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, et al. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F99–F104.
135. Bland RD, Edema formation in the lungs and its relationship to neonatal respiratory distress *Acta Paediatrica*, (Wiley Online Library), 1983
136. Speer CP: Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.

137. Taylor DL, Edwards AD, Mehmet H: Oxidative metabolism, apoptosis and perinatal brain injury. *Brain Pathol* 1999; 9: 93–117.
138. Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, Lefebvre S, Follett PL, Jensen FE, Rosenberg PA, Volpe JJ, Vartanian T: The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *J Neurosci* 2002; 22: 2478–2486.
139. Saugstad OD. Oxidative stress in the newborn--a 30-year perspective. *Biol Neonate*. 2005; 88(3): 228-36.
140. Papworth S, Cartlidge P.H.T. Pulmonary haemorrhage. *Paediatrics. And Child Health*. 2001;1 (3): 167-71.
141. Mehta R, Petrova A. Intrauterine neutrophil activation is associated with pulmonary haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91(6): F415–F418,
142. Yeung CY. Massive pulmonary hemorrhage in neonatal infection. *Can Med Assoc J*. 1976; 24; 114(2): 135-8
143. Martin RJ, Kohn A. Pulmonary hemorrhage, transient tachypnea and neonatal pneumonia. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M, eds. *Neonatology A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Milano, Springer-Verlag; 2012. p.455-6
144. Torres-Castro C, Valle-Leal J, Martínez-Limón AJ, Lastra-Jiménez Z, Delgado-Bojórquez LC. Pulmonary complications associated with mechanical ventilation in neonates. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016; 73(5): 318-324.
145. Iqbal Q, Younus MM, Ahmed A, Ahmad I, Iqbal J, Charoo BA, Ali SW. Neonatal mechanical ventilation: Indications and outcome. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(9): 523-7
146. Ferreira CH, Carmona F, Martinez FE. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *Jornal de Pediatria* 2014; 90(3): 316-22.

147. Bas A, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İ.M, Tunc T, TR-ROP Study Group Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units Br J Ophthalmol, 2018; 102 (12), 1711-1716,
148. Süren E. Prematüre retinopatisinde tanı, tarama, tedavi ve izlem sonuçları (tez). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları , Ankara, 2011
149. Hungi B, Vinekar A, Datti N, et al. Retinopathy of prematurity in a rural neonatal intensive care unit in South India—a prospective study. The Indian Journal of Pediatrics 2012; 79(7): 911-91
150. Tonse N. K. Raju, Editors: Steven M. Donn Sunil K. Sinha Neonatal Pulmonary Hemorrhagein, bronchopulmonary dysplasia book: Manual of Neonatal Respiratory Care December 2017: 651-686
151. Pan WW, Tong XM. Treatment and prognosis of pulmonary hemorrhage in preterm infants during 2007-2016. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2018
152. Ahmad KA, Bennett MM, Ahmad SF, Clark RH, Tolia VN. Morbidity and mortality with early pulmonary haemorrhage in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019; 104(1): F63-F68.
153. Adams JM, Stark AR. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. Official reprint from UpToDate 2011;19:1-12
154. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2001; 107: E1.
155. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. Pediatrics 2004; 114: 1305-11.
156. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2005; 116: 1353-1360.

EKLER DİZİNİ

EK 1: Etik Kurulu Karar Formu..... 63

EK 2: İntihal Raporu 64



EKLER

EK 1: Etik Kurulu Karar Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi , Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF				
	Karar No: 18	Tarih: 05.07.2017	Oturum:2017/11				
KARAR BİLGİLERİ							
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Emel ŞAHİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
BASKAN Doç. Dr. Emel ŞAHİN	Tıbbi Biyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Gözen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Erdiç EROĞLU Üye	Kalp ve Damar Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>			İZİNLI
Üzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Öğt.Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarlık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Hakan ŞERBETÇİOĞLU Üye	Mühendis	Mavi-Yeşil Yazılım	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>			
ŞERH(VARSA)								

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emel ŞAHİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: İntihal Raporu

Prematüre bebeklerde pulmoner kanama, bronkopulmoner displazi gelişimi ve oksijen ihtiyacı arasındaki ilişki

ORIJINALLIK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.neonatology.org.tr
İnternet Kaynağı

%**4**

2

yenidogan.weebly.com
İnternet Kaynağı

%**1**

Alıntılar çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Aydın BOZKAYA

Doğum tarihi: 09.03.1989

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD

E-posta adresi: 63aydinbozkaya@gmail.com

Telefon: 0543 6882061

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu lise: Şanlıurfa lisesi-2004

Mezun olduğu üniversite/fakülte: Kahramanmaraş sütçü imam üniversitesi tıp fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2014

Akademik ünvanı: Araştırma görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları:

-Şanlıurfa Halk Sağlığı Suruç Toplum Sağlığı Merkezi: 2014-2016

-Şanlıurfa Halk Sağlığı Suruç İlçe Sağlık Grup Başkanlığı Ve Toplum Sağlığı Merkezi Başkanlığı: 2015

-Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları ABD Araştırma Görevlisi: 2016-2020

D. BİLİMSEL FAALİYETLER

- 1- Acipayam C, Bozkaya A, Kizildag B, Segmen B, Cetinkaya T. L., & Cevirici H. Reporting A Case With Infantile Hemangioma Diagnosis With The Mass. Erciyes Medical Journal, 39(1), (2017): S39-S39.
- 2- Maraşlı H, Acipayam C, Bozkaya A, Tuncel D. A, Çakmaklı S, Çobanuşağı M, Yurttutan S. A Case Presenting Massive Umbilical Hemorrhage with Previously Unrecognized Factor XIII Subunit A Mutation (Factor XIII A1 gene; NM_000129.3 c. 1817_1817delA (p. H606Pfs 23)(p. His606Profs 23, homozygous). Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 14(2), (2018): 89-91.
- 3- Bozkaya A, Yurttutan S, Özkars M.Y, Doğaner A. Premature bebeklerdeki katastrofik tablolardan birisi: PULMONER KANAMA, Poster sunumu UNEKO-27, 2019, P-172
- 4- Yurttutan S, Bozkaya A, Hüdayioğlu F, & Onel M. Y. (2019). The effect of combined therapy for treatment of monotherapy-resistant PDA in preterm infants. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 32(21),(2019): 3662-3665.
- 5- Kırık S, Yurttutan S, Bozkaya A, Seğmen B. The Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome With Fentanyl in a Premature Infant. The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, 61(3),(2019): 0-0.