



T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİLİ BEBEKLERDE  
HAZIRLAYICI RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Merve BÜYÜKBAYRAM**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Hasan ÇETİN**

**ISPARTA – 2018**

## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde yanımda olan değerli hocamız Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci'ye, bu tezin oluşturulmasında beni yönlendiren, yardım ve bilgilerini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Hasan Çetin'e, her zaman hoşgörü ve desteklerini hissettiğimiz, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığımız değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Akçam, Prof. Dr. Mustafa Özgür Pirgon, Doç. Dr. Gonca Sandal, Doç. Dr. Ebru Yılmaz Keskin, Yrd. Doç. Dr. Mahmut Keskin'e, Yrd. Doç. Dr. Ayça Esra Kuybulu'ya, her zaman saygıyla anacağım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Ayata ve Prof. Dr. Metehan Özen'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim süresince bana emeği geçen tüm hocalarıma, asistan abi ve ablalarım, uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Tuğba Gürsoy Koca, Uzm. Dr. Aybüke Akaslan Kara, Uzm. Dr. Selim Dereci ve Uzm. Dr. Gülsüm Alkan'a ve ayrıca benim için derdimi paylaşabildiğim samimi bir dost hem de tecrübelerinden yararlandığım ablam olan çok sevdiğim Uzm. Dr. Müge ATAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hayatının getirdiği tüm zorlukları göğüslememde beni asla yalnız bırakmayan, bana her zaman hem akademik anlamda hem günlük yaşamda destek olan ve bu tezin yazılmasında da çok büyük emeği olan, can yoldaşım, hayat arkadaşım sevgili eşime; desteğini asla esirgemeyip her konuda fedakarlık yaparak bize yardımcı olan kıymetli kayınvalidem ve kayınpederime; beni bu günlere getiren, her zaman yanımda olup beni her konuda fedakarca destekleyen, en iyi arkadaşım, ablam, canım anneciğime; beyefendiliği, sabrı, iyi niyeti ile bana olgun insan olmayı öğreten yakışıklı babama; sırdaşım, küçük kardeşim, başarılı bir hekim arkadaşım olan canım Zeki'ciğime; dualarını benden esirgemeyen nur yüzlü dedelerim ile canım anneanneciğime; hayatta olsa ve bu günleri görse çok mutlu olacağımı bildiğim güzel yüzlü pamuk babaanneciğime; bana yaşam enerjisi veren, pediatri eğitimimin pratik kısmını tamamlamama vesile olup benim daha da vicdanlı ve daha da iyi bir doktor olmamı sağlayan, hayatımın anlamı, can parçam, güzeller güzeli, akıllı prenses kızıma teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. Merve BÜYÜKBAYRAM**

**Isparta, 2018**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	ix
RESİMLER DİZİNİ .....	x
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Yenidoğanın Özellikleri .....	3
2.2. Prematürelere fizyolojik özellikleri ve sorunları.....	5
2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu .....	5
2.2.2. Apne.....	6
2.2.3. Hava Kaçağı Sendromları.....	6
2.2.4. Patent Duktus Arteriosus (PDA) .....	6
2.2.5. Prematüre Anemisi .....	6
2.2.6. Hipoglisemi .....	6
2.2.7. Sıvı- Elektrolit Denge Bozuklukları .....	6
2.2.8. Hiperbilirubinemi .....	7
2.2.9. Neonatal Sepsis.....	7
2.2.10. İntrakraniyal Kanama .....	7
2.2.11. Nekrotizan Enterokolit .....	7
2.2.12. Prematüre Retinopatisi (ROP).....	7
2.2.13. Hipoksi-İskemi .....	7
2.2.14. Bronkopulmoner Displazi.....	8
2.3. BPD Tanımı.....	8
2.4. Sıklığı.....	10

2.5. Etiyopatogenezi .....	12
2.5.1. Akciğer Gelişimi Evreleri.....	12
2.5.2. Akciğer Hasarının Mekanizmaları.....	14
2.5.3. Risk Faktörlerinin İncelenmesi.....	15
2.5.4. Patolojisi .....	19
2.6. Radyolojik Bulguları .....	20
2.7. Tedavi ve Önlemler .....	22
2.7.1. Önlem ve Destek .....	22
2.7.1.1. Ventilasyon ve Oksijen Yönetimi.....	22
2.7.1.2. Beslenme ve Sıvı Yönetimi .....	24
2.7.1.3. Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi .....	25
2.7.2. İlaç Tedavisi .....	25
2.7.2.1. Metilksantinler (Kafein): .....	25
2.7.2.2. Kortikosteroidler:.....	25
a) Sistemik Steroid Tedavisi.....	26
b) İnhal Steroid Tedavisi.....	26
2.7.2.3. A vitamini: .....	27
2.7.2.4. İnhal Nitrik Oksit (iNO): .....	27
2.7.2.5. Antioksidanlar: .....	27
2.7.2.6. Makrolid Grubu Antibiyotikler: .....	27
2.7.2.7. Mukolitikler: .....	28
2.7.3. Gelecek İçin Umut Verici Tedaviler .....	28
2.7.3.1. İnositol: .....	28
2.7.3.2. Clara Hücre Proteini: .....	28
2.7.3.3. Kök Hücre Tedavisi:.....	28

2.7.3.4. Budesonidin Sürfaktana Adsorbe Ettirilerek İntratrakeal Uygulanması:.....	28
2.7.4. Evde Bakım ve İmmünizasyon.....	28
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>30</b>
Prenatal Özellikler .....	30
Natal Özellikler.....	30
Postnatal Özellikler.....	30
İstatistiksel Değerlendirme: .....	37
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>38</b>
4.1. BPD Varlığına Göre Karşılaştırma.....	38
4.2. BPD Evrelerine Göre Karşılaştırma .....	43
4.3. Regresyon Analizi .....	49
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>70</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>73</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>75</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>77</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Appropriate Gestational Age
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
C/S	: Caesarean Section
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
EDE	: Erken Doğum Eylemi
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ERT	: Eritrosit Süspansiyonu
HFOV	: High Frequency Oscyllatory Ventilation
HHHFNC	: Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula
HLA-A2	: Human Leukocyte Antigene A2
HLA-A2	: Human Leukocyte Antigens Series A2
HRCT	: High-Resolution Computed Tomography
IFN- $\gamma$	: İnterferon gamma
IL-1- $\beta$	: İnterlökin-1-beta
IL-5	: İnterlökin-5
IL-6	: İnterlökin-6
IUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
IV	: İntravenöz

IVIg	: İntravenöz İmmunglobulin
IVK	: İntraventriküler Kanama
iNO	: İn hale Nitrik Oksit
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LGA	: Large Gestational Age
nCPAP	: Nasal Continous Positive Airway Pressure
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
NIPPV	: Nasal İntermittent Positive Pressure Ventilation
NO	: Nitrik Oksit
pCO <sub>2</sub>	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDA:	: Patent Duktus Arteriosus
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
ROP	: Retinopathy of Prematurity
SGA	: Small for Gestational Age
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SUT	: Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Factor- $\beta$
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor-alfa
TPN	: Total Parenteral Nütrisyon
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization

YDYBÜ : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

İYE : İdrar Yolu Enfeksiyonu





## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Belirlenebilen prematüre doğum nedenleri.....	4
Tablo 2. Bronkopulmoner Displazi Evrelemesi.....	10
Tablo 3. ÇDDA ve ADDA Bebeklerde BPD İnsidansı .....	11
Tablo 4. BPD Etiyopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler .....	14
Tablo 5. BPD 'de Patolojik Bulgular.....	19
Tablo 6. Bronkopulmoner Displazi Evrelemesi.....	32
Tablo 7. BPD varlığı ile kategorik prenatal özelliklerin karşılaştırılması .....	39
Tablo 8. BPD varlığı ile sayısal natal özelliklerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 9. BPD varlığı ile kategorik natal özelliklerin karşılaştırılması .....	40
Tablo 10. BPD varlığı ile sayısal postnatal özelliklerin karşılaştırılması .....	41
Tablo 11. BPD varlığı ile kategorik postnatal özelliklerin karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. BPD evrelerine göre kategorik prenatal özelliklerin değerlendirilmesi ....	44
Tablo 13. BPD evrelerine göre kategorik natal özelliklerin değerlendirilmesi .....	45
Tablo 14. BPD evrelerine göre kategorik postnatal özelliklerin değerlendirilmesi...	46
Tablo 15. BPD evrelerine göre sayısal natal özelliklerin değerlendirilmesi.....	47
Tablo 16. BPD evrelerine göre sayısal postnatal özelliklerin değerlendirilmesi .....	48
Tablo 17. BPD için anlamlı değişkenlere göre regresyon analizi .....	57
Tablo 17 devamı. BPD için anlamlı değişkenlere göre regresyon analizi .....	58

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Akciğer Gelişim Evreleri .....	13
Resim 2. Akciğer Hasarı ve Sonrası .....	19
Resim 3. VEGF Etkisinde Akciğer Gelişimi .....	20
Resim 4. Atektazi, Ödem Alanları ve Solid Görünümler .....	21
Resim 5. Evre 1, Diffüz Bilateral Retikülogranüler Opasiteler ve Hava Bronkogramları .....	21
Resim 6. Parankimal Opasiteler, Düzensiz Havalanma Fazlalıkları, Kistik Lüsensi Artışı, Düzensiz Fibrozis; Yeni BPD .....	21
Resim 7. Hiperaerasyon ve Vasküler Dansitede Azalma Bölgeleri ile Normal Bölgeler Yan Yana .....	21
Resim 8. a) Hiperlüsens Alanlar, Çizgisel Opasiteler, Üçgen Subplevral Opasite, b) Hiperlüsens Alanlar, Kabarcık c) Subplevral Opasiteler, Üçgen ve Geniş Çizgisel Opasiteler .....	22

# 1. GİRİŞ

Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin yaşatılması diğer morbiditelerde olduğu gibi bronkopulmoner displazinin (BPD) de sıklığını göreceli olarak arttırmaktadır (1). Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler nedeniyle çoğul gebelikler ve prematüre bebeklerin doğum sayısı daha da artmıştır. Zaman ilerledikçe tıbbi ve teknolojik alanlardaki gelişmelerle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YDYBÜ) bakım kaliteleri artmış ve bu gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin yaşam şansı artmaya başlamıştır. Bu durumda, neonatal resüsitasyon programının pek çok merkezde başarıyla uygulanmasının katkısı da yadsınamaz bir gerçektir. Son kırk yıl içerisinde anne bakımında meydana gelen değişiklikler, antenatal steroid kullanımının hemen hemen tüm ülkelerde yaygınlaşması, sürfaktan kullanımının 1980'lerin sonlarına doğru başlaması, modern ve daha az travmatik ventilasyon tekniklerinin kullanılması, oksijen saturasyonunun sürekli izlenebilir hale gelmesi gibi olanaklarla daha küçük gestasyon yaşındaki pretermilerin hayatta kalım oranları yükselmiş, buna bağlı olarak BPD'yi de içine alan pulmoner morbiditeler artmaya başlamıştır. BPD veya son dönemde kabul edilen adıyla kronik akciğer hastalığı, oksijen ve/veya pozitif basınçlı mekanik ventilasyonla tedavi edilen yenidoğanlarda gelişen, kronik bir primer akciğer hastalığıdır. Oksijen gereksiniminde artış ile karakterizedir ve gestasyon haftası 32'nin altında olan prematürelere oksijen gereksiniminin 36 ve üstü gestasyon haftasında veya taburculuk aşamasında, gestasyon haftası 32 ve üzeri olan prematürelere ise oksijen gereksiniminin postnatal 28. günde veya taburculuk aşamasında devam etmesidir. Sürfaktan tedavisi BPD insidansında az da olsa bir düşme sağlamış olmakla birlikte, çok düşük doğum tartılı prematürelerin RDS'ye bağlı mortalitelerini azaltarak BPD'li olguların prevalansında artışa yol açmıştır. Ülkemizde sıklığı bilinmemekle birlikte, Amerika'da (ABD) her yıl 7.500 yeni olguya rastlanmakta ve bunların %10'u da yaşamın ilk yılında kaybedilmektedir. BPD, günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin en önemli komplikasyonu ve erken dönemde kronik akciğer hastalığının en sık nedeni haline gelmiştir. Çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ve gelişmemiş

akciğer zemininde; intraamniyotik enfeksiyon, mekanik ventilasyon sonucu baro-volütravma, oksijen toksisitesi, postnatal akciğer ve/veya sistemik enfeksiyonlar, patent duktus arteriyozus (PDA) ve gastroösefageal reflü gibi risk faktörleri BPD gelişmesinde rol oynarlar (2). Barotravma, pozitif basınçlı ventilasyona sekonder akciğer hasarı (bronşiyal epitelyal hasar) gelişimidir. Volütravma, yüksek tidal volümlü ventilasyona sekonder gelişen akciğer hasarıdır. Direkt travmatik etki ile oksijen toksisitesini ayırmak oldukça zordur. Biz çalışmamızda Ocak 2012 ve Kasım 2017 tarihleri arasında BPD tanısı alan ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemize yatırılarak tedavi edilen bebeklerde prenatal, natal ve postnatal çeşitli özellikleri araştırdık. Çalışmamızın amacı BPD gelişimde rol oynayan hazırlayıcı risk faktörlerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yenidoğanın Özellikleri

Annenin son adet tarihinden doğuma kadar geçen süre 40 hafta olup (38-42 hafta arası değişebilir) term ya da miad olarak adlandırılan normal gestasyon süresidir (3). Prematürelilik ise 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklere ait bir kavramdır. Prematüre doğumlar bebek ölümlerinin en sık nedenini oluşturur. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i yenidoğan döneminde ve bunların %28'inin en önemli nedeni erken doğumdur. Bununla birlikte prematüre doğum sıklığı da giderek artmaktadır. Tüm dünyada prematüre doğum oranı %9,6 olup ABD'de %12,7'dir. Son 25 yılda ABD'deki erken doğum oranı %36 oranında artmıştır (4).

Gestasyonel haftalarına göre; ileri derecede prematüre (24 – 31 hafta), orta derece prematüre (32 – 35 hafta) ve sınırda prematüre (36 – 37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Doğum ağırlığına göre ise 2.500 g altında olanlar düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1.500 g altında olanlar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1.000 g altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak sınıflanmaktadır (3, 5). Diğer bir sınıflamaya göre prematüre bebekler intrauterin büyüme özelliklerine göre 3'e ayrılırlar (6, 7) :

1) Gebelik yaşına göre küçük bebek (Small for Gestational Age- SGA)

a) Simetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı, boy ve baş çevresi 10. persantilin altında olan bebeklerdir.

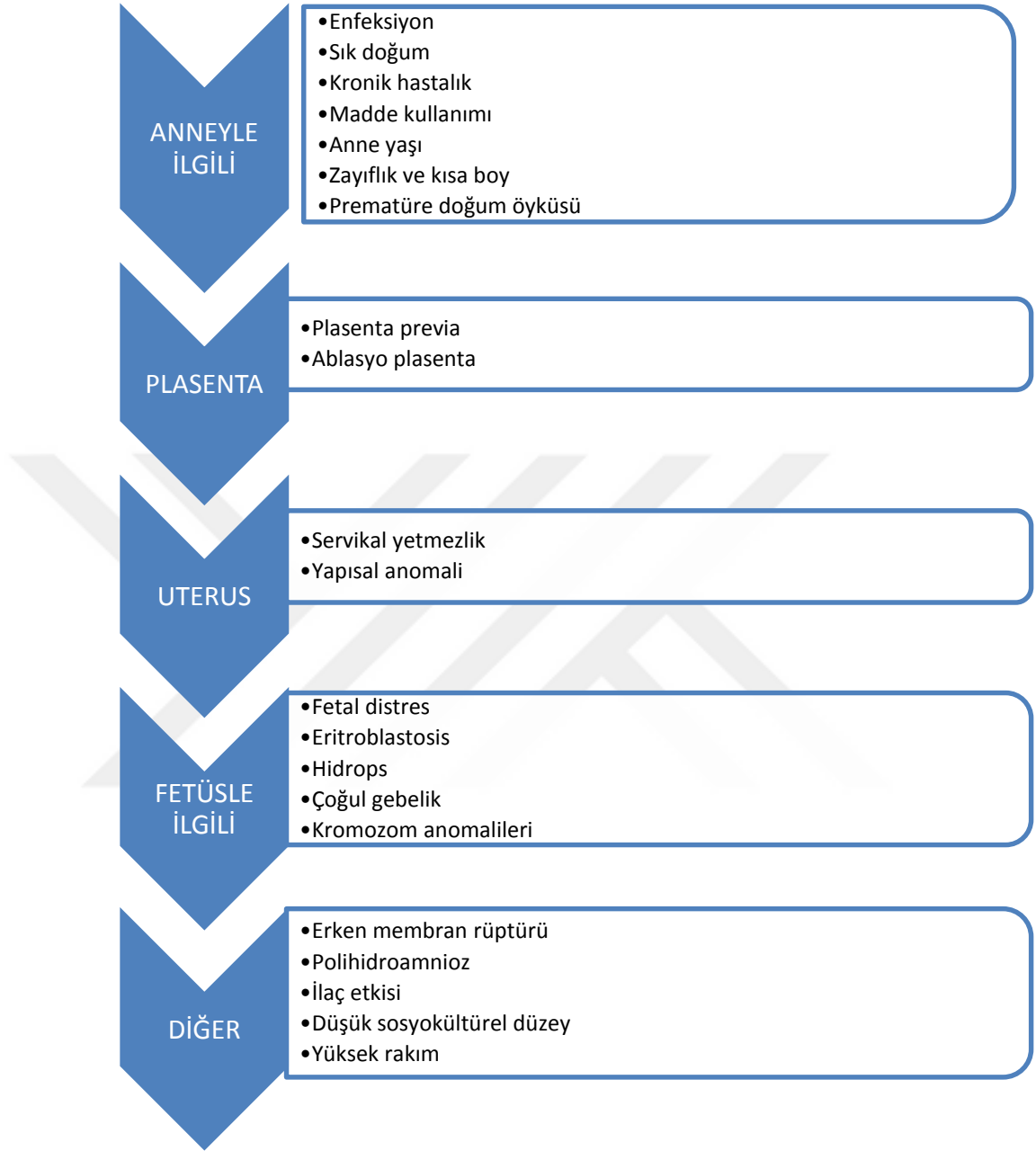
b) Asimetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı 10. persantilin altında olup boy ve baş çevresi normal sınırlarda olan bebeklerdir.

2) Gebelik yaşına göre uygun bebek (Appropriate Gestational Age AGA) Ağırlığı, gebelik yaşına göre 10. ile 90. persentilin arasında olan bebeklerdir.

3) Gebelik yaşına göre iri bebek (Large Gestational Age-LGA) Ağırlığı gebelik yaşına göre 90. persentilin üzerinde olan bebeklerdir.

Erken doğumların bir bölümünde günümüz olanaklarıyla neden belirlenememiştir. Belirlenebilen sebeplere ise tabloda değinildi (8).

**Tablo 1.** Belirlenebilen prematüre doğum nedenleri



Bilinen risk faktörlerine rağmen prematüre doğumlar tümüyle önlenememekte fakat anne sağlığının düzeltilmesi, sık aralıklı doğumların önlenmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince yeterli izlem gibi yapılabilecek birinci basamak sağlık hizmetleri ile bu durum önemli ölçüde azaltılabilir.

## **2.2. Prematürelerin fizyolojik özellikleri ve sorunları**

Prematüre bebekler fiziksel olarak hazır olmadan doğdukları için tümünde görülmemekle birlikte kısa ve uzun dönemde bazı sağlık sorunları görülebilmektedir. Akciğerlerin yapısal ve fizyolojik eksikliği nedeniyle solunum problemleri ilk sıradadır, destek gerekebilir. Santral apne ve bradikardi, santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım sistemi merkezlerinin immatüritesine bağlı sık rastlanan sorunlardandır. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı ile vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması hipotermiye zemin hazırlayan başlıca faktörlerdendir. Patent Duktus Arteriosus (PDA) varlığı soldan sağa şanta neden olarak alveollerde hava değişiminin daha da bozulmasına yol açar. Serebral damarların immatüritesine bağlı germinal matriks kanamaları olabilir. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır (8, 9). Böbrekteki glomerül ve tübüllerin matürasyon eksikliği nedeniyle sıvı elektrolit dengesizliği sık olur ve özellikle gestasyon haftası 32 hafta altında olan pretermelerde önemlidir. İnsensibl sıvı kayıpları ise miadında doğan bebeklere göre daha fazla olmaktadır. Fototerapi almak, yüksek çevre ısısı, ventilatöre bağlı olmak da insensibl sıvı kayıplarını arttırmaktadır. Bu kayıplar uygun şekilde karşılanamazsa sıvı elektrolit dengesi bozulur ve hipernatremik dehidratasyon, asidoz, hipotansiyon gelişebilir. Fazla sıvı verilmesinin ise PDA, BPD, intrakraniyal kanama ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (10). Prematüreler erken ve ileri dönemde fiziksel veya psikomotor gelişme geriliği, prematüre retinopatisi (ROP), işitme bozuklukları, prematüre osteopenisi, apne, bradikardi, intrakraniyal kanamalar, NEK, anemi, enfeksiyonlara eğilim, çeşitli nörolojik sekeller gibi problemlerle karşılaşabilmektedir (11).

### **2.2.1. Respiratuar Distres Sendromu**

Respiratuar distres sendromu (RDS) preterm doğum ile ilişkili en önemli pulmoner morbidite nedenlerindedir. Düşük doğum ağırlığı ve erken gestasyon haftasıyla görülme sıklığı artmaktadır. (12). Etiyolojisinde en önemli faktör, akciğer immatüritesi ve sürfaktan eksikliğidir. Tedavide amaç, sürfaktanın yerine konması, hipoksi, hiperkapni ve asidozun düzeltilmesidir. Erken doğum riski olan 24–34 gebelik haftaları arasındaki gebelere doğumdan 48 saat öncesinde betametazon verilmesi RDS sıklığını, mortalite ve morbiditesini önemli derecede azaltır (13, 14).

### **2.2.2. Apne**

Apne prematüre bebeklerde görülebilen sık sorunlardan biridir. Tanımı, solunumun 20 saniyeden uzun durması veya zamandan bağımsız olarak solunum durmasına siyanoz ve sinüs bradikardisinin eşlik etmesidir. Prematürelığe bağlı apne olabileceği gibi, hastalıklara ve ciddi sorunlara bağlı olarak da gelişebilir (15).

### **2.2.3. Hava Kaçağı Sendromları**

Pulmoner hava kaçağı sendromları (pnömomediastinum, pnömotoraks, pulmoner interstisyel amfizem, pnömoperikardiyum, pnömoperitoneum ve pnömoretroperitoneum) patofizyolojisi benzer olan bir grup hastalık spektrumudur. Alveoler keselerin veya terminal hava yollarının aşırı genişlemesi havayolu bütünlüğünün bozularak havanın alveol dışı boşluklara geçmesidir (12).

### **2.2.4. Patent Duktus Arteriosus (PDA)**

Yenidoğanda solunumu takip eden ilk dakikalarda, arteriyel oksijen konsantrasyonunun artması duktus arteriozusun kapatan en önemli etkidir. Pretermelerde ise hipoksi ve immatüriteye bağlı kapanamayabilir (16).

### **2.2.5. Prematüre Anemisi**

Prematüre anemisi ilk 1-3 ay içinde gelişir. EPO yanıtının yetersizliği, eritrosit yaşam sürelerinin term bebeklere göre daha kısa olması, tetkik amaçlı kan alımı, hızlı büyüme, demir depolarının yetersizliği önemli etmenlerdendir (16).

### **2.2.6. Hipoglisemi**

Prematüre bebeklerde hipoglisemi önemli bir metabolik durumdur. Bu duruma neden olabilecek faktörler; yetersiz karaciğer glikojen deposu, yetersiz glikoneogenez, serbest yağ asidi oksidasyonunun azalması, düşük kortizol düzeyi, yüksek insülin düzeyi ve epinefrin yanıtının yetersiz olması, metabolik ihtiyacın artması olarak sıralanabilir (17).

### **2.2.7. Sıvı- Elektrolit Denge Bozuklukları**

Prematüre bebeklerin ciltlerinin ince olması, vücut yüzey alanlarının ağırlıklarına oranla daha büyük olması ve idrarı konsantre etme yeteneklerinin yetersiz olması prematüre bebeklerdeki fizyolojik tartı kaybını artırır (18).



### **2.2.8. Hiperbilirubinemi**

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda sık görülen ve genellikle selim olan bir durumdur. Yaşamın ilk haftasında sarılık termlerde %60-70, pretermelerde %80 oranında görülmektedir (19). Prematürel term yenidoğanlara göre bilirubin ensefalopatisi yönünden daha risklidir (16).

### **2.2.9. Neonatal Sepsis**

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 günlük döneminde bakteriyeminin eşlik ettiği sistemik bulgularla seyreden enfeksiyondur. Yenidoğan dönemindeki mortalite ve morbiditeden önemli oranda sorumludur. Genel olarak sıklığı 1.000 canlı doğumda 1-8 iken, ÇDDA bebeklerde 100 canlı doğumda 1-2'ye çıkmaktadır (17).

### **2.2.10. İntrakraniyal Kanama**

Germinal matriks immatür kan damarlarından yoğun olan bir yapıdır. Ayrıca destek dokusundan da zayıf olması nedeni ile prematüre bebeklerde IVK'ye zemin oluşturur. Sıklıkla 1.000-1.500 g arasındaki bebeklerde ve %10-20 oranında görülmektedir (20). Dört evrede değerlendirilir. Evre 1 ve 2'de kanama genellikle kendiliğinden rezorbe olurken, evre 3 ve 4'te ise sekel riski yüksektir (21).

### **2.2.11. Nekrotizan Enterokolit**

NEK sıklıkla terminal ileumda olmak üzere bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır (22). Esas olarak prematüre bebeklerde görülmekle birlikte zamanında doğan bebeklerin de %10'unda da görülür (23). Mortalitesi %10-50 arasında değişmektedir (18).

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

ROP, vasküler ve avasküler retina bileşiminde olan normal anjiogenezin duraklayıp, retinal iskemiyeye bağlı gelişen kan damarlarının anormal proliferasyonudur. Prematürite ve hiperoksi iki önemli nedenidir (18, 24).

### **2.2.13. Hipoksi-İskemi**

Hipoksi, arteriyel oksijen konsantrasyonunun normalden düşük olması durumudur. İskemi, mevcut kan dolaşımının hücre veya organların işlevlerinin yerine getirilmesi için yeterli olmaması sonucu oluşur. Asfiksi ise, hipoksi ve iskemi

sonucunda gelişen asidoz, çoklu organ yetmezliği, hipo-hiper tonisite, bilinç değişiklikleri, nöbetler ile karakterize klinik durumdur (17, 25).

#### **2.2.14. Bronkopulmoner Displazi**

BPD kronik bir akciğer hastalığıdır. Kısa ve uzun dönem etkileri ile neonatal morbidite ve mortalitenin majör sebeplerinden biridir (26).

#### **2.3. BPD Tanımı**

Hastalık ilk kez 1967 yılında Northway, Rosan ve Porter tarafından tanımlanmıştır. Çoğunlukla RDS nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, görece büyük prematüre bebeklerin fibrozisle karakterli kronik akciğer hastalığı olarak algılanmıştır Sürekli pozitif basınçlı yapay solunum ve %80'den daha yüksek konsantrasyonda oksijen ile tedavi edilen RDS'li yenidoğanlarda gelişen kronik solunum disfonksiyonunun klinik, radyolojik ve patolojik tarifini yapmışlar ve bu durumu BPD olarak adlandırmışlardır (27). Takip eden yıllarda ise enfeksiyonun, mekonyum aspirasyonunun ve solunum desteği gerektiren apne gibi patolojilerin bir komplikasyonu olarak oluşabileceği hatta prematüre olmayan yenidoğanlarda da gelişebileceği gösterilmiştir (28). Günümüzde ise çok daha düşük gebelik haftasındaki prematüre bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişiminin erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan yeni bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Halen geçerli olan tanımına uygun olarak, BPD tanısı postmenstrüel (PM) 36. haftada konulmaktadır. BPD'nin ilk tanımlandığı yıllarda radyolojik bulgulara dikkat çekilmiştir ve birçok araştırmacı BPD'nin klinik özelliklerini bir aylık bebeklerde anormal veya karakteristik göğüs radyografisi ile ilişkilendirip tanımlamaya çalışmışlardır (29). Northway ve arkadaşları 1990 yılında en az bir hafta mekanik ventilasyon uygulanmış prematüre bebeklerin oksijen ihtiyacının bir aylık olduğunda devam ediyor olması ve akciğer grafisinde radyölüsent alanlarının var olması halinde bu olguya BPD tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir (30). Shennan ve arkadaşları 605 vakalı araştırmalarında 1.500 g ve altı doğum ağırlığına sahip, anormal pulmoner bulguları olan 32. gebelik haftasından küçük bebeklerde, 36. gebelik haftasında oksijen ihtiyacı veya oksijen tedavisi almayı BPD kabul etmişler (31). Klasik olarak tanımlanan BPD, ciddi RDS nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği

olarak yüksek basınçta ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan büyük prematüre bebeklerde (30–37 hafta) görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (27). Son 4 dekattaki teknolojik ilerlemeler, daha az hasar verici olan ventilasyon yöntemlerinin kullanılması, yenidoğan bakım kalitesinin artması, prenatal steroid ve postnatal sürfaktan uygulanması ile daha küçük ve daha immatür yenidoğanların (25–28 hafta) yaşatılmasına olanak sağlanmış bununla birlikte bu bebeklerde ‘yeni BPD’ olarak tanımlanan, klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları daha hafif seyirli olan BPD’nin yeni bir şekli ortaya çıkmıştır. Yeni BPD, başlangıçta minimal solunum desteği sağlanan veya hiç oksijen gereksinimi olmayan çok küçük prematürelere zaman içinde oksijen gereksiniminin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının bozulduğu bir tablodur. Bu hastaların çoğunda başlangıçta RDS bulguları yoktur veya çok hafiftir ve sürfaktan tedavisine hızla yanıt verir. Apne veya zayıf solunum çabası nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi olan bu hastalar gerçekte yüksek havayolu basıncı veya yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmamaktadırlar (32). Ancak birkaç gün veya hafta sonra bakteriyel-viral enfeksiyonlar veya PDA’ya bağlı akciğer ödeminin klinik bulgularının eklenmesi ile akciğer hasarı oluşur. Dolayısıyla hastada oksijen ihtiyacı ve/veya ventilatör gereksinimi artmakta ve BPD klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (33). Radyolojik bulgular daha hafiftir, yaygın puslu bir görünüm vardır. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından düzenlenen workshop’ta tanı kriterleri geliştirilmiş, BPD 36. haftadaki oksijen bağımlılığının devam etmesi ayrıca en az 28 gün oksijen ihtiyacı olması şeklinde tanımlanmıştır (34). Hastalığın tanısı ve şiddeti hakkında 2000 yılında yeni kriterler önerilmiştir (35). Bu tanımlamada BPD 32 gebelik haftasından küçükler ile 32 ve üzeri gebelik haftasından büyük prematürelere oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Gestasyonel haftası <32 hafta olan bebekler postnatal 28. günde oksijen ihtiyacı olduğu halde PM 36. haftada veya taburculukta oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30’un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı  $\geq$ %30 ve/veya nazal CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak; 32. gestasyonel haftada ve daha sonra sonra doğan bebekler ise

postnatal 28. günde oksijen ihtiyacı olduğu halde postnatal 56. günde veya taburculukta hangisi önce ise oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı  $\geq$ %30 ve/veya nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlanır (35).

**Tablo 2.** Bronkopulmoner Displazi Evrelemesi (5)

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

#### 2.4. Sıklığı

BPD'nin sıklığını, tanımındaki eksikliklerden ve değişikliklerden dolayı tam olarak verebilmek zordur. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 1993-1994 yılları arasında prematürelere 36. gestasyonel haftada oksijen gereksinimine göre tanımlanan BPD sıklığı yaklaşık %19 olarak rapor edilirken, araştırmalar 1995-1996 yıllarını kapsayan dönemde 1.500 g'dan daha

küçük prematürelere BPD sıklığını %23 olarak rapor etmiştir (36). Mortalite oranları ise 401-500 g arası doğum ağırlığı olan prematürelere %89 olarak rapor edilmiştir ve bu bebeklerin hemen hemen hepsinde BPD gelişmiştir. Yine oran 501-600 g arası doğan bebeklerde %71 olup bunlarında %62'sinde BPD tanımlanmıştır (37). BPD insidansı merkezlere göre değişmektedir (38). Bu değişiklik, sadece hastaların kliniğine bağlı olmayıp, merkezlerin kronik akciğer hastalığı tanımlarının farklı olmasından da kaynaklanmaktadır (32). BPD gelişme riski 30 gestasyon haftadan küçük olan bebeklerde daha fazladır. Gestasyon haftası 30'un altında ve doğum ağırlığı 1.500 g altında doğan 60.000 bebekte BPD gelişim oranı %20 olarak saptanmıştır (39). ÇDDA ve ADDA bebeklerin yaşama oranları artıkça, BPD gelişimi açısından risk altında olan hastaların sayısı da artmaktadır (40, 41). ÇDDA ve ADDA bebeklerde 1995-1996 yıllarını kapsayan çalışmada BPD gelişme oranı, doğum ağırlığı artıkça azalmakta olarak bulunmuştur (Tablo 3), (35, 42, 43).

**Tablo 3.** ÇDDA ve ADDA Bebeklerde BPD İnsidansı

Doğum Ağırlığı (g)	BPD insidansı (%)
501-750	52
751-1.000	34
1.001-1.200	15
1.201-1.500	7

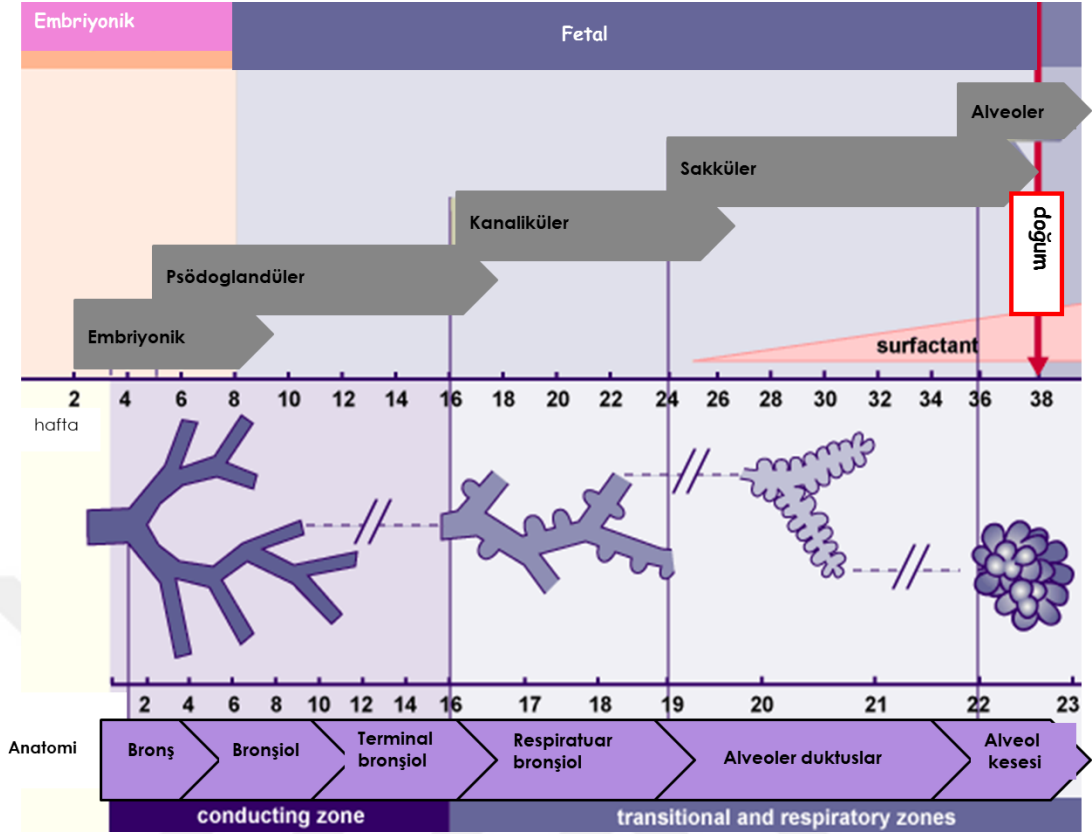
Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında, doğum ağırlığı 500 ile 1.500 g arasında değişen prematüre bebeklerde PM 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3 ile %43 arasında bulunmuştur (37). Breathsavers Grup Hastaneleri (Breathsavers Group Hospitals) 501-1.500 g arası doğum ağırlığına sahip bebeklerde BPD oranını 2003 yılında, 2001 yılına göre daha düşük sıklıkta bulmuştur. BPD sıklığı 2001 yılında %36,6 iken 2003 yılında %26,8 olarak tespit edilmiştir. Katılımcı hastanelerin 2001 yılındaki BPD sıklığı %13 ile %66 arasında değişirken, 2003 yılında bu oranlar düşerek %4 ve %58 arasında bulunmuştur (44). George Washington Üniversitesi 1.500 g altı bebeklerde BPD sıklığını yıllara göre 1997 de %40, 2005 yılında ise yaklaşık %10 oranında tespit etmiştir (45). Güney Amerika'da çok uluslu 16 katılımcı merkezle yapılan çalışmada 500-1.500 g arası doğum ağırlığına sahip prematürelere incelenmiş gebelik haftasına göre BPD sıklığı

ve mortalite oranları belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre BPD sıklığı %24,4 bulunurken gestasyon haftasına göre sıklık %46,6 ile %8,6 arasında değişmektedir. Gebelik haftası azaldıkça mortalite ve BPD sıklığı artmaktadır (46). Wolfgang ve arkadaşları 2005 yılında Almanya’da yaptıkları bir çalışmada 32 gestasyon haftasından daha küçük prematürelde mortalite ve BPD sıklığını araştırmışlardır. Gebelik haftasına göre mortalite ve BPD sıklığı sırasıyla; 26 haftadan küçük olanlarda mortalite %28,6 olup, BPD sıklığı %40,4 iken; 26-27 hafta arası mortalite %10,8 olup, BPD sıklığı %51 iken; 28-31 haftalar arası mortalite %3 olup, BPD sıklığı % 19,3 saptanmış; 32 hafta altında tüm bebeklerde mortalite %8,8 ve BPD sıklığı %29 olarak bulunmuştur (47).

## **2.5. Etiyopatogenezi**

### **2.5.1. Akciğer Gelişimi Evreleri**

Akciğer gelişimine baktığımızda embriyonal dönem denilen postkonsepsiyonel ilk 7 haftada havayolları bronkopulmoner segment düzeyine kadar uzanır. Psödoglandüler evre olan 7-16 hafta arası dönemde ve asinüs düzeyine kadar 16-25 jenerasyon ikili hava yolları bölünmüş olur, solunum epiteli ve kıkırdak doku farklılaşır, preasiner damarlarda vasküler gelişim olur. Kanaliküler evre ise 16 haftadan 26-28 haftaya kadar olan evredir ve bu evrede uç epitel hücreleri kübik yapı alır. Tip 2 epitel hücreleri farklılaşmaya başlar. Kapillerlerin 20 haftada oluşması ile distal pulmoner sirkülasyon gelişir ve gaz değişim üniteleri inceler. Sakküler dönem 26-28. ile 32-36. gestasyonal hafta arası dönemdir. Sakküler duvarların intersitisyel boşlukları belirgin şekilde azalır. Sekonder krestler (alveol progenitörleri) silindirik sakküllere bölünür. Bu krestler çift katlı kapiller tabaka içerir. Alveoler dönem 32-36. haftada başlar ve postnatal 2 yaşa kadar devam eder. Asiner yapı kompleksleşerek kapillerler ile birleşip alveolleri oluşturur (48). Sakküler evre alveolar fazın iskeletini oluşturması yönünden oldukça önemlidir. Alveoller sakkülün terminal yollarında oluşur ve zamanla çapları artar. Akciğerin yapısal olarak bu transformasyona uğraması erken doğuma rağmen oluşmak zorundadır (49). Akciğer gelişimi ile eş zamanlı ortaya çıkan mekanik ventilasyon, hiperoksi, kan transfüzyonları, koryoamniyonit ve sepsis nedeniyle oluşan hasarlanmalar ve devam eden gelişim ile birlikte hasar ve tamir sürecinde BPD ortaya çıkmaktadır (50).



**Resim 1.** Akciğer Gelişim Evreleri (35)

BPD'nin patolojik özellikleri sürfaktan tedavisinden önceki dönemde bronş, bronşiyol, alveol ve vasküler yatak olmak üzere trakeobronşial ağacın her düzeyinde görülmekteyken; bronş, bronşiyol ve alveollerde inflamasyon, alveolar septa yıkımı, fibroproliferasyon; bronş ve bronşiyol etrafında ise müküler ve submukozal bezde hiperplazi ile mukozal skuamöz metaplazi görüldüğü; vasküler yatakta ise müküler hipertrofi, endotelial hücre hiperplazisi ve arteriol sayısında azalma görüldüğü yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. (51). Günümüzde, antenatal steroid, postnatal sürfaktan gibi imkanlar ve daha az agresif mekanik ventilasyon gibi iyileştirilmiş yoğun bakım uygulamaları sonucunda, akciğer gelişimini tamamlamamış ÇDDA prematürelerin yaşama oranı artmıştır (52). Günümüzde BPD tanılı ölen bebeklerin akciğer patolojilerine bakıldığında fibrozisin daha az olup, havalanmanın tüm akciğer alanlarında daha eşit olarak dağılım gösterdiği bildirilmektedir. Büyük ve küçük havayollarında epitelyal metaplazi, düz kas hipertrofisi ve fibrozis daha az izlenmekte, bunların yerine septasyonda aksama ve sakküler dönemde duraklama, alveolar döneme geçememeye işaret eden az sayıda ve büyük boyutlarda alveoller görülmektedir (48, 53).

### 2.5.2. Akciğer Hasarının Mekanizmaları

BPD gelişim sürecinde inflamasyon, yapısal bozukluklar, fibroproliferasyon ve gelişim bozulması ve/veya gecikmesi olmak üzere dört ana mekanizmadan söz edilebilir. Bunlardan inflamasyon, yapısal bozukluklar sürfaktan öncesi dönemde daha aktif rol alırken, gelişim bozulması ve/veya gecikmesi yeni dönemde daha ön plandadır. (51). İnflamatuar hücrelerden özellikle nötrofillerin önemli rol oynadığı görülmüştür (54, 55). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinler ve lökotrien, tromboksan ve kompleman gibi proinflamatuvar maddelerin de BPD ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (54, 56). BPD neredeyse sadece mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi almış olan bebeklerde ortaya çıktığı için prematürite, baro-volüt travma ve oksijen toksisitesi en önemli faktörler olarak kabul edilmekle birlikte aslında etiopatogenezde birçok faktör rol almaktadır. Akciğer immatüritesi, yapısal gelişim problemleri, bazı biyokimyasal bileşenlerin (örneğin sürfaktan, antioksidan maddeler ve proteinaz inhibitörlerinin) eksikliği BPD için esas risk faktörlerini oluşturur (57).

**Tablo 4.** BPD Etiopatogenezinde Rol Oynayan Faktörler (58)

Prematürite	Mekanik ventilasyon	Oksidan stres
Antenatal-postnatal enfeksiyon, inflamasyon, Proteolitik zedelenme	Antenatal matürasyon faktörleri	Pulmoner ödem
PDA/sıvı yüklenmesi	Beyaz ırk	Ailede astım öyküsü
Erkek cinsiyet	Gebelik haftası ve doğum ağırlığı	RDS'nin şiddeti
Erken adrenal yetmezlik	Havayolu reaktivitesine yatkınlık	Nutrisyonel problemler
Genetik etkiler		

Son yıllarda eskiye oranla daha düşük basınç ve daha az konsantrasyonlarda oksijen kullanılması BPD'nin patogenezinde major etkenler olarak kabul edilen volü-barotravma ve oksijen toksisitesini daha geri plana atmıştır. Bugün için kabul edilen en önemli iki faktör prematürite-immatürite ve inflamasyondur (59).



### 2.5.3. Risk Faktörlerinin İncelenmesi

**Prematürite/İmmatürite:** Akciğer gelişimi daha önce de belirttiğimiz gibi beş dönemde gerçekleşmekte ve postnatal dönemde de devam etmekte olan bir süreçtir (48). Embriyonal dönemde, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), damar gelişimini stimüle etmektedir. Transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ise akciğer gelişiminde inhibitör etkiye sahiptir. Doğum sırasında veya doğum sonrasında oluşan hipoksi, kanaliküler döneme rastlayan 26-28. haftalarda veya daha küçük gestasyon haftalarında doğan pretermelerde akciğer gelişimini bozmaktadır. Bu evrede hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşen akciğer gelişimi sebebiyle alveoler septasyon tamamlanamamakta, alveol sayısı azalmakta ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkmaktadır. Sakküler döneme rastlayan 28. gebelik haftası ve sonrasında gelişen hasarlanma ve rejenarasyonunda ise asiner/alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile karşımıza çıkan daha hafif bir patoloji izlenmektedir (54, 60, 61).

**Mekanik ventilasyon (baro/volütravma):** Mekanik ventilasyon sırasında çok yüksek inspirasyon basıncı, çok yüksek veya düşük ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP), yüksek tidal hacim uygulanması septik, hatta normal yenidoğanların akciğerlerinde bile inflamatuvar reaksiyon ve zedelenme oluşturur. Bu olumsuz etkiler süfaktanı eksik olan veya daha önceden inflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Akciğerlerde oluşan aşırı gerilme, endotel hasarına, pulmoner vasküler direnç artışına, nötrofillerin akciğere kemotaksisine ve inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına neden olur. Endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği artarak akciğer ödemi gelişmektedir (54-56, 61, 62).

**Hiperoksi/oksidan stres:** Prematüre bebekler term bebeklere göre daha çok yüksek düzeyde oksijene ve dolayısıyla reaktif oksijen metabolitine maruz kalır. Doğumda da antioksidan enzim aktiviteleri yetersizdir (34, 35). Tek başına sadece oksijen bile, henüz sakküler evredeki akciğerde septasyonu engellemek için yeterlidir (63, 64). Yenidoğan hayvanlara sadece oksijen verilmesi sonucunda bile BPD patolojisi ile çok benzer bulgular elde edilmiş, oksijen düzeyi arttıkça da ortaya çıkan hasarın boyutunun arttığı gözlenmiştir (65). Hiperoksi, hem hücre içi reaktif oksijen türevlerini arttırarak, hem de konağın hiperoksiye inflamasyon ve stres cevabına

neden olarak akciğer hasarı yapmaktadır. Yapılan çalışmalarda kemirgenlere %100 oksijen uygulanması sonucu alveol-kapiller bariyerin bozulduğu, pulmoner ödem ve plevral efüzyon geliştiği görülmüştür (66).

Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında term bebeklere kıyasla daha fazla demir bulunur (34, 63, 64). Karşılaşılan enfeksiyon ve inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerde ve sonucunda reaktif oksijen metabolitlerinde artışa sebep olabilmektedir. Oksidan strese artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile plazma aldehydleri ve malondialdehid oluşmakta, bütün bunların etkisiyle distal havayolu dallanmasında duraklama, hücresel yapılarda apoptozis artışı gerçekleşmekte ve fibrozis gelişerek BPD kliniği ortaya çıkmaktadır (64, 67).

Antioksidan savunma mekanizmaları, hücre içi, hücre membranına ait olanlar ve hücre dışı mekanizmalar olarak üçe ayrılır. C vitamini, ürik asit, bilirubin, sülfhidril hücre dışı antioksidan savunma mekanizmaları olarak adlandırılır. Zamanında ve prematüre doğan bebeklerin hücre dışı antioksidan mekanizmaları arasında fark yoktur (68). Buna karşılık hücre içi antioksidan sistemi yaşla değişim gösterir. SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, sitokrom oksidaz hücre içi antioksidan mekanizmaları oluşturur. Glutatyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok sınırlıdır. Zamanında doğan bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan yanıt alınabildiği halde prematüre bebeklerde yeterli yanıt alınmaz (69). Glutatyonun serum düzeyini arttırmak için prekürsörü N-asetilsistein verilmesi, BPD ya da diğer serbest oksijen radikali aracılıklı hastalıkların sıklığında azalma sağlamamıştır (70). Hücre membranına ait antioksidan maddeler ise; vitamin E,  $\beta$ -karoten, ubiquinal ve koenzim Q olarak bilinir (71). Allopurinolün oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme etkisinin bulunmadığı görülmüştür (72). A vitamininin, BPD riskini azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (73). E vitamini desteğinin, 1.500 g altında doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD üzerine bir etkisi gösterilememiştir (74).

**Antenatal/postnatal enfeksiyon/inflamasyon:** BPD etiopatogenezinde rol oynayan en önemli faktörlerden biridir. Koryoamniyonit bunun en tipik örneğidir. Erken sepsis veya konjenital pnömoni de benzer şekilde etki eder (60). Koryoamniyonite en sık sebep olan patojenler *Ureaplasma* ve *Mycoplasma* türleridir

(75). Akciğer dokusu, herhangi bir enfeksiyon varlığında bol miktarda sitokin salınımına maruz kalır. Bu duruma mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi de eklendiğinde; inflamatuvar yanıt, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterize BPD tablosu oluşur (37, 76). BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu en önemli iki mekanizma, proteolitik zedelenme ve aşırı TGF- $\beta$  salgılanmasına bağlı hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozisdir. TGF- $\beta$  normalde inflamatuvar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında TGF- $\beta$  artışı gösterilmiştir (77).

Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, proteolitik zedelenmeye yol açar. Nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz,  $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolokapiller ünite korunur (57). Elastaz ve  $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik, hava yollarında elastazın yükselmesi ve  $\alpha$ 1-proteinaz inhibitörü düzeyinin düşüşüne yol açar (78) ve bu da akciğer hasarını gösterir (79). Hasarlanan akciğer dokusunda VEGF salgılanması bozularak vasküler gelişim de bozulur (75).

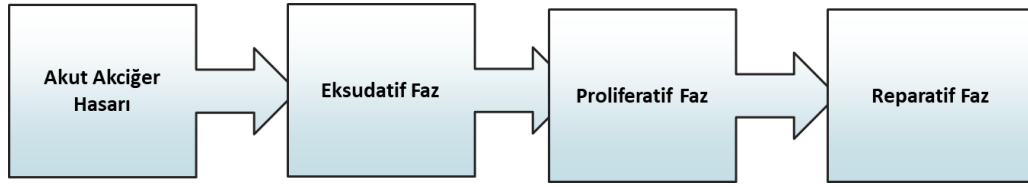
**Antenatal matürasyon faktörleri:** Antenatal steroid uygulaması ve antenatal inflamasyon/enfeksiyon varlığı en önemli iki matürasyon faktörüdür. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonu sağlandığı, RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapıları bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir (80). Antenatal steroid uygulaması ile erken akciğer matürasyonu ile alveolar gaz hacmi artmakta; fakat daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Çalışmalarda antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaldığı fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma görülmediği bildirilmiştir (81). İnflamasyon/enfeksiyonla karşılaşan fetüste gelişen şiddetli fetal inflamatuvar cevapla amniotik sıvıda IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri yüksek bulunmakta ve fetüste akciğer zedelenmesi gelişebilmektedir. Sonuçta fetal inflamasyonla karşılaşan fetüste erken akciğer matürasyonu gerçekleşmekte ancak gelişen bu akciğer her zaman histolojik olarak normal olmayabilmektedir. Mekanik ventilasyon, sepsis, oksijen tedavisi gibi ek faktörler de BPD gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

**Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi):** Sıvı yüklenmesi sonucu akciğer kan akımı artışı, interstisyel doku sıvısı artışına neden olur. Akciğer kompliyansı azalır, hava yolu direnci artar böylelikle mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı da artar. Pulmoner kan akımı artışı akciğerlerde nötrofil birikmesine ve aktivasyonuna da neden olur. PDA olmaksızın doğumdan sonraki ilk günlerde aşırı miktarda sıvı yüklemesi yapılan ve yeterli oranda diürezi olmayan RDS'li prematüre bebeklerde BPD oranının belirgin derecede arttığı gözlenmiştir (82).

**Genetik:** Genetik özellikler bazı bebeklerde BPD riskini arttırmakta veya BPD geliştiğinde daha ağır seyretmesine neden olmaktadır. Prematüre bebeklerin solunum fonksiyonlarında cinsiyet ve ırk farklılıkları tanımlanmıştır. Ailede astım öyküsü varlığı ve Human Leukocyte antigens series A2 (HLA-A2) BPD gelişimi veya şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (51, 53). BPD'ye genetik yatkınlık sürfaktan lipidlerini etkileyen mutasyonlar, sürfaktan proteinlerinin mutasyonları ile polimorfizminden, alveoler dokunun farklılaşmasındaki problemlerden, alveol epitelinde iyon transportunu sağlayan veya solunum yollarının proliferasyonuna etki eden proteinlerdeki mutasyonlardan, pulmoner vasküler yatağı kontrol eden mekanizmalardaki sorunlardan kaynaklanabilir (83). Sürfaktan protein A ve B genleri intron 4 bölgesindeki polimorfizm ile sürfaktan protein C geni dominant mutasyonları BPD ile ilişkili bulunmuştur (83). Ayrıca, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) gen polimorfizminin de BPD sıklığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu görülmüştür (84).

**Diğer nedenler:** Akciğerlerin hacim olarak gestasyonel haftaya göre beklenenden küçük olması, annenin gebelik döneminde sigara kullanması BPD açısından risk arttırıcı etmenler arasında tanımlanmıştır (85). Reaktif hava yoluna sahip olmak (86), beslenme problemleri (87), erken dönemde gelişen sürrenal yetmezlik (88, 89), prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı, ağır RDS ve erkek cinsiyet BPD için bildirilen diğer risk faktörleri arasındadır.

#### 2.5.4. Patolojisi



**Resim 2.** Akciğer Hasarı ve Sonrası

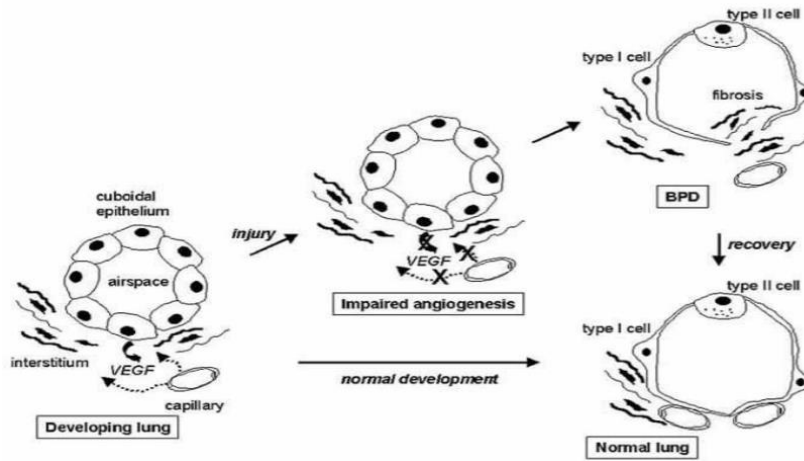
BPD patolojik bulguları daha önce de fizyolojide değindiğimiz gibi belirgin akciğer immatüritesi, oksidatif hasar, volütravma, zedelenmeye neden olan inflamatuvar cevap ve bozuk akciğer doku onarımı olarak tanımlanabilir.

Prematür doğumla birlikte akciğerlerde gaz değişiminin başlaması sonucunda normal damar gelişimi kesintiye uğrar. Asiner gelişim durur, alveol sayısı ve alveol/arteriyol oranı azalır (90). Alveol sayısının azalması ve dismorfik pulmoner damarlanma, yüzey alanını önemli derecede azaltır. Oluşan bu anatomik değişikliklerin havayolu hücrelerindeki nötrofil ve sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (34). İleri derecede BPD'li bebeklerde pulmoner hipertansiyon (PHT) ve anormal vasküler gelişim görülebilir. Adventisyal fibroblastlar, sentinel hücrelere de dönüşerek PHT gelişimine katkıda bulunabilirler (34, 91).

**Tablo 5.** BPD 'de Patolojik Bulgular (48)

<b>Klasik BPD</b>	<b>Yeni BPD</b>
Anormal fibroproliferasyon	Değişken derecede fibrosis
Havayolunda düz kas hiperplazisi	Daha az düz kas hipertrofisi
Epitelde hiperplazi veya squamoz metaplazi	Epitel lezyonu şiddetinde azalma
Atelektaziler, amfizem	
Alveol sayısının ve iç yüzey alanının azalması	Alveolar hipoplazi ve asiner komplekste azalma
Pulmoner vasküler hipertansiyon	Daha hafif düzeyde vasküler lezyonlar

Pulmoner vasküler gelişim akciğerde gaz değişiminin sağlanabilmesi açısından önemlidir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan VEGF, endotel hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasını sağlar. Bu nedenle VEGF salınımını bozan herhangi bir akciğer hasarı pulmoner vasküler gelişimi bozabilir. Pulmoner vasküler gelişim ileri derecede hasara uğrarsa da PHT ve sağ ventrikül hipertrofisi gelişebilir (92).



Resim 3. VEGF Etkisinde Akciğer Gelişimi (93)

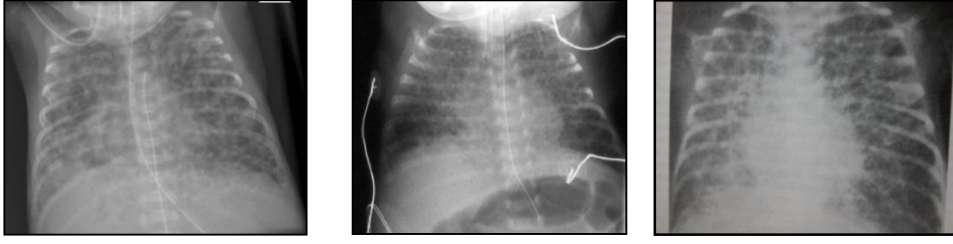
## 2.6. Radyolojik Bulguları

Northway, BPD' yi ilk tanımladığında radyolojik bulgularına göre 4 evreye gruplandırmıştır. Günümüzde sürfaktan tedavisine ve gelişen ventilasyon tekniklerindeki bağlı olarak artık bu evrelere sırasıyla rastlanmamaktadır.

- **Evre I** : Komplike olmamış, ağır RDS ile uyumlu ilk birkaç gündeki görünümdür.
- **Evre II** : Akciğer parankiminde opasiteler vardır, akciğer hacimleri azalmıştır. Diffüz akciğer ödemi, konjestif kalp yetersizliği veya sıvı yüklenmesinden ayırdedilemez. İlk iki hafta içinde görülür.
- **Evre III** : Daha önceki opasiteler kaybolur ve yerini havalanma artışı ve atelektazi alanları ile birlikte kistik akciğer görünümüne bırakır. Üçüncü hafta içinde görülür.
- **Evre IV** : Heterojen bir görünüm vardır. Yaygın akciğer fibrozis ve ödemi; düzensiz fibröz bantlar, yer yer havalanma artışı, atelektazi alanları ve opasiteler görülür. Kardiyomegali vardır. İlk bir aydan sonra görülür (27).

Sürfaktan kullanımının başlamasından sonra çok sayıda yeni radyografik evreleme yapılmıştır. Weinstein skorlaması bunlardan biri olup, BPD için altı değişik radyografik evreden oluşmaktadır (93). En hafifi evre 1 olup soluk, sınırları belirgin olmayan akciğerlere sisli görünüm veren opasitelerle karakterizedir. En ağırı evre 6

olup, kistik ve opak alanlar akciğerlere baloncuk (bubble like) görünümü vermektedir.

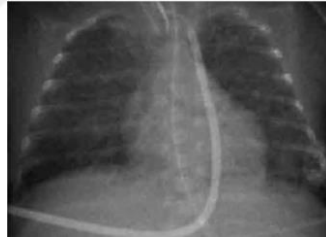


**Resim 4.** Atektazi, Ödem Alanları ve Solid Görünümler

Bu evreler arasında kalan diğer evrelerde daha yoğun opasitelerle birlikte kistik değişiklikler görülmektedir (93-95).

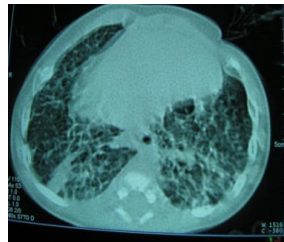


**Resim 5.** Evre 1, Diffüz Bilateral Retikülogranüler Opasiteler ve Hava Bronkogramları



**Resim 6.** Parankimal Opasiteler, Düzensiz Havalanma Fazlalıkları, Kistik Lüsensi Artışı, Düzensiz Fibrozis; Yeni BPD

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) ise hava yollarının boyutu ve duvar kalınlığı hakkında detaylı görüntü vermekte ve hava tutulumuna bağlı hiperinflasyonu göstermektedir. Aynı zamanda pulmoner intertisyumun yapısı hakkında bilgi verip akciğerleri etkileyen ödem ve fibrozisi göstermektedir (34).



**Resim 7.** Hipereraasyon ve Vasküler Dansitede Azalma Bölgeleri ile Normal Bölgeler Yan Yana



**Resim 8.** a) Hiperlüsens Alanlar, Çizgisel Opasiteler, Üçgen Subplevral Opasite, b) Hiperlüsens Alanlar, Kabarcık c) Subplevral Opasiteler, Üçgen ve Geniş Çizgisel Opasiteler

## 2.7. Tedavi ve Önlemler

### 2.7.1. Önlem ve Destek

BPD'ye yol açan risk faktörlerinin belirlenmesiyle erken dönemde BPD adayı bebeklerin belirlenmesi kolaylaşacak ve tedavi şansı artacaktır. Maternal risk faktörlerinden düşük gebelik yaşı, annenin sigara kullanımı, hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), BPD gelişimi ile ilişkili bulunmuş olup (34), bunun önlenmesi için halkı bilgilendirici uygulamalar yapılması önerilir (5).

#### 2.7.1.1. Ventilasyon ve Oksijen Yönetimi

Prematürelerin akciğerleri immatür, sürfaktandan fakir, hasara açık olduğu için, doğum salonundayken spontan solunumu varsa %21-30 oksijen ile başlanan ve 5-8 cm/H<sub>2</sub>O olacak şekilde ölçülebilen positive end expiratory pressure (PEEP) ile erken CPAP uygulaması önerilir (96, 97). Doğum sonrası uygulanan solunum desteği sırasında oluşabilen akciğer hasarı, BPD oluşumunda en önemli nedendir. Bu nedenle BPD'nin önlenmesinde en önemli strateji, en az invaziv şekilde verilen solunum desteği ile yeterli oksijenizasyon ve perfüzyonun sağlanmasıdır. Prematüre bebeklerde kullanılacak invaziv olmayan solunum destekleri nasal continous positive airway pressure (nCPAP), nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) olup; son yıllarda ısıtılmış nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanülün (HHHFNC) kullanımı da birçok merkezde denenmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada CPAP yerine HHHNFC uygulanan prematürelere yatış süresinin uzadığı ve BPD ile beraber mortalite riskinin arttığı görülmüştür (98). Bu sebeple prematürelere primer solunum desteği olarak önerilmemektedir (5). NIPPV ise uygulanan PEEP'in üzerine ölçülebilen bir tepe inspirasyon basıncının (PIP), ayarlanabilen bir hızda eklenmesiyle yapılan invaziv olmayan bir solunum



desteğidir. Yapılan birçok çalışmada olası akciğer hasarını en aza indirmek, sürfaktan ve mekanik ventilatör ihtiyacını azaltmak ve BPD sıklığını azaltmak için nCPAP'ın rutin kullanımı önerilmektedir ve NIPPV'nin nCPAP'a belirgin üstünlüğü gösterilememiştir (5, 97). Doğum salonundan sonraki süreçte entübasyondan olabildiğince kaçınabilmek için, nCPAP başarısızlığını daha liberal ölçütlerle tanımlamak gerekir.  $FiO_2 \geq 40\%$  ve  $PEEP \geq 7$  cmH<sub>2</sub>O nCPAP başarısızlık kriterleri olarak kabul edilebilir. Solunum desteğine doğum salonundan itibaren nCPAP ile başlanması, endikasyon doğduğunda erken kurtarma yaklaşımıyla Less Invasive Surfactant Administration (LISA) yöntemiyle nCPAP sürdürülürken ince bir kateter yoluyla sürfaktan verilmesi ve nCPAP desteğinin sürdürülmesi şeklinde sürfaktan uygulanması, nCPAP'ta  $PEEP \geq 7$  cm H<sub>2</sub>O ve  $FiO_2$  gereksinimi  $\geq 40\%$  ise, spontan solunum yetersizse veya respiratuar asidoz gelişirse entübasyondan önce NIPPV denenmesi önerilir (5).

İnvaziv solunum desteğine ihtiyaç duyulan durumlarda ise son yıllarda tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. 2017 yılında yayınlanan bir meta-analizde hacim kontrollü modların, basınç kontrollü modlara göre daha az pnömotoraks, BPD, IVK, mortalite, hipokarbi sağlayıp mekanik ventilatörde kalış süresini kısalttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir (99). Konvansiyonel modun, yüksek frekanslı ventilasyon (HFOV) moduyla kıyaslamasında ise ventilatör ayarları, hasta, cihaz farklılıkları ile beraber tutarsızlıklar saptansa da az da olsa HFOV modda BPD gelişiminin daha az olduğu görülmüştür (13).

Yüksek ventilatör ayarları akciğer hasarına sebep olduğu için pretermlerde permisif hiperkarbi yaklaşımı denilen bir miktar parsiyel karbondioksit basıncı ( $pCO_2$ ) yüksekliğine izin verilmesi, uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak 2015'te yayınlanan çok merkezli bir çalışmada permisif hiperkarbinin BPD sıklığını azaltmadığı gözlenmiştir (100). Bu bağlamda BPD riskini azaltmak için  $pCO_2$  değeri için 45-60 mmHg aralığının hedeflenmesi, hipo ve hiperkapniden kaçınılması, mekanik ventilasyon süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması ve ekstübasyon sonrasında invaziv olmayan yöntemlerle mekanik ventilasyon ile solunumun geçici süre desteklenmesi önerilmektedir (5). Ayrıca akut endikasyonlar dışında yapılan tekrarlayan sürfaktan uygulamalarının da BPD'yi azaltmadığı bildirilmiştir (100).

Yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi; oksijen desteği açısından ise oksidatif hasarın olası olumsuz etkilerinden dolayı hedef saturasyon aralığının %90-95 aralığında tutulması önerilir (5, 101).

### **2.7.1.2. Beslenme ve Sıvı Yönetimi**

Beslenmenin ve özellikle protein alımının yetersiz olması tüm dokularda olduğu gibi prematür akciğerin hasara yatkınlığını arttırmaktadır. Uygun beslenme desteği ve yeterli büyümenin sağlanması önemlidir, çünkü iyileşme akciğer dokusunun gelişmesine ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenmesine bağlıdır. Bu amaçla günlük kalori alımı 120 kcal/kg/gün üzerinde tutulmalı, mümkünse 120-150 kcal/kg/gün miktarında kalori desteği sağlanmalıdır. 10-30 g/gün tartı alımı sağlanabilir. Erken dönemde parenteral beslenme mümkün olduğunca çabuk başlanmalı ve yeterli protein 3-3,5 g/kg, lipid 3-3,5 g/kg ve karbonhidrat sağlanmalıdır (10). Bununla birlikte BPD'li bebekler için özel bileşim ve süreye sahip bir diyet tanımlanmamıştır (51).

BPD adayı prematürelde akciğerlerde ödem gelişmesine neden olabileceği için sıvı kısıtlaması gerekliliği vardır. Yaşamın ilk günlerinde fazla sıvı alımının BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sodyum desteğinin başlanması için de ödem gelişimini önleme açısından yeterli diürez başlaması beklenmelidir (33). Alınan sıvı volümü PDA gelişimine de neden olabilir. 150-190 mL/kg/gün'den yüksek volümde sıvılar verilmesi akciğer ödemi ve PDA'ya sekonder konjestif kalp yetmezliği gelişmesine neden olur (102). National Institute Of Child Health and Human Development (NICHD) verilerinden alınarak yapılan bir analizde yüksek volümde sıvı uygulaması ve hayatın ilk 10 günündeki fizyolojik ağırlık kaybının az olması ile BPD arasında korelasyon gösterilmiştir (103).

Hemodinamik olarak önemli PDA'nın akciğer kanlanması ve dolayısıyla ödemi artıracak; bu durumun da akciğer hasarına neden olup mekanik ventilasyon ihtiyacı doğuracağı bilinmektedir. Türk Neonatoloji Rehberi 2016 yayını, ADDA ve 28 hafta altı bebeklerde ilk 72 saat içerisinde EKO ile PDA taraması yapılması ve hemodinamik olarak önemli PDA varlığında tedavi başlanmasını önermektedir (104). PDA'nın BPD'ye etkisine yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara varılmış ve net bir çıkarıma varılamamıştır (5).

### 2.7.1.3. Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi

PHT'nin BPD gelişimine %20-25 oranında eşlik ettiği bilinmektedir. BPD adayı ve BPD'li bebeklerde PHT yönetimine yönelik 2016 Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Hastalıklar Komitesi ve 2017 Amerikan Pulmoner Hipertansiyon Komitesi iki rehber yayınlamıştır (105, 106). Bu rehberde EKO endikasyonlarından, PDA'nın erken tanı ve tedavisinin öneminden bahsedilmekte, PHT gelişmiş BPD'li bebeklerde hedef oksijen saturasyon değerinin %92-95 aralığında tutulacak şekilde oksijen desteği sağlanması gerektiği, akut ataklarda inhale nitrik oksit (iNO) başlanması ve stabilizasyonla birlikte kesilirken klinik iyileşmeyi kolaylaştırdığı için sildenafil başlanması önerilir. Tedavi seçenekleri olarak; sildenafil, bosentan, ilioprost (inhale), milrinon (IV), epoprostenol (IV), treprostinil (IV veya SC) önerilir (5).

### 2.7.2. İlaç Tedavisi

**2.7.2.1. Metilksantinler (Kafein):** Metilksantinler prematürel apnesinin tedavisinde kanıta dayalı olarak kullanılan ilaçlardır (107). Kafeinin bu endikasyonla başlandığı prematüre bebeklerde BPD ve tedavi gerektiren PDA sıklığını azalttığı, 18. ayda nörogelişimsel olarak engelsiz sağkalımı arttırdığı belirlenmiştir. Aynı hasta grubunun beş yaşına kadar izleminde kafeinin bu olumlu etkisinin ortadan kalktığı belirlenmesine rağmen küçük prematüre bebeklerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır (108). Prematüre bebeklerde kafein sitrat tedavisinin BPD sıklığını azalttığına dair bir meta-analiz bulunmamakta fakat mekanizması bilinmemekle birlikte BPD'yi önlemede etkili olduğu klinik olarak gözlemlenmektedir. Doğum ağırlığı <1.250 g, gebelik yaşı <28 hafta olan ve BPD riski taşıyan prematüre bebeklerde doğumdan sonraki ilk günde başlanarak, PM 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilir:

- Kafein sitrat yükleme dozu: 20 mg/kg, İV 30 dakikada infüzyon
- Kafein sitrat idame dozu: 5-10 mg/kg/gün, İV yavaş puşe veya oral (5).

**2.7.2.2. Kortikosteroidler:** BPD adayı veya tanısı konmuş hastalarda en çok kullanılıp üzerinde en çok çalışılan, fakat halen standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır. Uzun dönemde bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkilerine karşın mekanik ventilatörden ayrılamayan pretermilerin ekstübasyonu için bilinen en etkili ilaç grubudur (5).

### a) Sistemik Steroid Tedavisi

**Erken sistemik steroid tedavisi:** Postnatal ilk yedi günde sistemik deksametazon kullanımı ile ilgili 20 adet ve hidrokortizon kullanımı ile ilgili 9 adet çalışmayı değerlendiren meta-analiz bulunmaktadır (109). Erken sistemik deksametazon tedavisi ekstübasyonu kolaylaştırarak mekanik ventilatörde kalış süresini kısaltmakta ve BPD sıklığını azaltmaktadır. Kısa dönem gastrointestinal perforasyon ve uzun dönem nörogelişimsel etkilenme, serebral palsy olumsuz yan etkileri sebebiyle kullanımı önerilmemektedir (110).

**Geç sistemik steroid tedavisi:** Geç sistemik steroid tedavisi ile yapılan çalışmaların hemen hepsinde deksametazon kullanılmıştır. Halen devam etmekte olan sadece 2 çalışmada geç sistemik steroid olarak hidrokortizon kullanımı denenmektedir (5, 111). Bu tedavi BPD sıklığını, mortalitesini ve PDA tedavi gereksinimini azaltırken; hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır (112). Fakat erken sistemik steroid uygulamasındaki gibi uzun dönem nörolojik olumsuz etkileri bulunmamaktadır (110). Tedaviye postnatal 7. günden sonra ne zaman başlanacağı, toplam tedavi dozu, kullanım süresini tam olarak belirleyen bir çalışma henüz yoktur (113).

Geç neonatal sepsis, PDA, IVK durumları ekarte edilmiş olan, %40'ın üzerinde oksijen ihtiyacı ile mekanik ventilatöre bağımlı olan, ekstübasyon ihtimali düşük, ağır BPD adayı prematürelere verilebilir, tedavi süresi en az 2 haftadır. Tedavi başlangıcından itibaren 72 saat geçmesine rağmen hala ekstübasyon sağlanamamışsa deksametazonun kesilmesi önerilir (5).

### b) İn hale Steroid Tedavisi

**Erken inhale steroid tedavisi:** Yapılan çalışmalarda 28 hafta altındaki bebeklere erken inhale budesonid tedavisi verilmesinin BPD'yi azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönem etkileri bilinmemekle beraber BPD'yi azaltmak için kullanılabilir (5). Bassler ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 23-27 gestasyon haftalık doğan 863 bebeğe postnatal ilk 14 günde 2x400 mikrogram, 14. günden sonra 2x200 mikrogram dozda inhale verilen budesonid ile BPD ve ona bağlı mortalitenin önemli ölçüde azaldığı görülmüş; gelişen komplikasyonlar açısından da kontrol grubu ile tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmamış (114).

**Geç inhale steroid tedavisi:** Bu tedavinin BPD ve BPD'ye bağlı mortalite üzerine olumlu bir etkisi saptanmadığı için önerilmez (5).

**2.7.2.3. A vitamini:** Güçlü bir antioksidan olduğu bilinen A vitamini aynı zamanda akciğer gelişimi, doku tamiri ve epitel bütünlüğünün sağlanması için gereklidir. Prematüre bebeklerde A vitamini depoları ile taşıyıcı protein olan retinol bağlayıcı protein düzeyleri düşük olduğu için BPD gelişimine yatkınlık vardır. Son meta-analizde yüksek doz A vitamininin yan etki oluşturmaksızın BPD riskini azalttığı tespit edilmiştir (115). Enteral verilen tedavinin düşük emilim düzeyi nedeniyle BPD açısından faydası bulunmadığı saptanmıştır (116). Doğum ağırlığı 1.000 g altında olan preterm bebeklere, ilk 4 haftasında, haftada 3 gün 5.000 IU olacak şekilde intramüsküler A vitamini uygulanması önerilir (5).

**2.7.2.4. İn hale Nitrik Oksit (iNO):** Endotelyal NO, vasküler ve alveol gelişimi için gereklidir ve eksikliğinde BPD gelişimine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda BPD ilişkili PHT tedavisi dışında, BPD'yi önlemek için iNO kullanımı önerilmemektedir (5, 117).

**2.7.2.5. Antioksidanlar:** Prematüre bebeklerde antioksidan etkisi olan süperoksit dismutaz (SOD), N-asetil sistein, vitamin E ve vitamin C'nin BPD gelişimini etkilemediği için kullanımı önerilmemektedir (5).

**2.7.2.6. Makrolid Grubu Antibiyotikler:** Yapılan bazı çalışmalarda solunum yolunun *Ureoplazma* ile kolonize olması BPD ile ilişkili bulunduğu için (118), bir meta-analizde de azitromisin tedavisinin BPD sıklığını azalttığı görüldüğü için (119), solunum yolunda *Ureoplazma* varlığı mikrobiyolojik olarak tespit edilmiş preterm bebeklerde azitromisin kullanımı önerilir (5).

**2.7.2.6. Diüretik, Bronkodilatör, Antireflü İlaçları:** Vasküler permeabilite artışı nedeniyle gelişen pulmoner ödem nedeniyle BPD'li bebeklerde diüretik kullanımı gerekebilir. Furosemid kullanımının BPD'li bebeklerde akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı görülmüştür. İn hale ve sistemik bronkodilatörler kısa dönemde solunum fonksiyonlarında düzelme sağlar. Fakat bu ilaçların akut faydasının yanında metabolik yan etkilerinin bulunması ve uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi nedeniyle semptomatik hastalardaki endikasyonları dışında BPD'yi önlemek için rutin kullanımı önerilmez (5, 120).

**2.7.2.7. Mukolitikler:** İntratrakeal veya nebülize dornase- $\alpha$  kullanımının BPD’de görülen mukus tıkaçlarını engellediği görülmüştür (51).

### **2.7.3. Gelecek İçin Umut Verici Tedaviler**

**2.7.3.1. İnositol:** Sürfaktan sentezini artırarak pulmoner fonksiyonları iyileştiren, fetal ve neonatal dönem için kritik öneme sahip bir fosfolipiddir. Yapılan bir çalışmada inositol desteğinin sürfaktan olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir (121). Bir faz 3 çalışmasında da, inositolün 10 hafta boyunca enteral veya parenteral olarak, 80 mg/kg/gün dozunda verilmesinin, herhangi bir yan etki gelişmeden, yeterli serum düzeyini sağladığı gösterilmiştir (122). İnositol kullanımı ile ilgili 2015 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde, inositolün BPD dahil birçok erken dönem neonatal morbidite sıklığında azalma sağladığı ve umut verici bir ilaç olduğu bildirilmiştir (123).

**2.7.3.2. Clara Hücre Proteini:** Solunum yolu epiteli tarafından salgılanan immünomodülatuar ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir protein molekülüdür. Çok sayıda hayvan çalışması ve küçük bir pilot çalışma ile olumlu sonuçlar gösterilmiş olup etkinlik ve güvenliliği için çalışmalar devam etmektedir (124).

**2.7.3.3. Kök Hücre Tedavisi:** BPD’nin önlenmesi için kök hücre uygulamalarına ilişkin 10 yıldan fazla devam eden prelinik çalışmaların sonuçları çok olumlu olmakla birlikte henüz uygulama zamanı, yolu ve dozuna yönelik net bir bilgi yoktur (125). Fakat kök hücreler gelecekte BPD için tek korunma ve tedavi aracı olacak gibi görünmektedir.

**2.7.3.4. Budesonidin Sürfaktana Adsorbe Ettirilerek İntratrakeal Uygulanması:** RDS tanısı almış 265 ÇDDA prematürede uygulanan çalışmanın BPD açısından kısa dönem sonuçları olumlu olmakla beraber uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır. Bu konuda öneri getirmek için yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır (126).

### **2.7.4. Evde Bakım ve İmmünizasyon**

Prematüre bebeklerin ailelerine hastanede günlük bakım için eğitim verilmelidir. Her bebek için en az iki kişi eğitim almalı, taburculuk öncesi aileye basit resüstasyon tekniklerini öğretilmelidir. Bebekler genelde taburculuk sonrası ilk

kez 4-8 hafta sonra görülür. Ev oksijen tedavisi verilen bebek oksijen saturasyonunu %92'nin üzerinde tutabiliyorsa yavaş yavaş oksijenden kesme denenebilir. Ev oksijen tedavisi kesildikten sonra bebeğin oksijen saturasyonu en az 4 hafta daha takip edilmelidir (47).

Bir yaş altı çocukların yaklaşık olarak yarısı RSV ile enfekte olur ve kalıcı bağışıklık oluşturmaması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar sıkça görülür (127). Prematürel ve BPD'li bebekler için ciddi morbidite ve mortalite riski oluşturmaktadır (128, 129). Respiratuar sinsisyal virüse karşı özgün bir tedavi yoktur, şiddetli enfeksiyonun kontrol altına alınması için poliklonal-RSV-intravenöz immunglobulin (RSV-IVIg [Respi-Gam]) ve monoklonal antikolar (palivizumab) kullanılmaktadır. BPD'li bebeklere özellikle RSV ve influenzaya karşı profilaksi uygulanması, morbidite ve hastaneye yatış sıklığını azaltır (90). Özellikle orta ve ağır BPD'li bebekler RSV profleksisini muhakkak almalıdır (47). Amerikan Pediatri Akademisi bebeklerde RSV enfeksiyonunu önlemek için Palivizumab profleksisi kriterlerini belirledi, ilk dozun kasım ayında yapılması ve takiben 4 ay süre ile ayda 1 kez 15 mg/kg uygulanmasını önerdi (130). Ülkemizde ise prematürelere RSV profleksisi Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nin 25.05.2007 tarihinde Resmi Gazetede de yayınlanan 12.7.20. sayılı Palivizumab kullanım ilkeleri maddesinde belirtilmiştir, buna göre endikasyon olan bebeklerde proflaktik olarak Ekim-Mart ayları arasında, ayda bir kez ve en fazla 2 yaşına kadar mevsim başlangıcında uygulanmalıdır. Eğer bebek orta ve ağır BPD'li ise influenza aşısı postnatal 6. ayda yapılmalıdır. Prematüre ve BPD'li bebeklere hastalıktan korumak için 6 aylıktan sonra sonbahar mevsiminde başlanarak her yıl aşı yapılmalıdır, hatta bu yaştan önce hastalığın bulaşmasını önlemek için bakımlarından sorumlu ebeveynleri ve sağlık personeli aşılmalıdır (47).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2012 - 30.11.2017 tarihleri arasında en az 28 gün yatışı olan ve herhangi bir sebeple oksijen ve/veya mekanik ventilatör desteği almış olan 163 bebek incelendi. Kriterleri karşılayan 158 bebek çalışmaya alındı.

Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı 20.12.2017 tarih ve 225 sayılı kararı ile onay alındı.

Çalışmanın amacı BPD tanısı alan bebeklerde bu hastalık için öngörülen hazırlayıcı risk faktörlerinin belirlenmesidir. Belirtilen tarihler arasında ünitemizde en az 28 gün süre ile yatışlı olup herhangi bir sebeple oksijen ve/veya mekanik ventilasyon desteği almış olan tüm bebekler incelendi. BPD tanısı alan ve almayan hastaların dosya ve epikriz bilgileri geriye dönük olarak taranıp ve belirli parametreler kayıt altına alındı.

#### **Prenatal Özellikler**

Anne yaşı, gebelik haftası, preeklampsi, plasenta dekolmanı, poli-oligohidroamniyoz, son trimesterde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), üriner sistem enfeksiyonu (İYE), erken membran rüptürü (EMR), erken doğum eylemi (EDE), sigara kullanımı, ebeveynler arası akrabalık, uterin anomali veya servikal yetmezlik, serklaj varlığı, koriyoamniyonit varlığı, antenatal steroid uygulaması olarak anne özellikleri incelendi.

#### **Natal Özellikler**

Doğum şekli (normal vajinal doğum/sezaryen), 1. ve 5. dakika APGAR skorları, kord kan gazı değerleri olarak belirlendi.

#### **Postnatal Özellikler**

Cinsiyet, doğum ağırlıkları, sürfaktan uygulama sayısı, mekanik ventilasyon ve oksijen desteği alma süresi, BPD evresi ve tedavi alıp almadığı, IUGG varlığı,



hidrosefali, evre 3 ve üzeri IVK, intrakraniyal şant, evre 3 ve üzeri ROP, PHT, PDA, prematüre osteopenisi, pnömoni atağı sayısı, kanıtlı ve klinik septik atak sayıları, menenjit sayısı, NEK varlığı, kan ile idrar kültür üremeleri, ilk iki haftada makrolid kullanımı varlığı, yatış süresi boyunca kaç adet eritrosit süspansiyonu (ERT) aldığı, kaç gün total parenteral nütrisyon (TPN) aldığı, 3 kez ve üzeri taze donmuş plazma (TDP) alma durumu, hastanede toplam yatış süresi ve hastaneden çıkış vücut ağırlığı parametreleri incelendi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 28 gün altında yatış süresi olan yenidoğan bebekler,
- İlk 48 saat içinde kaybedilen bebekler,
- Major konjenital anomali varlığı (konjenital kalp defektleri, kromozomal anomaliler, gastrointestinal atrezi, beyin malformasyonu, konjenital diyafragma hernisi, renal agenezi, konjenital metabolik hastalıklar) olarak belirlendi.

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

### BPD

Hastalarda BPD tanısı ve evrelendirmesi, Türk Neonatoloji Derneğinin 2018 Rehberi'ndeki tabloya göre yapıldı (5). Gestasyonel haftası <32 hafta olan bebekler postnatal 28. günde oksijen ihtiyacı olduğu halde PM 36. haftada veya taburculukta oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı  $\geq$ %30 ve/veya nazal CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlanır. Gestasyonel haftası 32 ve üstünde doğan bebekler ise postnatal 28. günde oksijen ihtiyacı olduğu halde postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisi önce ise) oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta BPD, oksijen ihtiyacı  $\geq$ %30 ve/veya nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlanır (5).

**Tablo 6.** Bronkopulmoner Displazi Evrelemesi (5)

	<b>Gebelik yaşı &lt;32 hafta</b>	<b>Gebelik yaşı &gt;32 hafta</b>
<b>Değerlendirme zamanı</b>	PM 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. Gün->56. Gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
<b>Hafif BPD</b>	En az 28 gün $\geq$ %21 oksijen gereksinimi ve PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek oksijen gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 oksijen gereksinimi ve postnatal 56. günde veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek oksijen gereksiniminin olmaması
<b>Orta BPD</b>	PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 oksijen gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 oksijen gereksiniminin olması
<b>Ağır BPD</b>	PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

## IUGG

Gestasyonel yaş için beklenen fetüs ağırlığının 10. persentilin altında olduğu fetal gelişme bozukluğudur (131, 132). Fetüs normal büyüme eğrisinden progresif bir şekilde sapma gösterir. Fetüsün büyüme potansiyelini olumsuz etkileyen maternal, utero-plasental ve fetal nedenler arasında IUGG olgularının çoğu primer ya da sekonder utero-plasental dolaşım yetersizliğinden kaynaklanır. Plasentadan fetüse yetersiz besin ve oksijen transferi, kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar fetüste anormal boyut küçüklüğüne neden olur (132).

## HİDROSEFALİ

Hidrocefali aşırı miktarda beyin omurilik sıvısının (BOS) dilate serebral ventriküller ve subaraknoid boşlukta birikmesi ile seyreden bir bozukluktur (133). Hidrocefali intrakraniyal BOS sentezi ve emilimi arasındaki bir dengesizlik sonucu oluşur; BOS dolaşımındaki bir obstrüksiyon, emilim bozukluğu veya nadiren aşırı yapımı sonucu gerçekleşebilir. Nedenden bağımsız olarak artmış BOS miktarı ventrikül içi basıncı arttırarak ventriküler dilatasyona neden olur (134).

## IVK

Prematüre bebeklerde görülebilen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biri IVK'dır. Kraniyal USG'nin ilk sıra görüntüleme yöntemi olması nedeniyle evreleme için ultrasonografinin bulguları kullanılmaya başlanmıştır. Biz de evrelemede USG kullandık. USG'ye göre IVK evrelemesinde (21):

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

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

## Intrakraniyal Şant

Şantlar, uzun yıllar hidrocefali tedavisinde kullanılmış olan ve halen kullanılmakta olan mekanik cihazlardır (135).

## ROP

Prematüre bebeklerde görülen retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı oluşan bir hastalıktır. Hastalığın ciddi formlarında skar oluşumu, retina dekolmanı ve körlük görülebilmektedir. Hastalık 5 evre ve Plus hastalık olmak üzere sınıflandırılır (24). Biz çalışmamızda tedavi gerektiren ROP gelişimini risk faktörü olarak değerlendirmeye aldık.

Tedavi gerektiren ROP:

Zon 1 de plus hastalık olan herhangi bir evre ROP,

Zon 1 de plus hastalık olmaksızın evre 3 ROP,

Zon 2 de plus hastalığın olduğu evre 2 veya evre 3 ROP

## PHT

Yüksek pulmoner vasküler direnç nedeniyle pulmoner kan akışının sistemik dolaşıma geçmesine bağlı sistemik arteriyel hipoksemi ile karakterizedir. Morbidite ve mortalitesi çok yüksek olup, yenidoğan bebeklerin önemli bir hastalığıdır ve tedavisi çok güçtür. Tedavisinde pulmoner vazokonstrüksiyonu yenmek için birçok vazodilatör ilaç kullanılmaktadır (136).

## PDA

Asendan aortanın sol subklavian arteri verdiği yerin distali ile ana pulmoner arter arasındaki köprü duktus arteriyozustur. Doğumdan sonra kapanması gereken bu bağlantının devam etmesine patent duktus arteriyozus denir. Term yenidoğanların hemen hepsinde ilk 72 saatte fonksiyonel kapanma gerçekleşirken (137), prematürelde çeşitli sebeplerle duktusun kapanmaması ya da yeniden açılması birçok hemodinamik değişikliğe ve prematüre morbiditelerinde artışa neden olur (104).

## Prematüre Osteopenisi

Preterm yenidoğanda görülen, gestasyon yaşı veya vücut ağırlığı benzer preterm göre kemik mineral içeriğinin azalması durumuna prematüre osteopenisi denir. Serum Ca-P düşüklüğü, alkalin fosfataz yüksekliği olduğunda şüphelenilmelidir (138).

### NEK

Bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır. Walsh ve Kliegman tarafından belirlenen modifiye Bell kriterleri ile tanı konup ve evrelendirildiler (139).

### TDP

Plazma miktarı 10 mL/kg olacak şekilde IV yolla 20 dakikada uygulandı.

### ERT

Eritrosit transfüzyon miktarı 20 mL/kg olacak şekilde, ışınlanmış ve lökosit filtresinden geçirilmiş olarak IV yolla 4 saatte uygulandı.

### EDE

Düzenli doğum eylemi kontraksiyonları ile birlikte ilerleyici servikal dilatasyon ve silinmenin 20-37. gebelik haftaları arasında başlaması olarak tanımlanır (140).

### Koryoamniyonit

Annenin vücut sıcaklığının 38 °C'den yüksek olması ile uterusun hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, annede başka hiçbir enfeksiyon odağı olmaksızın lökositoz (beyaz küre sayısı > 15.000 hücre/mL), serum C – reaktif protein pozitifliği, annede taşikardi (>100 atım/dakika), fetal taşikardi (> 160 atım/dk) bulgularından en az iki tanesinin eşlik etmesidir (141). Annede sadece kötü kokulu ve koyu renkli vajinal akıntı, kötü kokulu amnion mayi ile plasenta varlığı ise şüpheli koryoamniyonit olarak kabul edildi.

### EMR

Uterin kasılmalarından önce herhangi bir zamanda membranların açılmasıdır (142).

### Kanıtlı Sepsis

Sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir veya daha fazla patojenin izole edildiği bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (143).

### Klinik Sepsis

Kültüründe patojen etken üretilemeyen fakat klinik ve laboratuvar bulguları olarak sepsis düşündüren durum olarak tanımlanır (143).

### Menenjit

Meninkslerin inflamasyonudur ve bakteriyemisi olan yenidoğanların %20-25'ine eşlik eder. Neonatal menenjitin beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları şunlardır;

- Patojenin gram boyama veya kültürde gösterilmesi,
- Beyaz küre sayısının direkt bakıda 20-30 hücre/mm<sup>3</sup> olacak şekilde artmış olması,
- Protein için termde 100 mg/dL, pretermde 150 mg/dL üzeri değerler olması
- Glukoz değerinin, eş zamanlı kan şekerinin %70-80'inden düşük olması bize menenjit düşündürür (144).

### Pnömoni

Sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi infeksiyöz veya noninfeksiyöz nedenlere yanıt olarak akciğer parankiminde gelişen akut inflamasyondur (17, 145). Hastanın solunum kliniği, akciğer grafisi bulguları ile sepsisten ayrımı yapıldı.

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

İstatistiksel analiz için SPSS v.23.0 (SPSS Windows version, Chicago, IL, USA) paket programından yararlanıldı. Bağımsız değişkenler önce BPD (+) ve BPD (-) olmak üzere 2 grupta; daha sonra hafif BPD , orta BPD ve ağır BPD olmak üzere 3 grup arasında karşılaştırıldı. İncelenen bağımsız değişkenler içinde sürekli verilerden oluşan parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi ve verilerin normal dağılıma uymadığı görüldü. Bu parametreler açısından gruplar arası farklılıklar non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı. Kategorik verilerden oluşan parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında ise Ki-kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

Yapılan analizler sonrasında gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanan parametrelerin BPD gelişimine etkilerini belirlemek için ikili lojistik regresyon analizi ve kategorik regresyon analizi testleri ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 01.01.2012 - 30.11.2017 tarihleri arasında 1.391 normal spontan vajinal yolla ve 4.166 sezeryen doğum (C/S) olmak üzere toplam 5.557 doğum gerçekleşti. YDYBÜ'ye yatan yenidoğan sayısı 1.319 olarak belirlendi. Bunlardan en az 28 gün YDYBÜ yatışı olup herhangi bir sebeple oksijen ve/veya mekanik ventilatör desteği almış olan 163 bebek incelendi. Metabolik hastalık nedeniyle 1 bebek, majör intrakraniyal patolojiye bağlı santral hipovekilasyon nedeniyle 2 bebek, konjenital multipl anomali nedeniyle 2 bebek çalışmadan çıkarıldı. Çalışma kriterlerine uyan ve BPD gelişen 80 yenidoğan bebek hasta grubu, BPD gelişmeyen 78 yenidoğan bebek ise kontrol grubu olarak belirlendi. Toplamda 158 bebek çalışmaya alındı. Bunların 90'ı (%57) erkek, 68'i (%43) kız (E/K: 1,32) idi. Vakaların doğum ağırlığı ortalamaları  $1.519 \pm 705,5$  gram (490-3.940 gram), gestasyonel haftası ortalamaları  $30,8 \pm 3,8$  hafta (23-40 hafta) idi. Anne yaşlarının ortalaması  $28,8 \pm 5,9$  yaş (15-42 yaş) idi.

BPD'li bebeklerin gestasyonel hafta ortalaması  $29,11 \pm 3,76$  hafta iken, kontrol grubunda  $32,54 \pm 3,07$  hafta idi. Doğum ağırlığı ortalaması hasta grupta  $1.299,01 \pm 678,17$  g iken, kontrol grubunda  $1.745,38 \pm 664,08$  g idi.

### 4.1. BPD Varlığına Göre Karşılaştırma

Prenatal özellikler karşılaştırıldığında BPD'li bebeklerde oligohidroamniyoz, EDE ve koryoamnionit sıklığının, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 7).



**Tablo 7.** BPD varlığı ile kategorik prenatal özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	n	%	n	%	
IUGG	18	22,5	22	28,2	0,410
Nonimmün Hidrops	3	3,8	1	1,3	0,620
Diyabet	2	2,5	4	5,1	0,440
Plasenta Previa/ Plasenta Dekolmanı	5	6,3	4	5,1	1,000
Polihidroamniyoz	2	2,5	2	2,6	1,000
Oligohidroamniyoz	20	25	7	9	<b>0,007*</b>
Preeklampsi	17	21,3	15	19,2	0,752
ÜSYE	2	2,5	3	3,8	0,679
İYE	23	28,7	19	24,4	0,532
EDE	55	68,8	37	47,4	<b>0,007*</b>
EMR	29	36,3	34	43,6	0,346
Koryoamniyonit (Şüpheli+Tanılı)	50	62,6	29	37,2	<b>0,003*</b>
Sigara	3	3,8	4	5,1	0,718
Akrabalık	7	8,8	3	3,8	0,328
Antenatal Steroid	46	57,5	34	43,6	0,080
Uterin Anomali	16	20	5	6,4	<b>0,012*</b>
Serklaj	5	6,3	4	5,1	1,000

*Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.*

*\* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0,05).*

Natal özellikler incelendiğinde hasta grubunda 1. ve 5. dk APGAR skoru, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Kord kan gazı pH'ı 7,25'in altında olan bebek sayısının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 8,9).

**Tablo 8.** BPD varlığı ile sayısal natal özelliklerin karşılaştırılması

	<b>Hasta</b>		<b>Kontrol</b>		
	<b>Ortalama</b>		<b>Ortalama</b>		<b>p</b>
Gestasyonel Hafta	29,11±3,76		32,54±3,07		<b>&lt;0,001*</b>
Doğum Ağırlığı (gram)	1299,01±678,17		1745,38±664,08		<b>&lt;0,001*</b>
APGAR Skoru 1. dk	6,26±1,41		6,74±1,47		<b>0,017*</b>
APGAR Skoru 5. dk	7,98±1,01		8,31±0,9		<b>0,020*</b>

\* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 9.** BPD varlığı ile kategorik natal özelliklerin karşılaştırılması

	<b>Hasta</b>		<b>Kontrol</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
Erkek Cinsiyet	43	53,8	47	60,3	0,409
C/S Doğum	65	81,3	66	84,6	0,574
Kord Kan gazı pH <7,25	20	25	8	10,3	<b>0,015*</b>
Kord Kan gazı BEecf <-10	12	15	4	5,1	0,063

Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.

\* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ ).

Postnatal özelliklere bakıldığında incelenen değerler arasında sürfaktan uygulama sayısı, invaziv MV gün sayısı, invaziv olmayan MV gün sayısı, oksijen aldığı gün sayısı, pnömonik atak sayısı, klinik sepsis sayısı, kanıtlı sepsis sayısı, TPN aldığı gün sayısı, ERT alma sayısı, hastanede yatış süresi (gün), hastaneden çıkış vücut ağırlığı (gram) değerleri BPD grubunda daha yüksek saptandı ve kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 10).

**Tablo 10.** BPD varlığı ile sayısal postnatal özelliklerin karşılaştırılması

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>	
	<b>Ortalama</b>	<b>Ortalama</b>	<b>p</b>
Sürfaktan uygulama sayısı	1,99±1,77	0,82±0,88	<0,0001*
İnvaziv MV gün sayısı	52,01±59,95	6,72±7,11	<0,0001*
Noninvaziv MV gün sayısı	25,04±39,43	5,67±5,49	<0,0001*
Oksijen aldığı gün sayısı	12,43±13,77	2,05±2,63	<0,0001*
Pnömonik Atak Sayısı	1,76±1,44	0,53±0,57	<0,0001*
Klinik sepsis sayısı	1,8±1,89	0,81±0,67	<0,0001*
Kanıtli sepsis sayısı	0,86±1,02	0,44±0,59	<b>0,009*</b>
TPN aldığı gün sayısı	42,03±34,44	16,29±13,53	<0,0001*
ERT sayısı	6±7,96	1,49±1,89	<0,0001*
Hastanede yatış süresi (gün)	98,46±59,53	43,27±15,5	<0,0001*
Çıkış vücut ağırlığı (gram)	2882,08±1167,37	2393,03±680,79	<b>0,001*</b>

*Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.*

*\* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0,05).*

Evre 2 üzerinde ROP varlığı, PHT, PDA, osteopeni varlığı, 3'ten fazla TDP almış olması, kan kültüründe bakteri ve mantar üremesi, idrar kültüründe bakteri üremesi ve ilk iki haftada makrolid kullanımının varlığı BPD'li grupta daha fazla bulunup, kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11.** BPD varlığı ile kategorik postnatal özelliklerin karşılaştırılması

	<b>Hasta</b>		<b>Kontrol</b>		<b>P</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
IVK > evre 2	10	76,9	3	23,1	0,079
Hidrocefali	13	16,3	6	7,7	0,098
Şant	13	16,3	5	6,4	<b>0,052*</b>
ROP >evre 2	25	31,3	2	2,6	<b>&lt;0,001*</b>
PHT	20	25	3	3,8	<b>&lt;0,001*</b>
PDA	21	26,3	3	3,8	<b>&lt;0,001*</b>
Osteopeni	12	15	3	3,8	<b>0,027*</b>
Menenjit	7	8,8	3	3,8	0,328
NEK	31	38,8	20	25,6	0,078
TDP >3 alımı	33	41,3	17	21,8	<b>0,009*</b>
Kan kültürü bakteri üremesi	38	47,5	24	30,8	<b>0,031*</b>
Kan kültürü mantar üremesi	8	10	0	0	<b>0,007*</b>
İdrar kültürü bakteri üremesi	30	37,5	8	10,3	<b>&lt;0,0001*</b>
İdrar kültürü mantar üremesi	5	6,2	3	3,8	0,720
BOS kültürü üremesi	4	5	5	6,4	0,744
İlk 2 hafta makrolid kullanımı	32	40	18	23,1	<b>0,022*</b>

*Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.*

*\* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).*

## 4.2. BPD Evrelerine Göre Karşılaştırma

Prenatal kategorik özelliklerin BPD evrelerine dağılımı incelendiğinde BPD'li bebeklerin %27,5'i (n=22) hafif BPD, %15'i (n=12) orta derece BPD, %57,5'i (n=46) ağır BPD olarak saptandı.

İncelenen prenatal özelliklerden bazıları aşağıda sıralanmıştır (Tablo 12).

- Hafif BPD olan hastaların %18,2'sinde (n=4), orta BPD'lilerin %33,3'ünde (n=4), ağır BPD'lilerin %21,7'sinde (n=10) IUGG tanısı bulunmaktadır.
- Hafif BPD olan hastaların %27,3'ünde (n=6), orta BPD'lilerin %25'inde (n=3), ağır BPD'lilerin %23,9'unda (n=11) oligohidroamniyotik anne bebeği tanısı bulunmaktadır.
- Hafif BPD olan hastaların %22,7'sinde (n=5), orta BPD'lilerin %25'inde (n=3), ağır BPD'lilerin %19,6'sında (n=9) annede preeklampsi tanısı bulunmaktadır.
- Hafif BPD olan hastaların %77,3'ünün (n=17), orta BPD'lilerin %50'sinin (n=6), ağır BPD'lilerin %69,6'sının (n=32) EDE olarak doğduğu saptanmıştır.
- Hafif BPD olan hastaların %45,5'inde (n=10), orta BPD'lilerin %16,7'sinde (n=2), ağır BPD'lilerin %37'sinde (n=17) EMR öyküsü bulunmaktadır.

**Tablo 12.** BPD evrelerine göre kategorik prenatal özelliklerin değerlendirilmesi

		Hasta			Sağlıklı	Total
		Hafif BPD	Orta BPD	Ağır BPD		
	<b>n</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>46</b>	<b>78</b>	<b>158</b>
<b>IUGG</b>	n	4	4	10	22	40
	%	18,2	33,3	21,7	28,2	25,3
<b>Nonimmün hidrops</b>	n	0	1	2	1	4
	%	0,0	8,3	4,3	1,3	2,5
<b>Diyabet</b>	n	1	0	1	4	6
	%	4,5	0,0	2,2	5,1	3,8
<b>Dekolman plasenta/ Plasenta previa</b>	n	0	3	2	4	9
	%	0,0	25,0	4,3	5,1	5,7
<b>Polihidroamniyoz</b>	n	0	0	2	2	4
	%	0,0	0,0	4,3	2,6	2,5
<b>Oligohidroamniyoz</b>	n	6	3	11	7	27
	%	27,3	25,0	23,9	9,0	17,1
<b>Preeklampsi</b>	n	5	3	9	15	32
	%	22,7	25,0	19,6	19,2	20,3
<b>ÜSYE</b>	n	0	0	2	3	5
	%	0,0	0,0	4,3	3,8	3,2
<b>İYE</b>	n	7	3	13	19	42
	%	31,8	25,0	28,3	24,4	26,6
<b>EDE</b>	n	17	6	32	37	92
	%	77,3	50,0	69,6	47,4	58,2
<b>EMR</b>	n	10	2	17	34	63
	%	45,5	16,7	37,0	43,6	39,9
<b>Koryoamniyonit</b>	n	2	0	1	4	7
	%	9,1	0,0	2,2	5,1	4,4
<b>Sigara kullanımı</b>	n	2	0	1	4	7
	%	9,1	0,0	2,2	5,1	4,4
<b>Akrabalık</b>	n	3	1	3	3	10
	%	13,6	8,3	6,5	3,8	6,3
<b>Antenatal steroid</b>	n	13	7	26	34	80
	%	59,1	58,3	56,5	43,6	50,6
<b>Uterin anomali/ servikal yetmezlik</b>	n	4	2	10	5	21
	%	18,2	16,7	21,7	6,4	13,3
<b>Serklaj</b>	n	1	0	4	4	9
	%	4,5	0,0	8,7	5,1	5,7

Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.

Hafif BPD olan hastaların % 40,9'unu (n=9), orta BPD'lilerin %50'sini (n=6), ağır BPD'lilerin %60,9'unu (n=28) erkek cinsiyete sahip bebekler oluşturmaktadır. Yine hafif BPD'lilerin %86,4'ünün (n=19), orta BPD'lilerin %83,3'ünün (n=10) ve ağır BPD'lilerin ise %78,3'ünün (n=36) sezeryen ile doğduğu saptanmıştır (Tablo 13).

**Tablo 13.** BPD evrelerine göre kategorik natal özelliklerin değerlendirilmesi

		Hasta			Sağlıklı	Total
		Hafif BPD	Orta BPD	Ağır BPD		
	<b>n</b>	<b>22</b>	<b>12</b>	<b>46</b>	<b>78</b>	<b>158</b>
<b>Erkek cinsiyet</b>	n	9	6	28	47	90
	%	40,9	50,0	60,9	60,3	57,0
<b>C/S doğum</b>	n	19	10	36	66	131
	%	86,4	83,3	78,3	84,6	82,9
<b>Kord kan gazı pH &lt;7,25</b>	n	7	3	10	8	28
	%	31,8	25,0	21,7	10,3	17,7
<b>Becf&lt;-10</b>	n	18	10	40	74	142
	%	81,8	83,3	87,0	94,9	89,9

*Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.*

Hafif BPD'lilerin %13,6'sında (n=3), orta BPD'lilerin %8,3'ünde (n=1) ve ağır BPD'lilerin ise %37'sinde (n=17) PDA olduğu saptanmıştır. Osteopeni ise hafif ve orta BPD'lilerin her ikisinde de bulunmayıp ağır BPD'lilerin %26,1'inde (n=16) bulunmaktadır. Hafif BPD'lilerin %4,5'unda (n=1), orta BPD'lilerin %25'inde (n=3) ve ağır BPD'lilerin ise %45,7'sinde (n=21) evre 2 üstü ROP bulunduğu görülmüştür. Üç ve üzeri TDP alımının hafif BPD'lilerde %18,2 (n=4), orta BPD'de %25 (n=3) iken ağır BPD'de %56,5 (n=26) oranında olduğu saptanmıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** BPD evrelerine göre kategorik postnatal özelliklerin değerlendirilmesi

		Hasta			Sağlıklı	Total
		Hafif BPD	Orta BPD	Ağır BPD		
IVK >evre2	n	1	0	9	3	13
	%	4,5	0,0	19,6	3,8	8,2
Hidrocefali	n	1	3	9	6	19
	%	4,5	25,0	19,6	7,7	12,0
Şant	n	1	3	9	5	18
	%	4,5	25,0	19,6	6,4	11,4
ROP evre>2	n	1	3	21	2	27
	%	4,5	25,0	45,7	2,6	17,1
PHT	n	2	0	18	3	23
	%	9,1	0,0	39,1	3,8	14,6
PDA	n	3	1	17	3	24
	%	13,6	8,3	37,0	3,8	15,2
Osteopeni	n	0	0	12	3	15
	%	0,0	0,0	26,1	3,8	9,5
Menenjit	n	2	2	3	3	10
	%	9,1	16,7	6,5	3,8	6,3
NEK	n	9	6	16	20	51
	%	40,9	50,0	34,8	25,6	32,3
TDP alımı >3	n	4	3	26	17	50
	%	18,2	25,0	56,5	21,8	31,6
Kan kültürü bakteri üremesi	n	7	7	24	24	62
	%	31,8	58,3	52,2	30,8	39,2
Kan kültürü mantar üremesi	n	2	1	5	0	8
	%	9,1	8,3	10,9	0,0	5,1
İdrar kültürü bakteri üremesi	n	5	6	19	8	38
	%	22,7	50,0	41,3	10,3	24,1
İdrar kültürü mantar üremesi	n	1	0	4	3	8
	%	4,5	0,0	8,7	3,8	5,1
BOS kültüründe üreme	n	1	1	2	5	9
	%	4,5	8,3	4,3	6,4	5,7

Belirtilen % değerleri her parametrenin sadece belirtilen grup içerisindeki oranıdır.



BPD evreleri kendi aralarında sayısal parametrelerle karşılaştırıldığında ağır BPD hastalarında, gestasyon haftası ve doğum ağırlıklarının hafif ve orta BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu; sürfaktan uygulama sayısı, invaziv MV aldığı gün sayısı, verilen ERT sayısının ve hastanede yatış süresinin orta ve hafif BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu; oksijen desteği aldığı gün sayısının orta BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu; pnömonik atak sayısının hafif BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandığı, klinik sepsis sayısının hafif BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandığı, TPN aldığı gün sayısının hafif BPD'lilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandığı görülmüştür (Tablo 15,16).

**Tablo 15.** BPD evrelerine göre sayısal natal özelliklerin değerlendirilmesi

	Hafif BPD	Orta BPD	Ağır BPD
<b>Gestasyonel hafta</b>	30,18±2,86	31,42±4,46	28±3,6 <sup>a,b</sup>
<b>Doğum ağırlığı (gram)</b>	1399,09±563,78	1678,75±886,12	1152,09±633,81 <sup>a,b</sup>
<b>Anne yaşı</b>	31,14±5,45	26±5,54	28,76±6,1
<b>APGAR 1. dk</b>	6,82±1,33	6,08±1,31	6,04±1,43
<b>APGAR 5. dk</b>	8,05±1,13	7,83±0,83	7,98±1

*“a” hafif BPD'ye göre, “b” orta BPD'ye göre istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0,05).*

**Tablo 16.** BPD evrelerine göre sayısal postnatal özelliklerin değerlendirilmesi

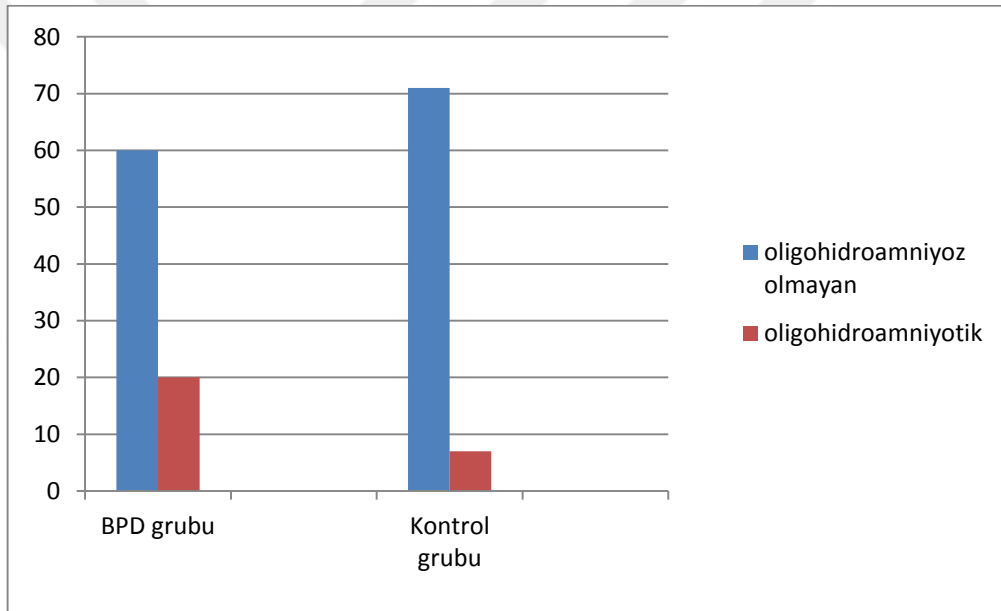
	<b>Hafif BPD</b>	<b>Orta BPD</b>	<b>Ağır BPD</b>
<b>Sürfaktan</b>	1,23±0,75	1±1,13	2,61±1,99 <sup>a,b</sup>
<b>İnvaziv MV</b>			
<b>aldığı gün sayısı</b>	17,41±18,64	24,25±18,35	75,8±68,52 <sup>a,b</sup>
<b>Noninvaziv MV</b>			
<b>aldığı gün sayısı</b>	20,14±11,92	15,08±8,93	29,98±50,8
<b>Oksijen aldığı</b>			
<b>gün sayısı</b>	10,73±9,93	21,33±17,98	10,91±13,53 <sup>b</sup>
<b>Pnömonik atak</b>			
<b>sayısı</b>	1±0,53	1,5±1,09	2,2±1,65 <sup>a</sup>
<b>Klinik sepsis</b>			
<b>sayısı</b>	0,82±0,8	1,17±0,83	2,43±2,2 <sup>a</sup>
<b>Kanıtli sepsis</b>			
<b>sayısı</b>	0,68±1,04	0,92±1,08	0,93±1
<b>Menenjit sayısı</b>	0,09±0,29	0,17±0,39	0,07±0,25
<b>TPN gün sayısı</b>	24,73±22,17	30,67±16,14	53,26±38,47 <sup>a</sup>
<b>ERT verilme</b>			
<b>sayısı</b>	2,32±2,03	3,5±4,1	8,41±9,53 <sup>a,b</sup>
<b>Hastanede yatış</b>			
<b>süresi (gün)</b>	64,18±18,07	76,67±36,8	120,54±67,36 <sup>a</sup>
<b>Çıkış vücut</b>			
<b>ağırlığı (g)</b>	2383,64±403,55	2902,5±806,31	3115,13±1407,26

“a” hafif BPD’ye göre, “b” orta BPD’ye göre istatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir (p<0,05).

### 4.3.Regresyon Analizi

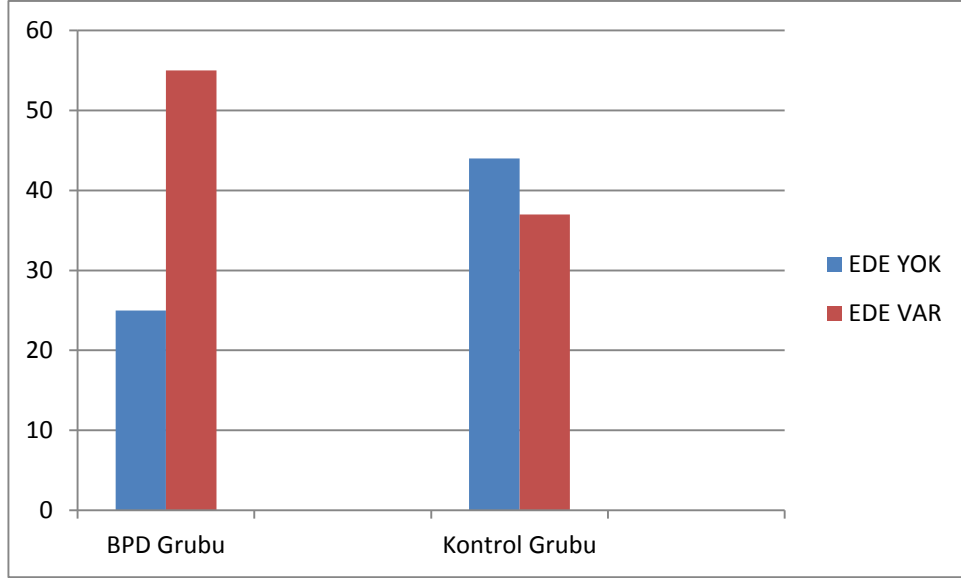
Prenatal, natal ve postnatal olarak tanımlanan 56 bağımsız değişkenden istatistiksel olarak anlamlı saptanan 29 değişkene ikili lojistik regresyon analizi uygulandı. Analiz sonucunda 26 değişken BPD gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlendi.

- Gestasyonel haftadaki her bir hafta düşüş BPD gelişme olasılığını 1,33 kat arttırmaktadır ( $p<0,0001$ ).
- Gebelikte oligohidroamniyoz bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD olasılığı 3,38 kat artmıştır ( $p=0,01$ ).



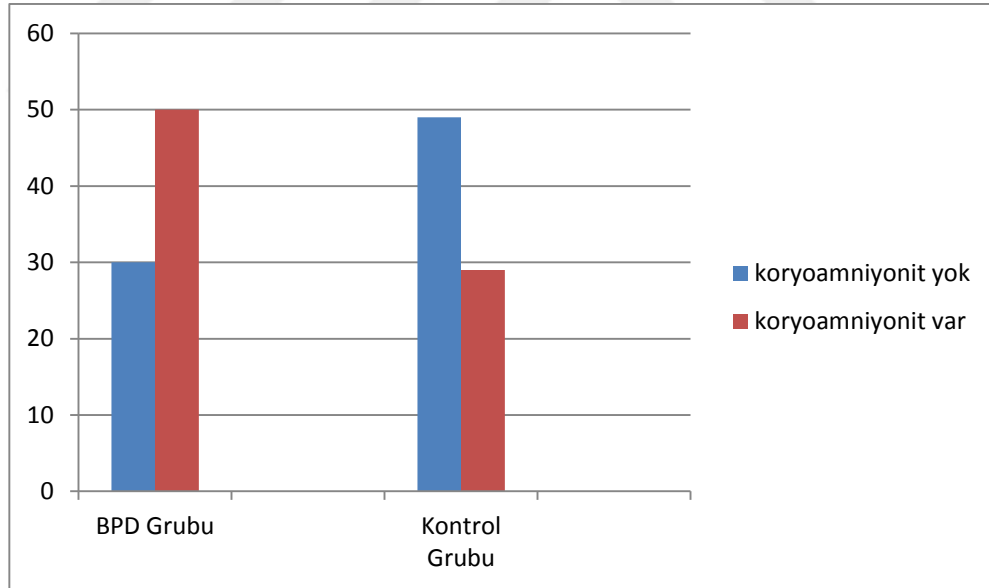
**Grafik 1.** Oligohidroamniyoz ile BPD ilişkisi

- Erken doğum eylemi sonucu doğan bebeklerde doğum eylemi miadında başlayan bebeklere göre BPD gelişme olasılığı 2,43 kat artmaktadır ( $p=0,007$ ).



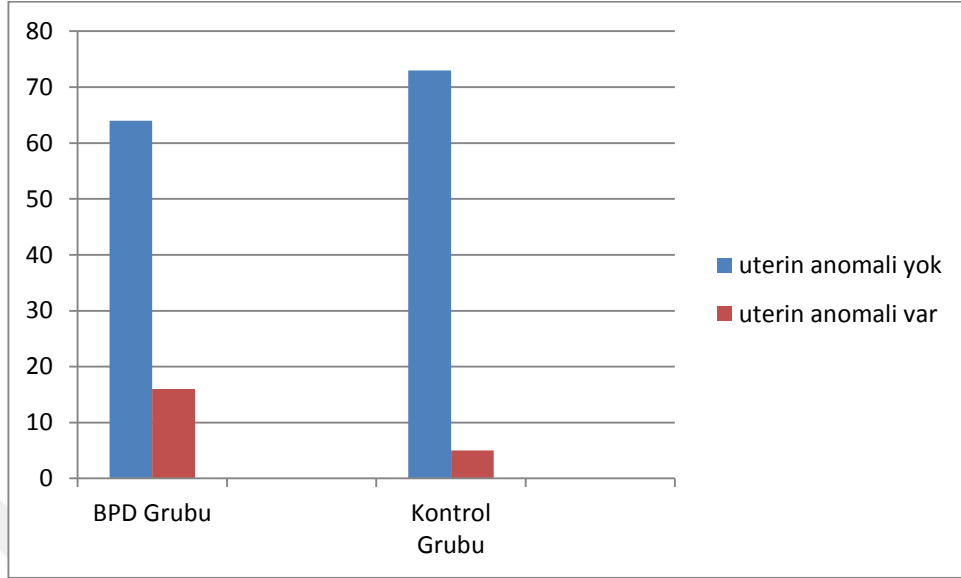
**Grafik 2.** EDE ile BPD ilişkisi

- Annesinde koryoamniyonit bulunan bebeklerde bulunmayan bebeklere göre BPD gelişme olasılığı 3,07 kat artmıştır ( $p=0,001$ ).



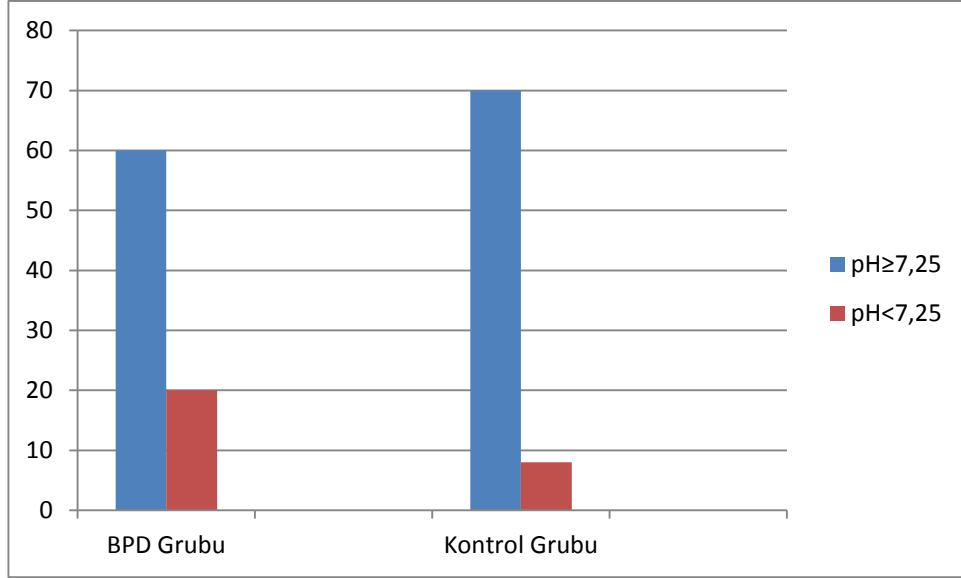
**Grafik 3.** Koryoamniyonit ile BPD ilişkisi

- Annesinde uterin anomali ve/veya servikal yetmezlik bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığı 3,65 kat artmıştır (p=0,017).



**Grafik 4.** Uterin Anomali Varlığı ile BPD ilişkisi

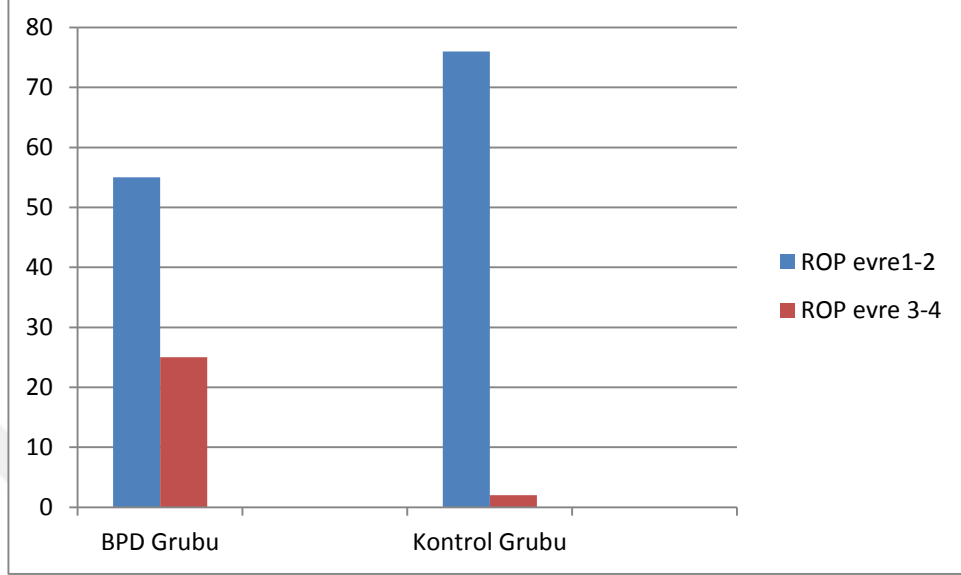
- Doğum ağırlığındaki her 100 gram düşüş BPD gelişme olasılığını 1,11 kat arttırmaktadır (p<0,0001).
- APGAR 1. dakikadaki her 1 puan düşüş BPD gelişme olasılığını 1,27 kat arttırmaktadır (p=0,034).
- APGAR 5. dakikadaki her 1 puan düşüş BPD gelişme olasılığını 1,50 kat arttırmaktadır (p=0,022).
- Kord kan gazı pH'ı 7,25'in altında olan bebeklerde, pH 7,25 ve üzerinde olanlara göre BPD gelişme olasılığı 3,53 kat artmaktadır (p=0,005).



**Grafik 5.** Asidoz ile BPD ilişkisi

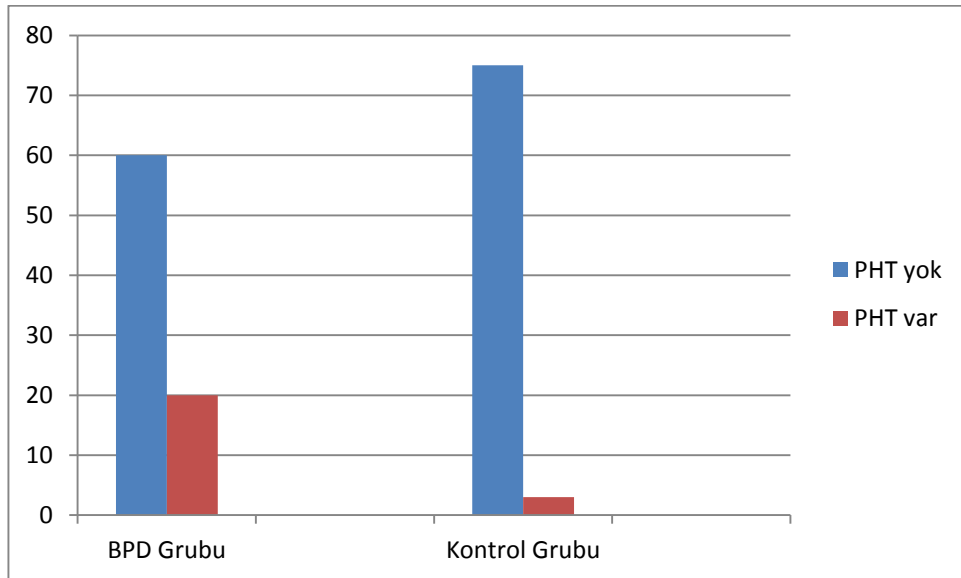
- Bebeklere verilen sürfaktan doz sayısındaki her artış BPD gelişme olasılığını 2,34 kat arttırmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- Bebeklerin geçirdiği her pnömoni atağı BPD gelişme olasılığını 7,41 kat arttırmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- Bebeklerin geçirdiği her klinik sepsis atağı BPD gelişme olasılığını 2,40 kat arttırmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- Bebeklerin geçirdiği her kanıtlı sepsis atağı BPD gelişme olasılığını 1,92 kat arttırmaktadır ( $p = 0,003$ ).
- Bebeklerin TPN aldığı her gün için BPD gelişme olasılığı 1,060 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- Bebeklere verilen her ERT transfüzyonu BPD gelişme olasılığı 1,54 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan her bir gün için BPD gelişme olasılığı 1,10 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan her bir gün için BPD gelişme olasılığı 1,12 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).
- Oksijen desteği alınan her bir gün için BPD gelişme olasılığı 1,26 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).

- Evre 3 ve üzeri ROP bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD'nin de bulunma veya ileride gelişme olasılığı 17,27 kat artmaktadır ( $p<0,0001$ ).



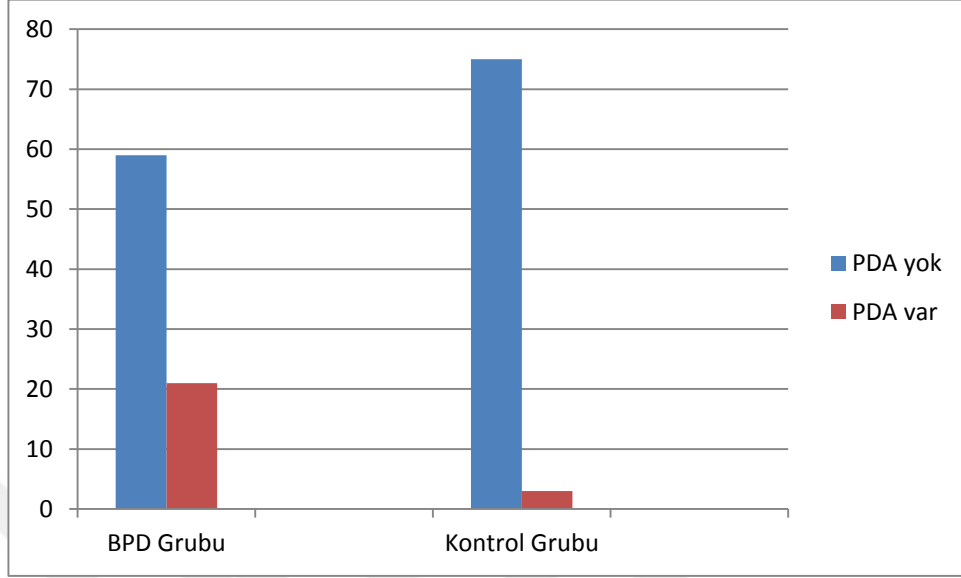
**Grafik 6.** ROP ile BPD ilişkisi

- PHT bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 8,33 kat artmaktadır ( $p=0,001$ ).



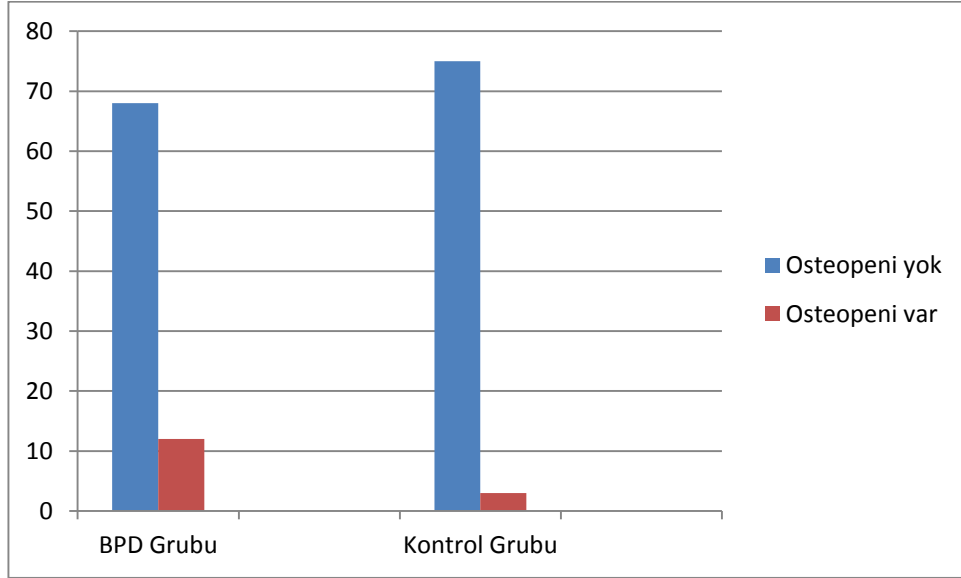
**Grafik 7.** PHT ile BPD ilişkisi

- PDA bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 8,89 kat artmaktadır ( $p=0,001$ ).



**Grafik 8.** PDA ile BPD ilişkisi

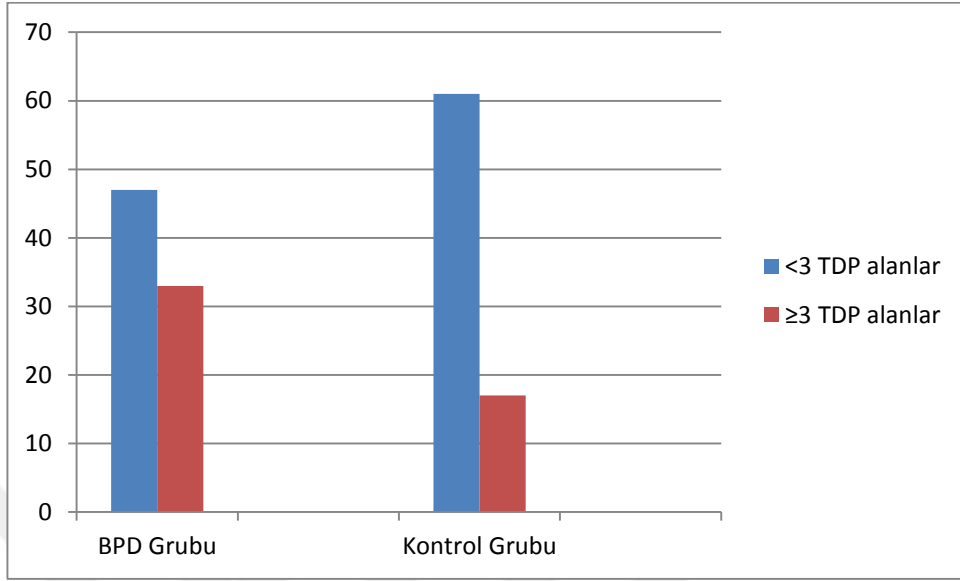
- Osteopeni bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığı 4,41 kat artmaktadır ( $p=0,026$ ).



**Grafik 9.** Osteopeni ile BPD ilişkisi

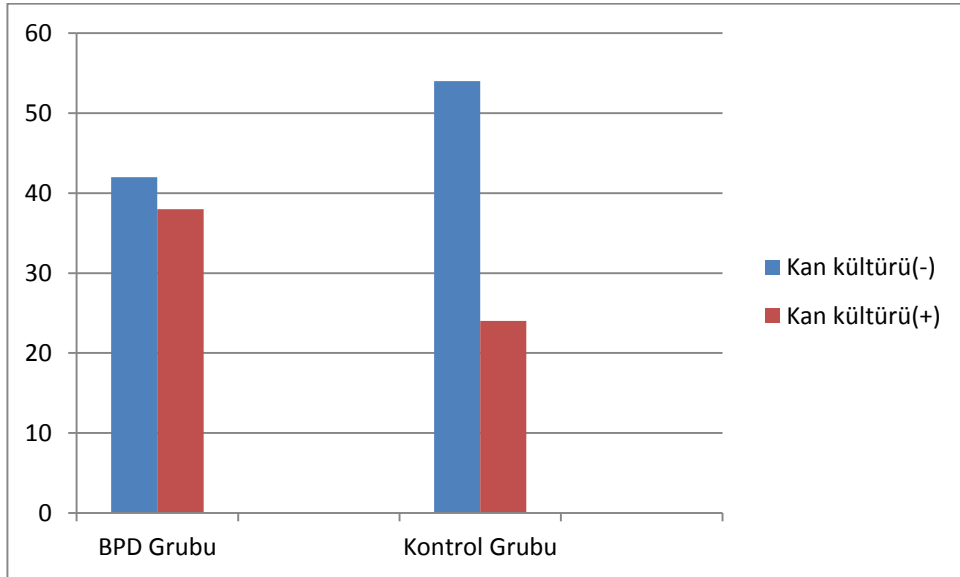


- En az 3 kez TDP almış olan bebeklerde, almayanlara göre BPD gelişme olasılığı 2,51 kat artmaktadır (p=0,009).



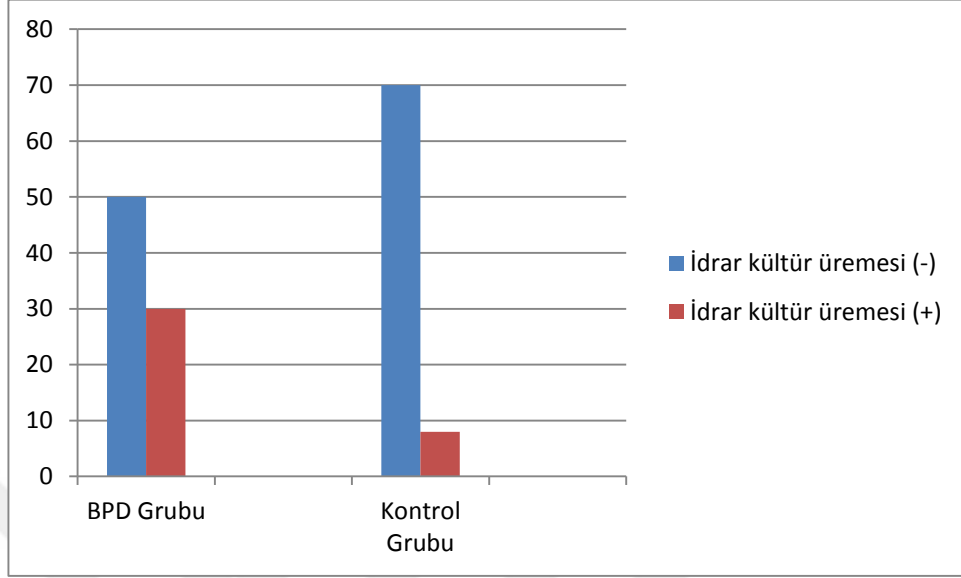
**Grafik 10.** Tekrarlayan TDP alımı ile BPD ilişkisi

- Kan kültürlerinde bakteri üremesi bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 2,03 kat artmaktadır (p=0,032).



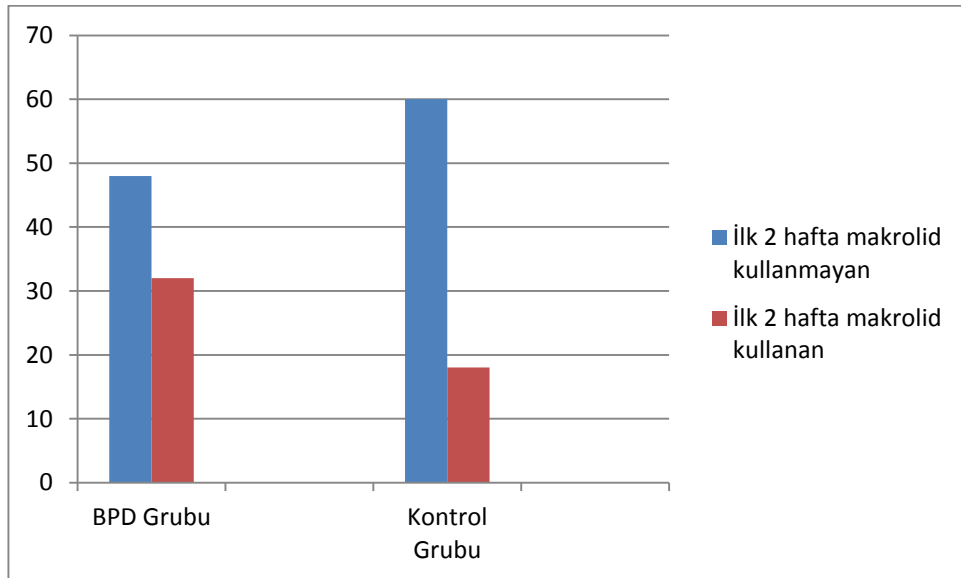
**Grafik 11.** Kan kültüründe üreme ile BPD ilişkisi

- İdrar kültüründe bakteri üremesi bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 5,25 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).



**Grafik 12.** İdrar kültürü üremesi ile BPD ilişkisi

- İlk 2 haftada makrolid kullanımı bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 2,22 kat artmaktadır ( $p = 0,024$ ).



**Grafik 13.** İlk 2 hafta makrolid kullanımı ile BPD ilişkisi

**Tablo 17.** BPD için anlamlı değişkenlere göre regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	Sig. (p)	Exp(B) OR	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
Gestasyon haftası	-0,29	0,06	25,79	<b>0,00*</b>	0,75	0,67	0,84
Erkek cinsiyet	0,27	0,32	0,68	0,41	1,30	0,69	2,45
Oligohidroamniyoz	1,22	0,47	6,64	<b>0,01*</b>	3,38	1,34	8,54
EDE	0,89	0,33	7,25	<b>0,01*</b>	2,44	1,27	4,66
Koryoamniyonit	1,12	0,34	10,94	<b>0,00*</b>	3,07	1,58	5,97
Uterin anomali/servikal yetmezlik	1,29	0,54	5,74	<b>0,02*</b>	3,65	1,27	10,52
Doğum ağırlığı (g)	-0,11	0,03	13,73	<b>0,00*</b>	0,90	0,85	0,95
APGAR 1.dk	-0,24	0,11	4,50	<b>0,03*</b>	0,78	0,63	0,98
APGAR 5. Dk	-0,41	0,18	5,24	<b>0,02*</b>	0,66	0,47	0,94
Kord kan gazı pH<7,25	1,26	0,45	7,94	<b>0,00*</b>	3,53	1,47	8,49
Sürfaktan doz	0,85	0,19	19,98	<b>0,00*</b>	2,34	1,61	3,40
Pnömoni atak sayısı	2,00	0,35	32,33	<b>0,00*</b>	7,42	3,72	14,80
Klinik sepsis sayısı	0,88	0,22	16,68	<b>0,00*</b>	2,41	1,58	3,67
Kanıtli sepsis sayısı	0,65	0,22	8,95	<b>0,00*</b>	1,92	1,25	2,94
Osteopeni	1,48	0,67	4,95	<b>0,03*</b>	4,41	1,19	16,30

Tablo 18 devamı. BPD için anlamlı değişkenlere göre regresyon analizi

	B	S.E.	Wald	Sig. (p)	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
TDP >3 alımı	0,92	0,36	6,73	<b>0,01*</b>	2,52	1,25	5,06
TPN gün	0,06	0,01	26,06	<b>0,00*</b>	1,06	1,04	1,08
ERT doz	0,44	0,09	22,34	<b>0,00*</b>	1,55	1,29	1,85
İnvaziv MV gün	0,10	0,02	27,10	<b>0,00*</b>	1,11	1,07	1,15
Noninvaziv MV gün	0,12	0,02	25,29	<b>0,00*</b>	1,12	1,07	1,17
Oksijen desteği gün	0,23	0,05	20,67	<b>0,00*</b>	1,26	1,14	1,39
Şant	0,43	0,28	2,48	0,12	1,54	0,96	8,37
Evre >2 ROP	2,85	0,76	14,21	<b>0,00*</b>	17,27	3,93	75,99
PHT	2,12	0,64	10,88	<b>0,00*</b>	8,33	2,36	29,38
PDA	2,19	0,64	11,62	<b>0,00*</b>	8,90	2,53	31,27
Kan kültürü bakterisi	0,71	0,33	4,58	<b>0,03*</b>	2,04	1,06	3,90
İdrar kültürü bakterisi	1,66	0,44	14,28	<b>0,00*</b>	5,25	2,22	12,41
İlk 2 hafta makrolid	0,80	0,35	5,13	<b>0,02*</b>	2,22	1,11	4,44

\* İstatistiksel anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

BPD ilk tanımlandığı dönemden itibaren olan gelişmeler sonucunda epidemiyolojide, klinikte, radyolojik bulgularda ve patolojik bulgularda değişiklikler olmuştur. BPD gelişimi için birçok risk faktörü bilinmekte, bilinen risk faktörleri içerisinde en önemli risk faktörlerinden birisi prematüritedir. Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme riski artar (34). National Institute Of Child Health and Human Development (NICHD)'in 1.500 g altındaki prematürelerle ilgili 2001 yılında yayınlanan çalışmasında BPD sıklığı %23 (katılımcı merkezlerde %3 ile %43 arasında değişmekte) olarak rapor edilmiştir. Hastalığın sıklığı 501-750 g bebeklerde %52 iken 1.251-1.500 g bebeklerde %7'ye düşmüştür (37). Korhonen ve arkadaşlarının (1999) 1.500 g altı doğan 242 bebek ile 1990-1994 yılları arasında yaptığı çalışmada BPD gelişen ve gelişmeyen bebekler çeşitli prenatal, natal, postnatal özellikler açısından karşılaştırılmış. BPD'lilerin %61'inin 27 gestasyonel hafta ve altında, BPD gelişmeyenlerin ise %19'unun 27 gestasyonel hafta ve altında doğmuş olduğu görülmüş (146). Farstad ve arkadaşlarının (1994) 32 hafta ve altında doğan 117 bebeği incelendiği kohort çalışmasında postnatal 4. haftada değerlendirildiğinde olguların %17'sinde BPD saptanmış, PM 36. gestasyonel haftada değerlendirildiğinde ise %13'ünde BPD saptanmış (147). Hernández-Ronquillo ve arkadaşlarının (2004) YDYBÜ'de mekanik ventilatör desteği alan 22 olgu ve en az 28 gün yaşamış olan 22 prematüre kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ortalama gestasyon haftası BPD grubunda  $29,5 \pm 2,2$  hafta iken kontrol grubunda  $32,6 \pm 2,2$  haftaymış (148). Bizim çalışmamızda BPD tanılı bebeklerde ortalama gestasyonel hafta  $29,11 \pm 3,76$  hafta iken kontrol grubunda ise  $32,54 \pm 3,07$  hafta olarak saptandı ( $p < 0,001$ ). Çalışmamıza aldığımız bebeklerde doğum ağırlığı ve gestasyon haftası sınırlaması yoktu. Miadında doğmuş olan bebekler de mevcuttu. Bu konuda yapılan literatür çalışmalarında genellikle düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerin seçildiğini görmekteyiz. Bu durum da multifaktöriyel bir hastalık olan BPD'nin risk faktörleri için parametrelerin tek başlarına etkilerini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Zhang ve arkadaşları (2011) 1999-2009 yılları arasında 1.500 g ve altında doğan ve en az 28 gün yaşayan 149 bebeği inceleyerek BPD için risk faktörleri

belirlemeye çalışmış. BPD insidansı %48,3 olarak tespit edilmiş. Risk faktörlerinden gestasyon haftası  $\leq 30$  hafta olanlarda BPD riski, olmayanlara göre 9,507 kat artmış olarak bulunmuş (149). Cunha ve arkadaşları (2005) , Eylül 2000 ile Kasım 2002 arasında Campinas Üniversitesi Hastanesi'nde tedavi edilen 1.500 g altında 86 yenidoğanın kohortunun prospektif bir çalışmasını yapmışlar. Buna göre BPD gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri olarak gestasyon haftası 30 hafta ve altında olanlarda, olmayanlara göre BPD gelişme olasılığı 2,76 kat artmış olarak saptanmış (150). Bizim çalışmamızda yaptığımız regresyon analizine göre gestasyonel haftadaki her bir hafta düşüş BPD gelişme olasılığını 1,33 kat arttırmaktadır ( $p < 0,0001$ ).

Korhonen ve arkadaşlarının (1999) 1.500 g altı doğan 242 bebek ile yaptığı çalışmada BPD'lilerin %61'i 1.000 g ve altı doğum ağırlığına sahipken, BPD gelişmeyenlerin %17'si 1.000 g ve altı doğum ağırlığına sahipmiş (146). Lapcharoensap ve arkadaşlarının (2015) Kaliforniya'da bir YDYBÜ'de 22-29 hafta arası doğan ÇDDA bebeklerin incelendiği çalışmada BPD gelişim oranı doğum ağırlığı, 750 g'dan az olanlarda % 80,7 iken, 750 g ile 999 g için %49,3 olup, 1.000 g ile 1.249 g arası için %25,1 ve 1.250 ile 1.500 g için %13,1 oranında saptanmış (151). Tapia ve arkadaşlarının (2006) 500 g ile 1.500 g doğum ağırlığındaki 1.825 bebek incelediği ortalama doğum ağırlığı  $1.085 \pm 279$  g, doğum ağırlığı BPD grubunda  $1.103 \pm 237$  g iken kontrol grubunda  $1.558 \pm 468$  g imiş ( $p = 0,001$ ) (46). Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı ortalaması hasta grupta  $1.299,01 \pm 678,17$  g iken, kontrol grubunda  $1.745,38 \pm 664,08$  g idi. Bu farklılık çalışma grubumuzda gestasyon haftası ve doğum ağırlığı sınırlaması yapmamış olmamızla ilişkili olabilir.

Palta ve arkadaşlarının (1991) 1.500 g altı ve 32 haftadan küçük doğan 581 bebeği incelediği çalışmada doğum ağırlığındaki her 100 g düşüş için BPD olma olasılığının 1,4 kat artmış olduğu saptanmış (152). Bizim çalışmamızda doğum ağırlığındaki her 100 gram düşüş için BPD gelişme olasılığının 1,11 kat arttırmakta olduğu saptandı ( $p < 0,0001$ ).

Korhonen ve arkadaşlarının (1999) 1.500 g altı doğan 242 bebek ile yaptığı çalışmada BPD'li bebeklerde erkek kadın oranı 37/22 iken BPD gelişmemiş bebeklerde ise 59/74 idi (146). Palta ve arkadaşlarının (1991) 1.500 g altı ve 32

haftadan küçük doğan 581 bebeği incelediği çalışmada erkek cinsiyete sahip olanlarda BPD gelişiminin 1,9 kat daha fazla görüldüğü saptanmış (OR=1,9) (152). Bizim çalışmamızda BPD grubunun (n=80) %53,8'ini (n=43); kontrol grubunun (n=78) ise %60,3'ünü (n=47) erkek cinsiyet oluşturmakta olup aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,409). E/K oranı BPD grubunda 43/80, kontrol grubunda 47/78 idi.

Daha önce yapılan çalışmalarda da oligohidroamniozun fetusta pulmoner hipoplaziye neden olduğu bilinmektedir. Bu da çeşitli derecelerde vasküler displazi ile beraber pulmoner hipertansiyon gelişimine de neden olabilmektedir (153). Chien ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında oligohidroamnioza maruz kalmayan bebeklere göre oligohidroamniotik anne bebeklerinde solunum nedenli hastaneye yatış oranının %8 oranında daha yüksek olduğu, solunum yetersizliği insidansının % 80 daha yüksek olduğu bulunmuştur (154). Lindner ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmada oligohidramniyoza maruz kalan yenidoğanlarda kısa süreli solunumsal morbidite (yüksek ventilatör ayarları, hipoksemi ve hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon) görüldüğü ve sağlıklı yenidoğanlara göre daha fazla hava kaçağı olduğu saptanmış (155). Chien ve arkadaşlarının çalışmasında pulmoner hipoplazili yenidoğanlarda sıklıkla oksijen takviyesi ve mekanik ventilasyon gibi uzun süreli solunum desteğinin gerektiği, bebeklerde mekanik ventilasyon kullanımının da sıklıkla akut komplikasyonlar ve uzun süreli respiratuar morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (154). Bizim çalışmamızda annesinde oligohidroamniyoz bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığı 3,38 kat artmıştır (p=0,01).

Annede varolabilen kolonize bakteriler, inflamatuvar bir kaskadı başlatır ve çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin, prostaglandinlerin ve servikal olgunlaşma, preterm eylem ve membran rüptürünü indükleyebilen diğer biyoaktif maddelerin salınımını başlatır. Bu da BPD'yi de içermek üzere istenmeyen birçok neonatal problemin gelişmesine neden olabilmektedir (156). EDE, inflamatuvar sürecin yanında aynı zamanda düşük gestasyon haftası ve düşük doğum ağırlığına neden olduğu için de BPD için risk faktörü oluşturmaktadır (157). Bizim çalışmamızda da EDE sonucu doğan bebeklerde, doğum eylemi miadında başlayan bebeklere göre BPD gelişme olasılığı 2,43 kat artmaktadır (p=0,007).

Hartling ve arkadaşlarının (2012) 3587 çalışma içinden 59 çalışma (15.295 hasta) incelediği meta-analizde koryoamniyonitin BPD ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş, annesinde koryoamniyonit bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığının 1,89 kat fazla olduğu saptanmış (158). Watterberg ve arkadaşlarının (1996) yaptığı çalışmada koryoamniyonitin entübe bebeklerde BPD gelişimini desteklediği saptanmıştır (159). Demirel ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında annesinde koryoamniyonit bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığının 41,98 kat artmış olduğu saptanmış (160). Lapcharoensap ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında BPD bulunan ve bulunmayan bebeklerin anneleri arasında koryoamniyonit açısından anlamlı farklılık saptanmış (151). Hansen ve arkadaşlarının 107 bebekle yaptığı çalışmada (2010) gebelik yaşı, doğum ağırlığı z-skoru ve koryoamniyonit faktörlerinin birlikte risk hesaplaması yapılmış. Bu faktörlerin bir arada olduğu bebeklerde BPD gelişme olasılığının 18,7 kat arttığı saptanmış. Preeklampsi, koryoamniyonit, erkek cinsiyet ve anne tütün kullanımı ile birlikte gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı z-skoru birlikte BPD gelişme olasılığının %54' ünü oluşturduğu saptanmış (161). Bizim çalışmamızda tek başına koryoamniyonitin risk değeri hesaplandı. Annesinde koryoamniyonit bulunan bebeklerde, bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığı 3,07 kat artmıştır (p=0,001).

Preterm ve/veya düşük ağırlıklı doğuma sebep olabilecek tüm nedenler gibi uterus/serviks anomalileri de prematüre doğumun komplikasyonlarına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda sadece uterus/serviks anomalisinin BPD gelişimine etkisinden bahsedilmemiş, erken doğum sebepleri arasında yer aldığı için bu risk kategorisinde incelenmiştir (9). Bizim çalışmamızda annesinde uterin anomali ve/veya servikal yetmezlik bulunan bebeklerde, bulunmayanlara göre BPD gelişme olasılığı 3,65 kat artmıştır (p=0,017).

Korhonen ve arkadaşlarının (1999) 1.500 g altı doğan 242 bebek ile yaptığı çalışmada APGAR skoru 1. dakikada BPD'lilerin %39'unda, BPD gelişmeyenlerin %26'sında 3 ve altı değerinde saptanmıştır. 5. dakikada BPD'lilerin %15'inde 3 ve altı iken BPD gelişmeyenlerin % 8'inde 3 ve altı değerinde saptanmıştır (146). Palta ve arkadaşlarının (1991) 1.500 g altı ve 32 haftadan küçük doğan 581 bebeği incelediği çalışmada 1. Dakika APGAR skorundaki her 2 birimlik düşüşün, BPD gelişiminde 1,6 kat risk artışına neden olduğu saptanmış (152). Lapcharoensap ve arkadaşlarının



(2015) çalışmasında BPD bulunan bebeklerin 1. ve 5. dakika APGAR skoru ortalaması düşük saptanmış. Regresyon analizinde 5. dakika APGAR skoru için 8 ve üzeri değerler ile karşılaştırıldığında 4-7 arası puan alanlarda BPD gelişme olasılığının 1,54 kat; 3 ve altı puanlarda ise 3,52 kat artmış olduğu görülmüş (151). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında BPD gelişenlerde 1. dakika APGAR skoru  $4,8 \pm 2,3$  iken 5. dakika APGAR skoru  $6,8 \pm 1,6$  imiş (162). Yurttutan ve arkadaşlarının çalışmasında BPD olan bebeklerde 1. dk APGAR değerleri kaydedilmemiş, 5. dk APGAR ortalaması  $6,6 \pm 1,6$  puan olarak saptanmış (163). Bizim çalışmamızda APGAR 1. dakikadaki her 1 puan düşüş BPD gelişme olasılığını 1,27 kat arttırmaktadır ( $p=0,034$ ). APGAR 5. dakikadaki her 1 puan düşüş BPD gelişme olasılığını 1,5 kat arttırmaktadır ( $p=0,022$ ). Birinci dakika APGAR skoru ortalaması hasta grupta  $6,26 \pm 1,41$  puan iken kontrol grubunda  $7,98 \pm 1,01$  puan  $6,74 \pm 1,47$  puan olup; 5.dk APGAR skoru ortalaması hasta grupta  $7,98 \pm 1,01$  puan iken kontrol grubunda  $8,31 \pm 0,9$  puan olarak saptanmıştır.

Yurttutan ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında 100 BPD'li bebeğin 61'inde (%61) ilk üç gün içinde arteriyel kan gazı incelemesinde en az bir kere metabolik asidoz ( $pH < 7,0$ ) olduğu görülmüş (163). Bizim çalışmamızda kord kan gazı pH'ı 7,25'in altında olan bebeklerde, pH 7,25 ve üzerinde olanlara göre BPD gelişme olasılığı 3,53 kat artmaktadır ( $p=0,005$ ).

Kinsella ve arkadaşlarının (2006) çalışmasına göre sürfaktan, akut akciğer hasarı tedavisinde çok başarılı olmuştur ancak prematüre bebeklerde BPD görülme sıklığına etki etmemiştir. Bu durum, BPD gelişme riski yüksek olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma oranının artması ile açıklanabilir (164). Stocker çalışmasında sürfaktanla tedavi edilen grupta nekrotizan bronşiyolit olmadığı ve normal kapiller yatak olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan aynı çalışmada sürfaktan tedavisi almış veya almamış BPD'li hastalarda postkonsepsiyonel 40. haftada BPD olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında asiner gelişimde duraklama saptanmıştır (165). Sonuç olarak postnatal sürfaktan tedavisinin BPD'li hastalarda asiner gelişimin inhibisyonunu değiştirmedığı sonucuna varmışlardır. Erken sürfaktan tedavisi, kısa süreli konvansiyonel ventilasyon ve CPAP ile solunum desteğinin devam etmesinin BPD'yi önlediğine veya azalttığına dair sonuçlar tartışmalıdır. Altı randomize kontrollü klinik çalışmanın incelendiği meta-analizde

RDS belirtileri ve semptomları olan bebeklerde yapılan bu çalışmalarda, erken sürfaktan tedavisi alanlarda, daha sonra selektif sürfaktan uygulaması yapılanlara göre mekanik ventilasyon insidansı daha düşük saptanmış (166). Korhonen ve arkadaşlarının (1999) 1.500 g altı doğan 242 bebek ile yaptığı çalışmada sürfaktan BPD'lilerin %49'unda, BPD gelişmeyenlerin %21'inde kullanılmış (146). Cunha ve arkadaşları (2005) 1.500 g'ın altında 86 yenidoğanın kohortunun prospektif bir çalışmasını yapmışlar ve her bir defa sürfaktan verilmesinin BPD gelişme olasılığını 1,68 kat artırdığı bilinmektedir (150). Demirel ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında sürfaktan tedavisi almanın 7,53 kat BPD gelişme olasılığını artırdığı saptanmış (160). Jobe ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada Benzer şekilde RDS için verilen sürfaktan tedavisi BPD'yi azaltmamakta ve BPD riski taşıyan preterm bebeklerin yaşama şansını arttırmaktadır (150, 167). TOLSURF çalışmasında (2016) 28 hafta ve altında doğmuş olan ve 7-14. günleri arasında hala invaziv MV desteği yanında, inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi almakta olan prematüre bebeklerde 13 gün aralarla toplam beş doza kadar çoklu sürfaktan uygulaması yapılmasının PM 36-40. gestasyonel haftalarda BPD sıklığını azaltmadığı görülmüş (168). Mekanik ventilasyonun etkilerinden korunmak için mümkün olduğunca az invaziv yöntemle sürfaktan verilmesi için yöntemler denenmektedir. Minimal invaziv sürfaktan uygulamaları ile ilgili metaanalizlerin tümünde ortak olarak çıkan sonuç bu yöntemin ilk 72 saatte mekanik ventilasyona olan ihtiyacı azalttığıdır. Ancak BPD/ölüm oranları ile ilgili olarak; çalışmalardaki hastalar ve yöntemler homojen olmadığı için farklı sonuçlar elde edilmiştir. Aldana-Aguirre ve arkadaşlarının (2017) yaptığı çalışmada sürfaktan invaziv olmayan yöntemle uygulandığında BPD riskinin 1,33 kat azaldığını (169), Kanmaz ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında ise 3,7 kat azalttığı görülmüş (170). Özkan ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında sürfaktan tedavisinin BPD riskini anlamlı olarak artırdığı tespit edilmiş (171). Bizim çalışmamızda yöntem ayrımı yapılmaksızın bebeklere uygulanan sürfaktan doz sayısındaki her artış BPD gelişme olasılığını 2,34 kat arttırmakta olarak saptandı ( $p<0,0001$ ).

Zhang ve arkadaşları (2011) 149 bebekle yaptığı çalışmada her geçirilen ventilatör ilişkili pnömoni atağının BPD gelişme olasılığını 11,6 kat artırdığı saptanmış (149). Korkmaz ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında ise her pnömoni

atağının BPD gelişme olasılığını 4,9 kat artırdığı görülmüş (162). Landry ve arkadaşlarının (2011) 1192 preterm bebeği incelediği çalışmada yenidoğan döneminde geçirilen her pnömoni/sepsis atağının BPD gelişme olasılığını 1,9 kat artırdığı saptanmış(172). Hernández-Ronquillo ve arkadaşlarının (2004) 44 prematüre ile yaptığı çalışmada geç sepsis olanların olmayanlara göre 7,29 kat, iki ya da daha fazla sepsis atağı geçirenlerin ise 7,62 kat daha fazla BPD geliştirme olasılığı olduğu bildirilmiş (148). Van Marter ve arkadaşlarının (2002) 193 preterm bebekte yaptıkları çalışmada postnatal dönemde enfeksiyon geçirenlerde BPD gelişme olasılığı 2,9 kat artmış olarak saptanmış (173). Demirel ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında nozokomiyal enfeksiyon geçirenlerde 4,66 kat daha fazla BPD geliştiği saptanmış (160). Bizim çalışmamızda geçirilen her pnömoni atağının BPD gelişme olasılığını 7,41 kat arttırmakta olduğu ( $p<0,0001$ ); geçirilen her klinik sepsis atağının BPD gelişme olasılığını 2,40 kat arttırmakta olduğu ( $p<0,0001$ ) ve her kanıtlı sepsis atağının BPD gelişme olasılığını 1,92 kat arttırmakta( $p=0,003$ ) olduğu saptanmıştır.

Özkan ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında 14 gün ve üzerindeki TPN uygulamasının, lipid preparatlarındaki lipid peroksidasyon ürünlerine bağlı olarak toksik etki göstermekte olduğu, çalışmada BPD'li olguların %86'sının 14 günden fazla TPN aldığı görüldü. BPD saptanmayanlarda ise bu oran %28 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (171). Chessex ve arkadaşlarının (2007) çalışmasında ışınlanmış TPN uygulamasının oksidanlara yönelik peroksitler oluşturduğu ve ışınlanmış TPN alanlarda BPD'nin %30 daha az görüldüğü saptanmış (174). Bizim çalışmamızda bebeklerin TPN aldığı her gün için BPD gelişme olasılığı 1,06 kat artmaktadır ( $p<0,0001$ ).

Demirel ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında ikiden fazla eritrosit transfüzyonu alınan, almayanlara göre BPD riskini 3,47 kat artırdığı saptanmış ( $p=0,033$ ) (160). Korhonen ve arkadaşlarının çalışmasında ilk haftada BPD'lilerin %63'ünün 2 kezden fazla, BPD gelişmeyenlerin ise %26'sının 2 kezden fazla eritrosit transfüzyon aldığı saptanmıştır(146). İlk haftadan sonra ise BPD'lilerin %89'u 3 kezden fazla, BPD gelişmeyenlerin % 27'sinin 3 kezden fazla ERT aldığı saptanmıştır (146). Zhang ve arkadaşları 3'ten fazla ERT alımının BPD riskini almayanlara göre 10,2 kat fazla artırdığını görmüştür (149). Bizim çalışmamızda verilen her bir ERT'nin BPD gelişme olasılığını 1,54 kat artırdığı görüldü.

Yurttutan ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında mekanik ventilasyon alma süresi hafif BPD'de  $8,6 \pm 8,5$  gün (0-30) iken, ağır BPD'de  $55,7 \pm 22,7$  gün (25-98) olarak saptanmış ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuş ( $p < 0,0001$ ). Tüm BPD'li bebeklere bakıldığında ortalama mekanik ventilasyon süresinin 14 (0-98) gün olduğu görülmüş (163). Korkmaz ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında 50 BPD'li bebeklerde nazal CPAP süresi ortalama 2 (0-30 gün), SIMV süresi ortalama 9 (0-90 gün), oksijen desteği süresi ortalama  $48,4 \pm 20,7$  gün (28-114) olarak saptanmış (162). Schmölzer ve arkadaşları (2013) tarafından 32 hafta altında 1782 bebekle yapılan çalışmada nazal CPAP uygulanan bebeklerde, invaziv ventilasyona maruz kalanlara göre 1,1 kat daha az BPD geliştiği saptanmış (175). Bizim çalışmamıza göre invaziv mekanik ventilasyon uygulanan her bir gün için BPD gelişme olasılığı 1,10 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ). İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon uygulanan her bir gün için BPD gelişme olasılığı 1,12 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ). Oksijen desteği alınan her bir gün için BPD gelişme olasılığı 1,26 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).

Korkmaz ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında incelenen BPD tanılı 50 bebeğin %30'unda ( $n=15$ ) ROP bulunmaktaymış (162). Yurttutan ve arkadaşlarının (2011) 100 BPD'li bebek ile yaptıkları çalışmada 34 bebekte ROP olduğu görülmüş (163). Özkan ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında NEK, ROP gibi prematüre sorunlarıyla BPD'nin anlamlı olarak birliktelik gösterdiği saptanmış. Bu durumun bu hastalıkların da etiyopatogenezinde başta prematürite olmak üzere BPD patogenezinde yer alan oksidatif stresler, ventilatör ve yüksek konsantrasyonlu oksijen tedavisinin yer alması ile ilişkili olabileceği düşünülmüş (171). Bizim çalışmamıza göre evre 3 ve üzeri ROP'u olan bebeklerde BPD'nin de bulunma veya ileride gelişme olasılığı 17,27 kat artmaktadır ( $p < 0,0001$ ).

An ve arkadaşlarının (2010) 116 BPD'li bebeği incelediği çalışmasında ağır BPD olgularının %86'sında PHT bulunmaktaymış. BPD'li bebeklerin aldıkları oksijen desteği süresi uzadıkça PHT gelişme olasılığı her gün için 18,5 kat daha artmış (176). Çalışmamızda PHT bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 8,33 kat artmaktadır ( $p=0,001$ ).

Korkmaz ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında BPD tanılı 50 bebekten 30'unda (%60) PDA bulunmaktaymış ve PDA bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 5,4 kat fazla saptanmış (162). An ve arkadaşlarının (2010) 116 BPD'li bebeği incelediği çalışmasında olguların %83'ünde PDA bulunmaktaymış (176). Redline ve arkadaşlarının (2002) çalışmasında PDA varlığının BPD olasılığını 2 kat artırdığı saptanmış (177). Marshall ve arkadaşlarının (1999) 1.244 bebekte yaptığı çalışmada ise 1,9 kat artırdığı saptanmış (178). Cunha ve arkadaşlarının (2005) 86 yenidoğanla yaptığı çalışmasında PDA varlığının BPD gelişimini 1,94 kat artırdığı saptanmış (150). Yurttutan ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında ise BPD'li 100 bebekten 62'sinde PDA bulunmaktaymış (163). Bizim çalışmamızda ise PDA bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 8,89 kat artmaktadır ( $p=0,001$ ). Çalışmanın yapıldığı tarihlerde hastanemizde çocuk kardiyojisi olmadığı için EKO yapılma imkanı yoktu. Bu sebeple tarafımızca riskli görülen ve PDA şüphesi olup kliniği transporta elverişli olan hastalar en yakın mesafedeki illerden birine ambulans ile gününbirlik hekim eşliğinde transport edilip EKO yaptırılıbiliyordu. EKO yapıp duktus açıklığı saptanan hastalar da çoğunlukla ciddi solunum problemleri olan, preterm ve düşük doğum ağırlıklı BPD adaylı bebekler olduğu için bu oran ve risk analizi yüksek saptanmış olabilir.

Çalışmamızda osteopeni bulunan bebeklerde bulunmayanlara göre BPD bulunma/gelişme olasılığı 4,41 kat artmaktadır ( $p=0,026$ ). Bunun da ROP gibi prematürite başta olmak üzere multifaktöriyel nedenli bir durum olup BPD'ye eşlik ettiği düşünüldü. Bazı çalışmalarda zaten prematürite nedeniyle yetersiz olan mineral depolarının BPD tedavisi için kullanılan diüretiklerin etkisiyle atılımının artarak prematüre osteopenisine neden olabileceği söylenmiştir (179).

TDP birçok açıdan akciğer hasarı yapabilmektedir. TRALI tipik olarak plazmadan zengin kan ürünlerinin ve özellikle taze donmuş plazmanın verilmesinden sonraki 2 saat içinde akciğer fonksiyonlarında akut bozulma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Volüm yüküne bağlı da akciğerde yüklenme bulguları ve akciğer ödemi gelişebilmektedir. PDA'daki gibi artan pulmoner akım ve akciğer sıvısındaki artış akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini olumsuz yönde etkileyerek BPD gelişimini kolaylaştırır. Aynı zamanda pulmoner kan akımının artması inflamatuvar cevabı da tetikleyerek BPD riskini arttırmaktadır (32). Başkan ve arkadaşlarının (2012) 236

ventilatör desteği alan yenidoğanla yaptığı çalışmada olguların %39,4'üne (n=93) eritrosit süspanasyonu, %28,4'üne (n=67) de taze dondurulmuş plazma verilmiş olduğu görüldü (180). Bizim çalışmamızda ise en az 3 kez TDP almış olan bebeklerde, almayanlara göre BPD gelişme olasılığı 2,51 kat artmakta olarak saptandı (p=0,009).

Aldemir ve arkadaşlarının (2010) prematüre ve ÇDDA olan 42 BPD tanı hastada yaptığı çalışmada olgularda geç sepsis %66 (kültür (+) %20, klinik sepsis %46) oranında saptanmış (181). Bizim çalışmamıza göre BPD'li grupta ortalama klinik sepsis sayısı  $1,8 \pm 1,89$  iken kontrol grubunda  $0,81 \pm 0,67$  idi ( $<0,0001$ ). BPD'li grupta kanıtlı sepsis sayısı  $0,86 \pm 1,02$  iken kontrol grubunda  $0,44 \pm 0,59$  idi (0,009). BPD'li grupta bebeklerin %47,5'unda (n=38) kan kültüründe bakteri üremesi olurken, kontrol grubunun %30,8'inde (n=24) üreme olmuş ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (0,031). Yapılan regresyon analizine göre de kan kültürlerinde bakteri üremesi bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 2,03 kat artmaktadır (p=0,032). BPD'li grupta bebeklerin %37,5'inde (n=30) idrar kültüründe bakteri üremesi olmuş, kontrol grubunda ise bebeklerin %10,3'ünde (n=8) üreme olmuştur, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $<0,0001$ ). İdrar kültüründe bakteri üremesi bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 5,25 kat artmaktadır (p<0,0001). Her iki durum da enfeksiyonun (üriner, kan kaynaklı olması) yerinden çok vücutta oluşturduğu inflamasyon ve salınan mediyatörlerin etkisinin BPD açısından risk oluşturduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ilk 2 haftada makrolid kullanımı bulunmayan bebeklere göre bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 2,22 kat artmış bulundu (p=0,024). Lowe ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde postnatal 28. günde *Ureoplasma* ve BPD gelişimi arasında önemli ilişki olduğu (OR=3.04, %95 CI 2.41-3,83), PM 36. haftada bu ilişkinin halen anlamlı olduğu gösterilmiştir (OR 2,23; %95 CI 1,39-3,58). *Ureoplazma* türleri ile pulmoner kolonizasyonun postnatal 28. günde ve PM 36. haftada BPD gelişme riskini 2,22 ve 3,04 kat arttırdığı rapor edilmiştir (182). Bu sebeple makrolid kullanımının etkisini araştırmaya yönelik pek çok çalışma yapılmıştır fakat net bir sonuca ulaşamadığı için rutin makrolid kullanımı önerilmemektedir (5). Bir çalışmada klaritromisin doğum ağırlığı 750-1.250 g olan

prematüre bebeklerde BPD insidansını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 224 vakanın 72'sinde (%33) *Ureoplazma urealyticum* kolonizasyonu saptanmış, BPD sıklığı klaritromisin tedavisi verilen grupta %2,9 iken plasebo grubunda %36,4 olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (183). Bizim çalışmamızdaki makrolid kullanımı ile BPD arasındaki doğru orantılı durum, pnömoni nedeniyle başlanmış olan makrolid tedavisi ve pulmoner fonksiyonlardaki ağır gidişin göstergesi olabilir. BPD tanısı geç dönemde konabilen bir tanı olduğu için, solunum fonksiyonlarındaki bozukluk ilk aşamada pnömoni olarak görülüp makrolid tedavisi eklenmiş olabilir. Bu durum da pnömonik atak sayısı ile körele görülmektedir. Tedavi alanlarda BPD'nin daha fazla görülmesi tedavinin fayda getirmemesinden çok BPD geliştirenlerin ilk 2 haftadaki pnömonik atak geçirme oranı veya düzelemeyen solunum fonksiyonları nedeniyle pnömoni olarak değerlendirilip makrolid eklenmiş olmasıyla açıklanabilir.

Hastanede yatış süresi BPD gelişimi ile doğru orantılı bulunmuş fakat bunun BPD için bir neden olamayacağı, ancak onun bir sonucu olduğu için kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark çıkmasına rağmen değerlendirmeye alınmadı.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SDÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde 01.01.2012 - 30.11.2017 tarihleri arasında YDYBÜ'ye yatan 1.319 yenidoğandan en az 28 gün YDYBÜ yatışı olup herhangi bir sebeple oksijen ve/veya mekanik ventilatör desteği almış olan 163 bebek incelendi. Çalışma kriterlerine uyan ve BPD gelişen 80 yenidoğan bebek hasta grubu, BPD gelişmeyen 78 yenidoğan bebek ise kontrol grubu olarak belirlendi. Toplamda 158 bebek çalışmaya alındı.

1. Ocak 2012-Kasım 2017 tarihleri arasında YDYBÜ'de yatan ve çalışma kriterlerini karşılayan toplamda 158 bebeğin 80'inde (%50,6) BPD mevcuttu. BPD'li bebeklerin gestasyonel hafta ortalaması  $29,11 \pm 3,76$  hafta iken, kontrol grubunda  $32,54 \pm 3,07$  hafta idi. Doğum ağırlığı ortalaması hasta grupta  $1.299,01 \pm 678,17$  g iken, kontrol grubunda  $1.745,38 \pm 664,08$  g idi.
2. BPD varlığı için belirlenen prenatal özellikler karşılaştırıldığında BPD'li bebeklerde oligohidroamniyoz, EDE ve koryoamnionit sıklığının, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.
3. BPD varlığı için belirlenen natal özellikler incelendiğinde hasta grubunda 1. ve 5. dk APGAR skoru, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ortalamalarının kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü. Kord kan gazı pH'ı 7,25'in altında olan bebek sayısının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.
4. BPD varlığı için belirlenen postnatal özelliklere bakıldığında incelenen değerler arasında sürfaktan uygulama sayısı, invaziv MV gün sayısı, invaziv olmayan MV gün sayısı, oksijen aldığı gün sayısı, pnömonik atak sayısı, klinik sepsis sayısı, kanıtlı sepsis sayısı, TPN aldığı gün sayısı, ERT alma sayısı, hastanede yatış süresi (gün), hastaneden çıkış vücut ağırlığı (gram), evre 2 üzeride ROP varlığı, PHT, PDA, osteopeni varlığı, 3'ten fazla TDP almış olması, kan kültüründe bakteri ve mantar üremesi,



idrar kültüründe bakteri üremesi ve ilk iki haftada makrolid kullanımının olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

5. Fakat hastanede yatış süresi (gün), hastaneden çıkış vücut ağırlığı (gram), evre 2 üzeride ROP varlığı, osteopeni, ilk iki hafta makrolid kullanımının BPD için risk faktörü olmaktan ziyade bu multifaktöriyel hastalığa eşlik ettiği düşünülmektedir.
6. BPD evrelerinin dağılımı incelendiğinde BPD'li bebeklerin %27,5'i (n=22) hafif BPD, %15'i (n=12) orta derece BPD, %57,5'i (n=46) ağır BPD olarak saptandı.
7. BPD evreleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ağır BPD hastalarında, gestasyon haftası ve doğum ağırlıklarının hafif ve orta BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.
8. Ağır BPD hastalarında sürfaktan uygulama sayısı, invaziv MV aldığı gün sayısı, verilen ERT sayısının ve hastanede yatış süresinin orta ve hafif BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.
9. Ağır BPD hastalarında oksijen desteği aldığı gün sayısı orta BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu, pnömonik atak sayısının hafif BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.
10. Ağır BPD hastalarında klinik sepsis sayısı hafif BPD'lilere göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
11. Ağır BPD hastalarında TPN aldığı gün sayısı, hafif BPD'lilere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
12. BPD'nin önemli oranda risk faktörleri prenatal dönemden başlamaktadır. Bu sebeple gebelikte kontrollerin yapılmasıyla koryoamniyonit önlenabilir, oligohidroamniyoz gelişimi erken tespit edilebilirse, vajinit ve İYE önlenabilir veya erken tedavi edilirse, uterin anomalisi veya serviks yetmezliği olanlar için erken tespit ile koruyucu önlemler alınabilirse EDE önlenabilir ve böylece BPD için önemli iki faktör olan düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon haftası oranı azaltılabilir.

13. Natal risk faktörleri için doğum odası yönetimini doğru şekilde sağlamak çok önemlidir. Sonraki aşamada YDYBÜ yatışı olan hastalara endikasyon olmadan sürfaktan, ERT, TDP, TPN verilmemesi, hastaların volü-baro-oksitravmaya maruz kalmaması, sıvı yönetiminin ihtiyacına göre yapılması, el hijyenine dikkat edilip sepsis-pnömoni gibi risk faktörlerinin mümkün olduğunca azaltılması gerekmektedir. Teknoloji ilerledikçe yaşayabilen preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde BPD önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bunun için bebeklerin yaşatılmasının yanında BPD ve diğer prematüre komplikasyonlarının gelişmemesi için gerekli önlemler alınmalıdır.



## 7. ÖZET

### AMAÇ

Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişiminde rol oynayan hazırlayıcı risk faktörlerinin belirlenmesi

### GEREÇ-YÖNTEM

Ocak 2012 ile Kasım 2017 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde en az 28 gün süreyle yatan ve herhangi bir sebeple oksijen ve/veya mekanik ventilatör desteği almış olan toplam 163 bebek incelendi. Kriterleri karşılayan 158 bebek çalışmaya alındı. BPD tanısı alan ve almayan hastaların ve annelerinin dosya ve epikriz bilgileri geriye dönük olarak taranıp ve belirli parametreler kayıt altına alındı. Bağımsız değişkenler önce BPD (+) ve BPD (-) olmak üzere 2 grupta; daha sonra BPD evre 1, BPD evre 2 ve BPD evre 3 olmak üzere 3 grup arasında karşılaştırıldı. Anne ve bebeğe ait değişkenlerden anlamlı saptanan parametrelerin BPD'ye yakalanma riskini tahmin etmedeki ve BPD evresini tahmin etmedeki güçlerini belirlemek için bu veriler çoklu lojistik regresyon analizi ve kategorik regresyon analizi testleri ile değerlendirildi.

### BULGULAR

Çalışma kriterlerine uyan ve BPD gelişen 80 yenidoğan bebek hasta grubu, BPD gelişmeyen 78 yenidoğan bebek ise kontrol grubu olarak belirlendi. Toplamda 158 bebek çalışmaya alındı. Bunların 90'ı (%57) erkek, 68'i (%43) kız (E/K: 1,32) idi. Vakaların doğum ağırlığı ortalamaları  $1.519 \pm 705,5$  g (490-3.940 g), gestasyonel haftası ortalamaları  $30,8 \pm 3,8$  hafta (23-40 hafta) idi. Anne yaşlarının ortalaması  $28,8 \pm 5,9$  yaş (15-42 yaş) idi. BPD'li bebeklerin gestasyonel hafta ortalaması  $29,11 \pm 3,76$  hafta iken, kontrol grubunda  $32,54 \pm 3,07$  hafta idi. Doğum ağırlığı ortalaması hasta grupta  $1.299,01 \pm 678,17$  g iken, kontrol grubunda  $1.745,38 \pm 664,08$  g idi. Analiz sonucunda 26 değişken BPD gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak belirlendi. Bunlar; gestasyon haftası, oligohidroamniyoz, EDE, koryoamniyonit, uterin anomali/servikal yetmezlik, doğum ağırlığı (g), APGAR 1.dk ve 5. dk, kord kan gazı  $pH < 7,25$  olması, sürfaktan uygulaması, pnömoni atak sayısı, klinik ve

kanıtlı sepsis sayısı, TPN aldığı gün sayısı, ERT sayısı, invaziv ve noninvaziv MV aldığı gün sayısı, oksijen desteği gün sayısı, Oksijen desteği gün sayısı, evre 2 üzeri ROP, PHT, PDA, osteopeni, >3 TDP almak, kan ve idrar kültüründe bakteri üremesi, ilk 2 hafta makrolid kullanımı olarak saptandı.

## **SONUÇ**

Bronkopulmoner displazi immatür akciğerin volü/barotravma, oksitravma, prenatal ve postnatal inflamasyon/enfeksiyon sonucu gelişen önemli bir hastalığıdır. Belirlenen risk faktörleri göz önünde bulundurularak anne karnından başlayan akciğer gelişiminin prenatal koruyucu önlemler ile normal seyrinde olmasının sağlanması gerekir. Doğum salonundaki uygulamalar önerilen şekillerde yapıp volü-barotravmadan bebeği korumak ve devamında YDYBÜ'de de belirtilen risk faktörlerinin gelişmesini mümkün olduğunca önleyebilirsek prematürite ve düşük ağırlıklı doğuma rağmen BPD gelişim oranını azaltabiliriz.

## **8. SUMMARY**

### **OBJECTIVE**

To identify predisposing risk factors that play a role in the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD).

### **METHOD – MATERIALS**

A total of 163 infants who had at least 28 days of hospitalization between January 2012 and November 2017 and who received oxygen and/or mechanical ventilator support for any reason at Neonatal Intensive Care Unit of Süleyman Demirel University, Department of Pediatrics were screened.

Total 158 of 163 infants were included into the study as per the inclusion criteria. The files and epicrisis information of patients and their mothers with and without BPD were analyzed retrospectively and specific parameters were recorded. Independent variables were first BPD (+) and BPD (-) in 2 groups; then BPD stage 1, BPD stage 2 and BPD stage 3 were compared among the 3 groups. These data were evaluated by multiple logistic regression analysis and kategorik regression analysis tests to determine the predictive power of the predicted parameters of mother and baby variables predictive of BPD and the predictive power of BPD.

### **RESULTS**

Eighty newborn infants with BPD and 78 newborn infants without BPD were determined as control group. 158 infants were enrolled in total. 90 of them (57%) male and 68 (43%) were female (M/F: 1.32), respectively. The mean birth weights of the cases were  $1.519 \pm 705,5$  g (490-3.940 g) and the gestational week averages were  $30,8 \pm 3,8$  weeks (23-40 weeks). The mean maternal age was  $28,8 \pm 5,9$  years (15-42 years). The gestational week mean of BPD infants was  $29.11 \pm 3.76$  weeks, while the control group had  $32,54 \pm 3,07$  weeks. The mean birth weight was  $1.299,01 \pm 678,17$  g in the patient group and  $1.745,38 \pm 664,08$  g in the control group. After the analyze 26 variables were identified as independent risk factors in the development of BPD. These are; gestational week, oligohydroamnios, EDE, chorioamnionitis, uterine anomaly/cervical insufficiency, birth weight (g), APGAR for 1 min and 5 min, cord blood pH <7,25, surfactant, pneumonia attack, clinical and proven sepsis number of

days of receiving TPN, number of ERT, number of days of invasive and noninvasive MV days, number of days of oxygen support days, number of oxygen support days, over stage 2 ROP, PHT, PDA, osteopenia, macrolide use for the first 2 weeks.

### **CONCLUSION**

Bronchopulmonary dysplasia is an important disease of the immature lung volume / barotrauma, oxitrauma, prenatal and postnatal inflammation / infection. It is necessary to ensure that the development of the lung, starting from the mother's womb, is in normal course with prenatal protective measures taking into account the determined risk factors. We can reduce the rate of BPD development despite prematurity and low weight birth, if practices in the delivery room are done in the recommended form and we can protect the baby from volumetric barotrauma and prevent the development of the risk factors mentioned above in the NICU.

## 9. KAYNAKLAR

1. Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics*, 2005; 115(3): 673-680.
2. Aly H, Massaro A, El-Mohandes A. Can delivery room management impact the length of hospital stay in premature infants? *Journal of Perinatology*, 2006; 26(10): 593.
3. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. Cilt 1, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 326.
4. Howson CP. March of dimes: White paper on preterm birth: . *The Global and Regional Toll*, 2009; 32: 6-8.
5. Arsan S, Toygar AK, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi. 2018: 8.
6. Küçüködük Ş. Yüksek riskli yenidoğanlara yaklaşım. Ankara: Feryal matbaası 1994; 155-177.
7. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji: Fetal Gelişim. Cilt 2, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2000; 29-30.
8. Can G, Çoban A, İnce Z, Özmen M. Yenidoğan ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Yayınları 1993; 326-338.
9. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2004; 9(6): 429-435.
10. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. 2014: 28-30.
11. Behrman R, Kliegman R, Jenson H. The high-risk infant. *Textbook of Pediatrics*, 1973: 451-463.
12. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine E-Book: Diseases of the Fetus and Infant. Elsevier Health Sciences 2010; 1106-16.
13. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 3(3).
14. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, Wright EC, Fanaroff AA, Korones SB et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 1993; 123(5): 757-766.
15. Hamilton BE, Miniño AM, Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2005. *Pediatrics*, 2007; 119(2): 345-360.

16. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2010; 335-521.
17. Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders/Elsevier 2007; 550-553.
18. Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME, Gleason CA. *Avery's Diseases of the Newborn*. Saunders Book Company 2005; 970-73.
19. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine*, 2001; 344(8): 581-590.
20. Bolu F. İntrakraniyal Kanamalı Pretermilerin Nörogelişimsel Prognozu ve Prognozu Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi, Uzmanlık Tezi. 2009:
21. Khwaja O, Volpe J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2008; 93(2): F153-F161.
22. Yapıcıoğlu H, Akçalı M, Özlü F, Özden Ö, Satar M. Zamanında doğan bebeklerde nekrotizan enterokolit. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2015; 58(4).
23. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2003; 8(6): 449-459.
24. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatric Clinics*, 2003; 50(1): 77-87.
25. Finegold J, Mizrahi E, Lee R. The newborn nervous system" *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: WB Saunders Company 1998; 319-333.
26. Bhandari A, McGrath-Morrow S. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*, 2013; 37(2): 132-137.
27. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 1967; 276(7): 357-368.
28. Rhodes PG, Hall RT, Leonidas JC. Chronic pulmonary disease in neonates with assisted ventilation. *Pediatrics*, 1975; 55(6): 788-796.
29. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *The Journal of Pediatrics*, 1979; 95(5): 819-823.
30. Northway Jr WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 1990; 323(26): 1793-1799.
31. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*, 1988; 82(4): 527-532.
32. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in Neonatology*, 2003; 8(1): 63-71.



33. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *The Journal of Pediatrics*, 1996; 128(4): 470-478.
34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001; 163(7): 1723-1729.
35. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 2005; 116(6): 1353-1360.
36. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile L-A et al. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development neonatal research network, January 1993 through December 1994. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1998; 179(6): 1632-1639.
37. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile L-A, Stoll BJ et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics*, 2001; 107(1): e1-e1.
38. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*, 1987; 79(1): 26-30.
39. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*, 2004; 114(5): 1305-1311.
40. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2008; 13(1): 44-52.
41. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*, 2006; 30(4): 192-199.
42. Inatomi T, Oue S, Ogihara T, Hira S, Hasegawa M, Yamaoka S et al. Antenatal exposure to Ureaplasma species exacerbates bronchopulmonary dysplasia synergistically with subsequent prolonged mechanical ventilation in preterm infants. *Pediatric Research*, 2012; 71(3): 267.
43. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*, 2006; 30(4): 219-226.
44. Payne NR, LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the breathsavers group of the Vermont Oxford network neonatal intensive care quality improvement collaborative. *Pediatrics*, 2006; 118(Supplement 2): S73-S77.
45. Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics*, 2007; 119(4): 818-820.

46. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South-American very low birth weight infants. *Jornal de Pediatria*, 2006: 82(1): 15-20.
47. Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Human Development*, 2005: 81(2): 155-163.
48. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, 2003: 8(1): 73-81.
49. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, DeHoff B, Grinnell BW. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 2001: 276(14): 11199-11203.
50. Marti-Carvajal A, Salanti G, Cardona A. Human recombinant activated protein C for severe sepsis. *Evid.-Based Child Health*, 2008: 3: 86-138.
51. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatric Drugs*, 2004: 6(5): 303-330.
52. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology*, 2006: 30(4): 164-170.
53. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*, 2003: 124(3): 26S-32S.
54. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 1995: 73(1): F1.
55. Pierce MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, 1995: 19(6): 371-378.
56. Kallapur S, Jobe A. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2006: 91(2): F132-F135.
57. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, 2003: 8(1): 29-38.
58. Akcan AB. Bronkopulmoner Displazi. *Istanbul Medical Journal*, 2013: 14(1).
59. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archives of Disease in Childhood*, 1990: 65(10 Spec No): 1076.
60. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biology of the Neonate*, 2001: 79(3): 205-209.
61. Suzuki K, Gabazza EC, Hayashi T, Kamada H, Adachi Y, Taguchi O. Protective role of activated protein C in lung and airway remodeling. *Critical Care Medicine*, 2004: 32(5): S262-S265.
62. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002: 28(1): 1-4.

63. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Neonatology*, 1998; 74(Suppl. 1): 21-28.
64. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia—oxidative stress and antioxidants. *Seminars in Neonatology*, 2003; 8(1): 39-49.
65. Martin-Cordero C, Jose Leon-Gonzalez A, Manuel Calderon-Montano J, Burgos-Moron E, Lopez-Lazaro M. Pro-oxidant natural products as anticancer agents. *Current Drug Targets*, 2012; 13(8): 1006-1028.
66. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Seminars in Neonatology*, 2002; 7(5): 353-360.
67. Schock BC, Sweet DG, Ennis M, Warner JA, Young IS, Halliday HL. Oxidative stress and increased type-IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatric Research*, 2001; 50(1): 29.
68. Berger H, Molicki J, Moison R, Van Zoeren-Grobben D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Seminars in Neonatology*, 1998; 3(3): 183-190.
69. Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatric Research*, 1991; 29(3): 292.
70. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Jonsson B et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*, 2003; 143(6): 713-719.
71. Gülbayzar S. Yenidoğan bebeklerde kord kanında (oksidatif stres göstergesi olarak) malondialdehit. *Uzmanlık Tezi*. 2006:
72. Russell G, Cooke R. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 1995; 73(1): F27-F31.
73. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*, 1999; 340(25): 1962-1968.
74. Watts J, Milner R, Zipursky A, Paes B, Ling E, Gill G et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. *European Respiratory Journal*, 1991; 4(2): 188-190.
75. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001; 164(10): 1971-1980.
76. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stützer H, Götze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatric Pulmonology*, 2001; 31(5): 331-338.

77. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw R. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *The Journal of Pediatrics*, 1996; 128(4): 464-469.
78. Merritt T, Cochrane C, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D et al. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*, 1983; 72: 656-666.
79. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, Wood B, Edwards DK, Finkelstein J et al. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, 1981; 98(6): 949-956.
80. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology*, 2003; 8(1): 9-17.
81. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995; 173(1): 322-335.
82. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 1990; 116(6): 942-949.
83. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Seminars in Neonatology*, 2003; 8(1): 19-27.
84. Kazzi SNJ, Quasney MW. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, 2005; 147(6): 818-822.
85. Hislop AA. Bronchopulmonary dysplasia: prenatal and postnatal influences. *Pediatric Pulmonology*, 2001; 32(S23): 107-109.
86. Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 1981; 68(3): 336-340.
87. Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effects of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *The Journal of Nutrition*, 1985; 115(6): 726-732.
88. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 1995; 95(1): 120-125.
89. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin H-M. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*, 1999; 104(6): 1258-1263.
90. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2007; 74(1): 73-77.

91. Frid MG, Aldashev AA, Nemenoff RA, Higashito R, Westcott JY, Stenmark KR. Subendothelial cells from normal bovine arteries exhibit autonomous growth and constitutively activated intracellular signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1999; 19(12): 2884-2893.
92. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2003; 8(1): 51-61.
93. Weinstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M, Project NL. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*, 1994; 18(5): 284-289.
94. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, 2005; 25(4): 1047-1073.
95. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *American Journal of Perinatology*, 2001; 18(01): 001-010.
96. 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.
97. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005: 3.
98. Taha DK, Kornhauser M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. High flow nasal cannula use is associated with increased morbidity and length of hospitalization in extremely low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 2016; 173: 50-55. e1.
99. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *The Cochrane Library*, 2017: Issue 11.
100. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O et al. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2015; 3(7): 534-543.
101. Askie LM, Darlow BA, Davis PG, Finer N, Stenson B, Vento M et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2017: 17-19.
102. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *New England Journal of Medicine*, 1980; 302(11): 598-604.

103. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics*, 2005; 147(6): 786-790.
104. Köksal N, Aygün C, Uras N. Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi. 2016: 29-30.
105. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*, 2016; 102(Suppl 2): ii49-ii56.
106. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK et al. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, 2017; 188: 24-34. e1.
107. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2010: Issue 12.
108. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 2006; 354(20): 2112-2121.
109. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2014: Issue 1.
110. Doyle LW, Cheong JL. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia—Who might benefit? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2017; 22(5): 290-295.
111. Onland W, Offringa M, Cools F, De Jaegere AP, Rademaker K, Blom H et al. Systemic hydrocortisone to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pediatrics*, 2011; 11(1): 102.
112. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *The Cochrane Library*, 2014: Issue 10.
113. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014; (1): 1-10.
114. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(16): 1497-1506.
115. Darlow B, Graham P. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4(4).

116. Meyer S, Gortner L, Investigators NT. Early postnatal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology*, 2014; 105(3): 182-188.
117. Barrington KJ, Finan N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 12: Issue 12.
118. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: current concepts and update. *Clinics in Perinatology*, 2015; 42(4): 719-738.
119. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*, 2014; 106(4): 337-347.
120. Christou H, Brodsky D. Lung injury and bronchopulmonary dysplasia in newborn infants. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2005; 20(2): 76-87.
121. Hallman M, Epstein BL. Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1980; 92(4): 1151-1159.
122. Phelps DL, Ward RM, Williams RL, Nolen TL, Watterberg KL, Oh W et al. Safety and pharmacokinetics of multiple dose myo-inositol in preterm infants. *Pediatric Research*, 2016; 80(2): 209.
123. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *The Cochrane Library*, 2015: Issue 2.
124. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S et al. Safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatric Research*, 2005; 58(1): 15.
125. Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Translational Medicine*, 2017; 6(12): 2079-2093.
126. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016; 193(1): 86-95.
127. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory Care*, 2003; 48(3): 209-233.
128. Narlı N, Yapıcıoğlu H, Sartar M, Pekmezci D, Yarkın F. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde solunum sinsityal virüs enfeksiyonu. *Enfeksiyon Dergisi/Turkish Journal of Infection*, 2001; 15(2): 161-165.
129. Hafızoğlu T. Klinik Olarak Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Tanısı Konulan 0–1 Yaş Grubundaki Hastaların Respiratuvar Sinsityal Virüs Sıklığının ve Klinik Özelliklerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. 2008:

130. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: 2006; 69.
131. Greer FR. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation, by Lula O. Lubchenco et al, *Pediatrics*, 1963; 32: 793-800. *Pediatrics*, 1998; 102(Supplement 1): 237-239.
132. Uysal A, Aktuğ H, Yurtseven M, Aktaş S, Yılmaz Ö. İntrauterin gelişme geriliğine bağlı olarak fötal sıçan beyinde nörogenezisde oluşan değişikliklerin immun dokü kimyasal yöntemle araştırılması. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 2013; 10(1-2).
133. Carey C, Tullous M, Walker M. Hydrocephalus: etiology, pathologic effects, diagnosis and natural history. *Pediatric Neurosurgery*, 1994; 3: 185-201.
134. Canaz H, Alataş İ, Batçık OE, Akdemir AO, Baydın S. Erken Çocuklukta Hidrosefali. *Kafkas J Med Sci. Yıl*, 2013; 2: 88-95.
135. Aschoff A, Kremer P, Hashemi B, Kunze S. The scientific history of hydrocephalus and its treatment. *Neurosurgical Review*, 1999; 22(2-3): 67-93.
136. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları. Ankara: Öncü Basımevi 2001; 39-45.
137. Kavuncuoğlu S, Yıldız Aldemir E. Prematüre Yenidoğanlarda Patent Duktus Arteriosus. *İKSSST Derg*, 2016; 8(1): 1-9.
138. Kızılateş SÜ. Preterm Osteopenisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002; 55(03): 217-22.
139. Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Köseoğlu B, Tatlı MM. Preterm Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit için Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*, 2011; 9(1).
140. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams Obstetrics. New York McGraw-hill 2001; 689-727.
141. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric Clinics of North America*, 2004; 51(4): 939-959.
142. Accoceberry M, Carbonnier M, Boeuf B, Ughetto S, Sapin V, Vendittelli F et al. Neonatal morbidity after conservative management followed by systematic delivery at thirty-four weeks of gestation in preterm rupture of membranes. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 2005; 33(9): 577-581.
143. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Yenidoğan sepsisi ve bebek ölümleri *ANKEM Dergisi*, 2007; 21: 101-7.
144. Tunçer M, Özek E. Neonatoloji'nin Temel İlkeleri ve Acilleri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2007; 318-25.
145. Kocabaş E, Yalçın E, Akın L. Çocukluk çağında toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavi rehberi. Erişkin ve çocuklarda toplum Kökenli Pnömoniler ve Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberleri. *Toraks Dergisi*, 2002; 3: 19-30.



146. Korhonen P, Tammela O, Koivisto A-M, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Human Development*, 1999; 54(3): 245-258.
147. Farstad T, Bratlid D. Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatrica*, 1994; 83(1): 19-24.
148. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramírez V, Zapata-Pallagi JA, da Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Archives of Medical Research*, 2004; 35(6): 549-553.
149. Zhang H, Fang J, Su H, Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at  $\leq 1500$  g (1999–2009). *Pediatrics International*, 2011; 53(6): 915-920.
150. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2005; 51(6): 334-340.
151. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatrics*, 2015; 169(2): e143676-e143676.
152. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *The Journal of Pediatrics*, 1991; 119(2): 285-292.
153. Chen C-M, Chou H-C, Wang L-F, Lang Y-D, Yeh C-Y. Retinoic acid fails to reverse oligohydramnios-induced pulmonary hypoplasia in fetal rats. *Pediatric Research*, 2007; 62(5): 553.
154. Chien L-N, Chiou H-Y, Wang C-W, Yeh T-F, Chen C-M. Oligohydramnios increases the risk of respiratory hospitalization in childhood: a population-based study. *Pediatric Research*, 2014; 75(4): 576.
155. Lindner W, Pohlandt F, Grab D, Flock F. Acute respiratory failure and short-term outcome after premature rupture of the membranes and oligohydramnios before 20 weeks of gestation. *The Journal of Pediatrics*, 2002; 140(2): 177-182.
156. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1995; 173(2): 606-612.
157. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342(20): 1500-1507.
158. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2012; 97(1): F8-F17.

159. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and Early Lung İnflammation in Infants in Whom Bronchopulmonary Dysplasia Develops. *Pediatrics*, 1996; 97(2): 210-215.
160. Demirel N, Bas AY, Zenciroglu A. Bronchopulmonary Dysplasia In Very Low Birth Weight Infants. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2009; 76(7): 695-698.
161. Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal Preeclampsia Predicts the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, 2010; 156(4): 532-536.
162. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G, Doçenti HÜTFP et al. Bronkopulmoner Displazili Bebeklerde Uzun Süreli İzlem ve Yeniden Hastaneye Yatış Özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008; 51: 15-25.
163. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner Displazili Bebeklerin Kısa ve Uzun Süreli İzlemi: Onyillik Deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011; 54: 1-15.
164. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary Dysplasia. *The Lancet*, 2006; 367(9520): 1421-1431.
165. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal Lung Development and Its Impairment by Glucocorticoids. *Pediatric Pulmonology*, 1997; 23(S16): 247-249.
166. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early Surfactant Administration with Brief Ventilation vs. Selective Surfactant and Continued Mechanical Ventilation for Preterm Infants with or at Risk for Respiratory Distress Syndrome. *The Cochrane Library*, 2007: Cochrane

Database Syst Rev. : 3:CD003063. .

167. Jobe A. Influence of Surfactant Replacement on Development of Bronchopulmonary Dysplasia, in Lung Biology in Health and Disease, K. W. Brian J. Whipp, Editor^Editors. 2000. 237-256.
168. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD, Eichenwald EC et al. Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving Inhaled Nitric Oxide. *The Journal of Pediatrics*, 2016; 168: 23-29. e4.
169. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less Invasive Surfactant Administration Versus Intubation for Surfactant Delivery in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2017; 102(1): F17-F23.
170. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration Via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, 2013; 131(2): e502-e509.
171. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner Displazide Risk Faktörleri. *Journal of Current Pediatrics/Güncel Pediatri*, 2008; 6(2).

172. Landry JS, Menzies D. Occurrence and Severity of Bronchopulmonary Dysplasia and Respiratory Distress Syndrome After a Preterm Birth. *Paediatrics & Child Health*, 2011; 16(7): 399-403.
173. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M et al. Chorioamnionitis, Mechanical Ventilation and Postnatal Sepsis As Modulators of Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 2002; 140(2): 171-176.
174. Chessex P, Harrison A, Khashu M, Lavoie J-C. In Preterm Neonates, Is The Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia Influenced by The Failure to Protect Total Parenteral Nutrition From Exposure to Ambient Light? *The Journal of Pediatrics*, 2007; 151(2): 213-214.
175. Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung P-Y. Non-invasive Versus Invasive Respiratory Support In Preterm Infants at Birth: Systematic Review and Meta-analysis. *Bmj*, 2013; 347: f5980.
176. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK et al. Pulmonary Hypertension In Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Korean Circulation Journal*, 2010; 40(3): 131-136.
177. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and Other Perinatal Risk Factors for Chronic Lung Disease In Very Low Birth Weight Infants. *Pediatric Research*, 2002; 52(5): 713.
178. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'shea TM et al. Risk Factors for Chronic Lung Disease In The Surfactant Era: A North Carolina Population-Based Study of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 1999; 104(6): 1345-1350.
179. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB. Variation In The Use of Diuretic Therapy For Infants With Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*, 2013; 131(4): 716-723.
180. Kılıç Başkan A, Salihoğlu Ö, Tan İ, Akyol B, Hatipoğlu SS. İnvaziv Mekanik Ventilator Desteği Alan Yenidoğanlarda Morbidite ve Mortalite Analizi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2012; 3(4): 483-492.
181. Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Altuncu E, Çizmeci MN. Bronkopulmoner Displazi Gelişen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Erken Doğmuş Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Turkish Pediatrics Archive/Türk Pediatri Arşivi*, 2010; 45(1): 25-30.
182. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ et al. Association Between Pulmonary Ureaplasma Colonization and Bronchopulmonary Dysplasia In Preterm Infants: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2014; 33(7): 697-702.
183. Ozdemir R, Erdeve O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S et al. Clarithromycin in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Ureaplasma urealyticum-Positive Preterm Infants. *Pediatrics*, 2011; 128(6): e1496-e1501.