

T. C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM BİRİMİNDE İZLENEN ERKENDOĞAN  
BEBEKLERDE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ  
ETMENLER**

Dr. Mehmet KILIÇ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ

2011

T. C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM BİRİMİNDE İZLENEN ERKENDOĞAN  
BEBEKLERDE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ  
ETMENLER**

Dr. Mehmet KILIÇ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe Engin ARISOY

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü HATUN

Etik Kurul Onay Tarihi: 30.05.2011 KAEK 6/3

2011

2

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	4
<b>KISALTMALAR</b>	5
<b>TABLolar</b>	7
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	8
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	9
<b>2.1. Bronkopulmoner displazi</b>	9
2.1.1. Tanım	9
2.1.2. Görülme sıklığı	10
2.1.3. Patogenez	11
2.1.4. Patofizyolojik değişiklikler	16
2.1.5. Tedavi	18
2.1.6. Art sorunlar	22
2.1.7. Koruma yöntemleri	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	25
<b>3.1. Çalışma grubu</b>	25
<b>3.2. Çalışma grubunun değerlendirilmesi</b>	25
<b>3.3. İstatistiksel değerlendirme</b>	27
<b>4. BULGULAR</b>	28
<b>5. TARTIŞMA</b>	39
<b>6. SONUÇLAR</b>	45
<b>7. TÜRKÇE ÖZET</b>	47
<b>8. İNGİLİZCE ÖZET</b>	49
<b>9. KAYNAKLAR</b>	51

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasındaki destekleri ve eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı, tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve güvenini hissettiğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy başta olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şükrü Hatun ve Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp'e, uzmanlık eğitimimdeki ilgi, katkı ve desteklerinden ötürü anabilim dalımızın diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Emin Sami Arısoy, Prof. Dr. Zelal Bircan, Prof. Dr. Nazan Sarper, Doç. Dr. Gülcan Türker, Doç. Dr. Funda Çorapçioğlu, Doç. Dr. Kadir Babaoğlu, Doç. Dr. Bülent Kara, Doç. Dr. Metin Aydoğan, Doç. Dr. Filiz Çizmecioğlu, Doç. Dr. Ayla Günlemez, Doç. Dr. Kenan Bek, Doç. Dr. Zeynep Seda Uyan, Yard. Doç. Dr. Selim Öncel ve Yard. Doç. Dr. Ayşen Aydoğa'ya Uzm. Dr. Nazan Kavas, Uzm. Dr. Meral Oruç, Uzm. Dr. İlkay Er ve asistan arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesi aşamasındaki yardımları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Onur Hamzaoğlu ve Dr. Melike Erkoç'a teşekkür ederim.

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi, uzmanlık eğitimim boyunca da her an destek ve sevgisini hissettiğim eşime, anneme, babama ve kardeşlerime çok teşekkür ederim...

Dr. Mehmet Kılıç

## KISALTMALAR

- AGA:** gebelik yaşına uygun (*appropriate for gestational age*)
- BPD:** bronkopulmoner displazi
- BT:** bilgisayarlı tomografi
- CPAP:** devamlı pozitif hava yolu basıncı (*continue positive airway pressure*)
- CRP:** C-reaktif protein
- ÇDDA:** çok küçük doğum ağırlıklı
- HFV:** yüksek frekanslı ventilasyon (*high frequency ventilation*)
- IL-4:** interlökin-4
- IL-6:** interlökin-6
- IL-8:** interlökin-8
- IL-10:** interlökin-10
- IL-13:** interlökin-13
- INO:** inhale nitrik oksit
- IPPV:** aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (*intermittent positive pressure ventilation*)
- IVF:** *in vitro* fertilizasyon
- İVK:** intraventriküler kanama
- KAH:** kronik akciğer hastalığı
- LGA:** gebelik yaşına göre büyük (*large for gestational age*)
- MR:** magnetik rezonans
- NEK:** nekrotizan enterokolit
- NO:** nitrik oksit
- PBV:** pozitif basınçlı ventilasyon
- PDA:** duktus arteriyoz açıklığı (*patent ductus arteriosus*)
- PEEP:** pozitif ekspiryum sonu basınç (*positive expiratar pressure*)
- PH:** pulmoner hipertansiyon
- RDS:** solunumsal yetmezlik hastalığı (*respiratuvar distres sendromu*)
- RSV:** respiratuvar sinsityal virüs

**SGA:** gebelik yaşına göre küçük (*small for gestational age*)

**SOD:** süperoksit dismutaz

**TPN:** total parenteral nutrisyon

**VEGF:** damarsal endotelyal büyüme etmenü (*vascular endothelial growth factor*)

## TABLULAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Yeni BPD tanımlaması ve sınıflandırmasında tanısal ölçütler .	10
<b>Tablo 2.</b> Anneye ait özellikler ve BPD birlikteliği.	28
<b>Tablo 3.</b> İntrauterin gelişime ait özellikler ve BPD birlikteliği.	29
<b>Tablo 4.</b> Erkendoğan bebeklerde BPD ve doğum ağırlığının birlikteliği.	30
<b>Tablo 5.</b> Doğum öncesi döneme ait özellikler ve BPD birlikteliği.	30
<b>Tablo 6.</b> Doğum dönemine ait özellikler ve BPD birlikteliği.	31
<b>Tablo 7.</b> Erkendoğan bebeklerde BPD ile gebelik haftasının birlikteliği.	32
<b>Tablo 8.</b> Mekanik ventilasyon tedavisi ve oksijen tedavisi ile BPD birlikteliği.	33
<b>Tablo 9.</b> Enfeksiyon ve BPD birlikteliği.	33
<b>Tablo 10.</b> Beslenme zamanları ve BPD birlikteliği.	35
<b>Tablo 11.</b> BPD ile ilgili risk etmenleri ve artsorunlar.	36
<b>Tablo 12.</b> Erkendoğan bebeklerde gebelik haftası ve ölüm birlikteliğinin değerlendirilmesi.	36
<b>Tablo 13.</b> Erkendoğan bebeklerde doğum ağırlığı ve ölüm birlikteliğinin değerlendirilmesi.	37

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan yoğun bakım birimlerinde, erkendoğan bebeklerin önemli sorunlarından biri bronkopulmoner displazidir (BPD). BPD, ağır solunumsal yetmezlik nedeniyle uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon ve oksijenle tedavi edilen erkendoğan bebeklerde gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır. Yenidoğan bakımındaki tüm gelişmelere rağmen, BPD erkendoğan bebeklerde halen uzun dönemde en sık görülen artsorundur (1-3). Yenidoğan bilim dalındaki modern ve güncel uygulamaların (doğum öncesinde steroid tedavisi, sürfaktan, daha az hasar verici ventilasyon teknikleri) etkisiyle BPD'nin epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, kliniği, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiş, bu değişim BPD'nin adlandırma ve tanımına da yansımıştır (2,4).

BPD, klasik olarak ilk adlandırıldığında solunumsal yetmezlik hastalığı (RDS) nedeniyle uzun süre mekanik ventilasyon ve yüksek oksijen gereksinimi olan 30-34 gebelik haftasında ve daha büyük erkendoğanlarda klinik, radyolojik ve patolojik değişikliklerin olduğu akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır (1-3). Ancak başlangıçta solunum sıkıntısı çok az olan ya da hiç olmayan çok düşük doğum ağırlıklı bazı bebeklerde, ilerleyen günlerde oksijen ve ventilatör gereksinimi artabilmektedir. Bu durum yeni BPD; klasik BPD'den farklı olarak başlangıçta RDS'si olmayan, sağlıklı görünen erkendoğan bebeklerde günler içerisinde oksijen bağımlılığı ve akciğer hastalığı olarak tanımlanmaktadır (5). Klasik BPD'de ağır parankim zedelenmesine neden olan fibrotik yapı, ağır epitel, düz kas ve belirgin damarsal hipertansif lezyonlar bulunmaktayken yeni BPD'de hafif damarsal lezyonlar, alveoler yapıda basitleşme ve akciğer gelişiminde duraklama biçiminde daha hafif histopatolojik bulgular görülmektedir (2).

Çalışmamızda hastanemiz yenidoğan yoğun bakım biriminde yatan ve BPD tanısı alan erkendoğan bebeklerde yeni BPD tanısını tekrar gözden geçirmek, birimimizdeki yeni BPD sıklığını belirlemek, ilişkili etmenleri araştırmak ve sonuçların literatür bilgileriyle uyumunu değerlendirmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bronkopulmoner Displazi

#### 2.1.1. Tanım

BPD ilk olarak 1967’de Northway ve arkadaşları tarafından, uzun süreli oksijen ve ventilatör tedavisi uygulanan ağır solunum sıkıntılı büyük erkendoğan bebeklerde klinik, radyolojik ve patolojik akciğer değişimleri olarak tanımlanmıştır (2).

Günümüzde klasik BPD’de hipoksemi ve hiperkapni ile birlikte olan solunum sıkıntısı uzun süre devam etmekte ve radyolojik olarak ağır kronik akciğer değişiklikleri gözlenmektedir. Klasik BPD’si olan bebeklerin tümü erkendoğmuş, ağır solunum sıkıntılı ve uzun süre yüksek oksijen konsantrasyonlu mekanik ventilasyon almış bebeklerdir (1,2).

Günümüzde bu ağır kronik akciğer hastalığı seyrekleşmiş ve yerini daha hafif bir kronik akciğer hasarına bırakmıştır. Bu hafif tip kronik akciğer hasarı, genellikle başlangıçta hafif solunum sıkıntısı olan küçük erkendoğan bebeklerde oluşmakta, başlangıçta düşük basınçlı ve düşük oksijen konsantrasyonu gerektiren solunum sıkıntısı, birkaç gün ya da haftalar sonrasında bozulma göstermekte ve BPD gelişmektedir. Klasik BPD’de sorumlu tutulan en önemli iki etmen olan yüksek oranda oksijen ve yüksek basınçlı mekanik ventilasyon ile karşılaşmadıkları halde, daha küçük gebelik haftasında doğan erkendoğan bebeklerde gelişen bu kronik akciğer hastalığı “atipik BPD” ya da “yeni BPD” olarak tanımlanmıştır (1,2).

Klasik BPD’de ağır parankim zedelenmesine neden olan fibrotik yapı, ağır epitel, düz kas ve belirgin damarsal hipertansif lezyonlar bulunmaktayken, yeni BPD’de hafif damarsal lezyonlar, alveoler yapıda basitleşme ve akciğer gelişiminde duraklama biçiminde öne çıkan daha hafif histopatolojik bulgular görülmektedir (2). Yeni BPD’de klasik BPD’den farklı olarak havayolu hasarından çok alveol zedelenmesi vardır (6).

Günümüzde BPD konusunda yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından bir çalıştay ortamında geliştirilen ve 2001’de yayımlanan ölçütlere dayanmaktadır (7). Yaklaşımına göre kronik akciğer hastalığı (KAH) terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için, yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada BPD teriminin kullanımı ve tanımlamada mutlaka hafif, orta, ağır olarak sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir.

**Tablo 1.** Yeni BPD tanımlaması ve sınıflandırmasında tanısal ölçütler.

Gebelik yaşı <32 hafta En az 28 gün >%21 oksijen gereksinimine ek olarak	BPD	Gebelik yaşı >32 hafta En az 28 gün >%21 oksijen gereksinimine ek olarak
36. haftada ya da taburcu olurken		56. günde ya da taburcu olurken
Oksijen gereksinimi yok.	Hafif BPD	Oksijen gereksinimi yok.
Oksijen gereksinimi <%30	Orta BPD	Oksijen gereksinimi >%30
Oksijen gereksinimi NCPAP/PBV	Ağır BPD	Oksijen gereksinimi NCPAP/PBV

BPD, bronkopulmoner displazi; NCPAP, burundan devamlı pozitif havayolu basıncı; PBV, pozitif basınçlı ventilasyon;

### 2.1.2. Görülme sıklığı

BPD görülme sıklığı bebeklerin gebelik yaşı, doğum ağırlığı ve çalışılan merkeze bağlı olarak %11 ile %63 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1). Güney Amerika’da 16 merkezde yapılan bir çalışmada BPD görülme sıklığının %8,6 ile %44,6 aralığında ortalama %24,4 olduğu görülmüştür (8). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri’nin yaptığı bir çalışmada 1997-2002 yıllarında BPD görülme sıklığı doğum ağırlığı 1.251-1.500 gram olanlarda %6, 1.001-1.250 gram olanlarda %14, 751-1.000 gram olanlarda %33, 501-750 gram olanlarda %46 olarak bulunmuştur (9).

Gicelle ve arkadaşlarının Brezilya’da 2000 ve 2002 yıllarındaki bir çalışmasında 1.500 gram altında 124 bebek arasında 28 günlük yaşam süresinden sonra 33 hastanın

(%26,6) BPD tanısı aldığı ve bunların hepsinin 32 gebelik haftanın altında olduğu görülmüştür (10). Başka bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı 199 bebeğin düzeltilmiş 36. haftasında 45 bebekte (%36) BPD geliştiği saptanmıştır (11). Ülkemizde Bursa'da yapılan bir çalışmada Ocak 2005-Ocak 2006 tarihleri arasında 276 erkendoğan 84 bebekte (%30) oranında BPD saptanmıştır (3).

### **2.1.3. Patogenez**

BPD patogenezinde en önemli etmenler olarak erken doğum ve mekanik olarak aşırı gerilme sorumlu tutulmaktadır. BPD patogenezinde etkisi olan diğer etmenler arasında basınç travması, hacim travması, oksijen ve antioksidanlar, enflamasyon, enfeksiyon, beslenme ve genetik yer almaktadır (1).

#### **2.1.3.1. Erken doğum**

BPD oluşumunda en önemli etmenlerden biri, akciğerin gelişimini tamamlamamış olmasına neden olan erken doğumdur. Bu nedenle BPD görülme sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artar; 32-34 gebelik haftasından daha büyük doğan bebeklerde oldukça azalır (1). Doğum öncesi akciğer gelişimi doğum sonrası dönemde de devam eden bir süreçtir. İntrauterin dönemde kanaliküler (26-28 hafta) evre kritik bir dönemdir. Bu dönem ve öncesinde oluşan hipoksi, doğum ve doğum sonrası asfiksi akciğer gelişimini önemli ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi kusurlu olur ve akciğer hipoplazisi benzeri bir durum ortaya çıkar (2). Bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde kordon kanında anjiyogenez inhibitörü olan endostatin düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiş ve BPD gelişimi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (12).

#### **2.1.3.2. Basınç travması, hacim travması**

Kronik akciğer hastalığı tanısı bazen çok küçük erkendoğan, ancak mekanik ventilasyon uygulanmayan bebeklere konulmakla birlikte, genellikle BPD tanısı alan bebeklerin çoğu mekanik ventilasyon tedavisi almıştır. BPD ile pulmoner intertisyel

amfizemin sıklıkla olan birlikteliği, BPD patogeneğinde, pozitif basınçlı ventilasyona ikincil akciğer aşırı havalanmasının önemli olduğunu göstermektedir (1). Basınç travmasının, özellikle yüksek konsantrasyonda oksijen ile birlikte, akciğer zedelenmesinde önemli bir etmen olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak basınç travması oksijenden bağımsız olarak da havayollarında epitelyal zedelenme ve kılcal damar geçirgenliğinde artışa neden olmaktadır (1).

Hipokapni ve yetersiz ekspirium sonu basıncın da BPD gelişiminde katkıları gösterilmiştir. Negatif basınçla yapılan tedavilerde yüksek konsantrasyonda oksijen uygulanmasına rağmen BPD gelişmemiştir (2,5,13).

Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyonda (IPPV) inspiratuvar basıncın (PIP) 35 cmH<sub>2</sub>O gibi yüksek olduğu bebeklerde akciğer hasarı olduğu gösterilmiştir (14).

Tremblay ve arkadaşları yüksek tidal hacim ve düşük pozitif ekspirium sonu basınç (PEEP) uygulanan farelerin akciğerinde ödem ve sitokin salımının arttığını göstermiştir (15).

Göğüs aşırı genişlemesi engellenerek uygulanan ventilasyonlarda basınçların yüksek olmasına rağmen akciğerde zedelenmenin çok azaldığı ya da olmadığı gösterilmiştir (2). Yalnızca yüksek basınç değil, alveollere aşırı gerilme ile birlikte olan yüksek tidal hacim de akciğer zedelenmesine neden olabilir. Bu nedenle hacim travması (volutravma) terimi yeğlenmektedir. Yüksek tidal hacim ile birlikte yüksek basınçlar inflamatuvar süreci etkinleştirmektedir. Akciğerlerin aşırı havalanması; akciğer damar direncinde artış, akciğer dolaşımında nötrofil sayısında artış ve inflamatuvar aracılardan salımına yol açarken, aynı zamanda endotel zedelenmesi ve kılcal damar geçirgenliğinde de artışa neden olur (5).

Akciğer gelişiminin ileri derecede geri olduğu durumlarda toplam alveol sayısı az olduğundan yüksek basınçlar distal terminal bronşiyollerini daha fazla etkilemektedir. Olası sürfaktan yokluğunda da bazı alveoller fazla havalanırken bir kısımda kollabe olur. Sonuçta fazla havalanan alveoller ve bronşiyollerin yırtılması intertisyuma hava kaçıışı ve intertisyel amfizem oluşumuna yol açar. İntertisyel amfizem de BPD gelişme riskini artıran bir diğer etmendir (1,2).

### **2.1.3.3. Oksijen ve antioksidanlar**

BPD ilk kez %80-%100 oksijen ile altı günden uzun süre solutulan bebeklerde bildirilmiştir. Deneysel olarak hayvanlarda oksijen kullanımı BPD'ye benzer değişiklikler oluşturmaktadır (4). Oksijene bağlı olarak havayolu ve alveollerde epitel zedelenmesi, ödem ve hyalen zarlar oluşmakta, bu süreç enflamasyon ve intertisyel fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Deneysel ve klinik veriler insanlarda da yüksek oksijenle karşılaşıldığında benzer değişikliklerin olduğunu göstermiştir (1,2,5).

Oksijen, elektron alarak süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali gibi serbest oksijen radikallerine dönüşebilir. Serbest oksijen radikalleri hücre zarında lipid, peroksidasyonuna sülfidril enzimlerinin inaktivasyonu ile proteinlerde zedelenme ve DNA yapısında bozukluklara neden olmaktadır. Tüm memeliler süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle bu radikallere karşı kendilerini savunur. Serbest radikaller hiperoksi, reperfüzyon, ve enflamasyon döneminde artar. Erkendoğan bebekler, antioksidan konsantrasyonları yetersiz olduğu için serbest radikal hasarına daha duyarlıdır (2). Serbest radikallerin akciğer hasarı oluşumuna yol açmasına ilişkin kanıtlar hayvan çalışmalarına dayanır; süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimi verilen hayvanlarda yüksek oksijen ve mekanik ventilasyonun neden olduğu hasar azalmakta, yaşam süresi uzamaktadır (2,5,16).

### **2.1.3.4. Enflamasyon**

Enflamasyon BPD gelişiminde akciğerde yıkım ve anormal yapım oluşturarak yer alır. Enflamasyon ile uyarılan akyuvarlar, hücre zarı yıkım ürünlerinin artmasına ve araşidonik asit yapımına; sonuçta doku zedelenmesi ve sürfaktan işlevinde bozukluğa neden olarak BPD oluşumunda etkili olur (2,5).

Son zamanlarda, BPD'nin hafif şekillerinde temel rolü enflamasyonun oynadığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Başlangıçta, oksijen radikalleri, akciğer basınç travması, enfeksiyon etkenleri ile oluşan uyarı sonucunda akyuvar aktivasyonu ve akyuvar sayısı artışı olur ve akciğer enflamasyonu gelişir.

Oksijen radikalleri bebeğin trakea sıvısında akyuvar sayısının artmasına neden olduğundan nötrofil sayısı BPD gelişip gelişmeyeceği konusunda bilgi verir (17,18).

Ek olarak aktive makrofaj, yüksek konsantrasyondaki lipit ürünleri, inaktive alfa-1 antitripsin yüksek oranda BPD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (19). BPD gelişen bebeklerde, yaşamın ilk birkaç saatinde trakea sıvısından alınan örneklerde enflamasyon öncülü sitokinlerin (IL-6,IL-8) yükseldiği, enflamatuvar karşıtı sitokinlerin azaldığı (IL-10) saptanmıştır (2,20).

Bir çalışmada IL-4 ve IL-13 düzeylerinin BPD ile ilgisi olmadığı görülmüştür (21). Elastaz aktivitesinin en önemli engelleyicisi olan alfa-1 proteinaz inhibitörü oksijen radikali tarafından inaktive edilir. Elastaz aktivitesinin inhibe edilmemesi akciğerdeki alveoler septasyonun azalmasına neden olmaktadır.

Watterberg ve arkadaşları adrenal yetmezliği olan erken erkendoğan bebeklerde yaşamın ilk birkaç gününde serum kortizol düzeyinin düşük olması ile akciğer enflamasyonunda artış ve solunumsal yan etkilerin oluşması arasında nedensel birliktelik olduğunu saptamıştır (22).

### **2.1.3.5. Enfeksiyon**

Enfeksiyon sırasında enflamatuvar sürecin aktive olması ile erkendoğan bebeğin akciğeri zedelenecek BPD gelişebilir (1,2,5). Doğum öncesi enfeksiyonlar BPD gelişmesinde büyük rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda bu enfeksiyonların olduğu bebeklerde RDS gelişiminin düşük ama BPD gelişiminin yüksek oranda olduğu görülmüştür (23).

Annedeki servikal, erkendoğan bebekteki trakeal *ureoplasma urealyticum* kolonizasyonu BPD'li bebeklerde ( BPD kültür pozitif bebeklerde %82, kültür negatif bebeklerde %41 oranında görülmüş) iki kat sık görülmektedir (2,5). Bazı uzun süreli klinik çalışmalar BPD oluşumu ile genellikle *staphylococcus epidermidis*'in eşlik ettiği geç başlangıçlı sepsis arasında güçlü bir birliktelik olduğunu göstermiştir (24,25).

### 2.1.3.6. Beslenme

Erkendoğan bebeklerin metabolizması ve gelişim süreci hızlı olduğu için beslenme gereksinimleri daha fazladır, yeterli beslenme sağlanamazsa katabolik süreç başlar ve BPD oluşumu kolaylaşır. Bir çalışmada yeni doğmuş farelerde yetersiz beslenmenin, akciğer ağırlığında ve protein içeriğinde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (26). Bir başka çalışmada bakır ve çinkodan fakir beslenmiş hayvanlarda elastin ve kollajen onarımının durduğu görülmüştür (27). Vyas ve arkadaşları BPD tanısı almış olan bebeklerde diğer bebeklere göre trakea aspirat sıvısında, askorbik asit düzeyinin düşük olduğunu göstermiş tedavide C vitaminin yararlı olabileceğini belirtmiştir (28).

A Vitamin konsantrasyonu, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde düşük saptanmıştır (29,30). A vitamini hücre bütünlüğünün sağlanması ve doku onarımı için gereklidir. A vitamini eksikliği trakeobronşiyal siliyer epitel hasarı ile ilişkilendirilmiştir (31). Shenai ve arkadaşları BPD gelişmiş bebeklerde yaşamın ilk ayı içinde plazma retinol düzeyinin düşük olduğunu saptamıştır (32). Çok merkezli bir çalışmada BPD riski olan erkendoğan bebeklerde haftada 3 kez kas içine A vitamini desteğinin BPD gelişim sıklığını %7 oranında azalttığını göstermiştir (33).

### 2.1.3.7. Genetik

Nickerson ve Taussig, BPD gelişen ve önceden RDS tanısı olan hastaların % 77'sinin aile öyküsünde astım olduğunu saptamıştır (2). Hegan ise astım öyküsü olan erkendoğan hastaların BPD gelişiminde artış olduğunu ama bunun neden oluşturmayacağını belirtmiştir (2).

Clark ve arkadaşları HLA-A2 olan bebeklerde BPD geliştiği ve diğer altta yatan etmenlerin hastalık oluşumunda düşük rol oynadığını saptamıştır. Parker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada monozigotik ikizlerdeki BPD oranının dizigotik ikizlere oranla daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (34).

Başka bir çalışmada 318 ikiz arasında, BPD'nin monozigotik ikizlerde dizigotiklere oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (35).

## **2.1.4 Patofizyolojik değişiklikler**

### **2.1.4.1. Klinik durum**

BPD, uzamış mekanik ventilasyon, oksijen gereksinimi, solunum sıkıntısı, kalıcı solunumsal bulgular ve enfeksiyonlar nedeni ile tekrarlayan hastane yatışları yanısıra, çocukluk çağında egzersiz intoleransı gibi birçok soruna da yol açan bir hastalıktır (36). BPD'li hastaların klinik durumları çok değişkendir; akciğerde ödem, atelektazi varlığı ile ilişkili olarak hafif ya da ciddi çekilmeler, hışıltı, mukus tıkaçı, ya da kollaps gibi birçok sorun söz konusu olabilir (9).

### **2.1.4.2. Radyolojik değişiklikler**

İlk olarak Northway 1967'de BPD'de karakteristik radyografik değişiklikleri tanımlamıştır (2):

- I. Evre : retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları
- II. Evre : hava bronkogramları, opak alanlar ve genellikle intertisyel hava varlığı
- III. Evre : hiperenflasyonun olduğu kistik alanlar ve atelektazi
- IV. Evre : konsolidasyon ve aşırı enflamasyon

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) BPD'deki yapısal değişiklikler hakkında daha ayrıntılı bilgi verir (37). BT hiperenflasyon, amfizem, MR ise bölgesel hasar, atelektazi ve ödemi göstermede daha yararlıdır. Günümüzde kullanılan BT skorlama sistemi BPD prognozunu belirlemede kolaylık sağlar (38).

### **2.1.4.3. Kalp-damar değişiklikleri**

Akciğer hasarı sonrası damar yapısındaki enflamatuvar değişiklikler pulmoner hipertansiyon (PH) ve kor pulmonale oluşumuna neden olmaktadır (39). Bir çalışmada BPD'li bebeklerde PH oranının %25 olduğu bildirilmiştir (40). Bu bulgular BPD için

ciddi morbidite ve ölüm nedenidir. BPD'li bebeklerde sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik hipertansiyon varlığı, akciğer damar hasarı ve sağ ventrikül hipertrofisi oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde PH ve tekrarlayan akciğer ödemi olan sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu gelişmiş 2 BPD'li bebek sunulmuştur (41). Tedavide steroid kullanımı sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir ve tedavi kesilince düzelme görülebilir.

#### **2.1.4.4. Akciğerde işlev değişiklikleri**

BPD gelişmiş erkendoğan bebeklerde yaşamın ilk bir haftasında solunum sistemi direncinde artış ve bronşiyal hiperaktivite varlığı gösterilmiştir (42). Bu anormallikler çoğu BPD hastasında ortak bulgudur ve dinamik havayolu daralması ve ekspiratuvar akım kısıtlılığı nedeni olarak suçlanmıştır (43).

Akciğer işlevindeki diğer anormallikler ölü boşluk artışı, akciğer kompliyansında azalma, ventilasyonda uygunsuz dağılım ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğu olarak sıralanabilir (44).

#### **2.1.4.5. Histopatolojik değişiklikler**

Akciğerdeki patolojik değişiklikler büyük oranda ventilatör ilişkili akciğer hasarına bağlıdır; alveoler septal hasar, havayolu tıkanıklığı, enflamasyon, fibrozis, ödem ve atelektazi gibi değişiklikler olmakla birlikte yüksek oksijen tedavisi ve enflamatuvar sitokinlerin hasarı da söz konusudur (45).

Yeni BPD ile ilgili yayınlarda belirtilen patolojik değişiklikler, distal gaz değişim yollarında genişleme, alveolerizasyonda azalma, küçük hava yollarında hasarlanma, önemli düzeyde enflamasyon ve fibrozisdir (46).

Bir çalışmada anjiyogenezin normal akciğer gelişimi döneminde önemli olduğu ve akciğer dolaşımının olduğu basamakta damarsal endotelial büyüme faktörünün (VEGF) yetersizliğinin BPD gelişimi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (47). Yeni BPD'de klasik BPD'den farklı olarak havayolu hasarından çok alveol zedelenmesi vardır (6). Bir çalışmada BPD'li bebeklerde trakea aspiratında pepsin yüksekliği

saptanmış, mide içeriğinden aspire edildiği düşünölmüş; BPD oluşumunda ve akciğer hasarında rolü olduğu vurgulanmıştır (48).

Horst ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nitrik oksit tedavisinin akciğerde fibrin oluşumunu ve enflamatuvar sitokinleri azaltarak yapısal gelişime olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (49).

## **2.1.5 Tedavi**

### **2.1.5.1. Mekanik ventilasyon**

BPD’de mekanik ventilasyon tedavisi yönetimi oksijen toksisitesi ile basınç ve hacim travmasını azaltmayı amaçlamalıdır. Erken nazal CPAP uygulaması, sürfaktan ve PBV gereksinimini azaltmakta ya da PBV’nin erken sonlandırılmasını sağlamaktadır (5). Uzun süreli mekanik ventilatör kullanılan BPD’li hastalarda, akciğere heterojen gaz dağılımını sağlamak için çoğunlukla yüksek tidal hacim ve düşük solunum hızı önerilmektedir. BPD’li hastalarda hedeflenen kan gazı değerleri pH:7,25- 7,40 pCO<sub>2</sub>:45-55 mmHg, pO<sub>2</sub>:55-70 mmHg arasında olmalıdır.

Uzun süreli entübasyonun subglottik stenoz, trakeomalazi gibi havayolu anormalliklerine neden olduğu bilinmektedir (53). Bu nedenle bebekler zamanında ekstübe edilmelidir.

Yüksek frekanslı mekanik ventilasyon (HFV) farklı olarak küçük tidal hacim kullanarak solunum sayısını artırmakta ve alveoler distansiyon, kollaps oluşması ve akciğer zedelenmesini azaltmaktadır (54).

### **2.1.5.2. Oksijen**

BPD’li bebeklerde hipoksi, pulmoner vazokonstriksiyon, pulmoner hipertansiyon, ve kor pulmonale gelişimine neden olmaktadır. Kalp kateterizasyonu yapılan BPD’li bebeklerde pulmoner arter basıncında ve akciğer damar direncinde artış saptanmıştır (39,55). Oksijen tedavisinin endojen nitrik oksit (NO) salımını uyararak damar

genişlemesi yaptığı bilinmektedir (2). Hiperoksemi BPD gelişimini ve erkendoğan için retinopati riskini artırmaktadır. Bu nedenle oksijen tedavisi dikkatli uygulanmalı hipoksi ve hiperoksiden kaçınılmalıdır (1).

Oksijen izlemi için en uygun yol girişim gerektirmeyen oksijen satürasyon ölçümüdür. Günümüzde kabul gören oksijen satürasyonu %85-%95 arasındadır. Bir çalışmada antioksidan olarak intratrakeal kullanılan süperoksit dismutazın akciğer hasarını azalttığı ama BPD sıklığına etkisi olmadığı görülmüştür (56).

### **2.1.5.3. Beslenme**

BPD'li bebeklerin metabolik gereksinimlerinin yüksekliği nedeniyle ve doku onarımı için yüksek kalori ile beslenmeleri uygundur. Güçlendirilmiş anne sütü ve erkendoğan ticari mamasının beslenmede kullanımı, ağızdan beslenmede yeterli kalori kaynağını oluşturur. BPD'li hastaların beslenmesi yüksek kalori, glukoz polimerleri, protein, orta zincirli yağ asitleri ve en uygun sıvı miktarını içermelidir. Bebeğin ağırlık artışının günde 10-30 gram olabilmesi için günde 120-140 kalori/kilogram enerji alması gereklidir. Protein, yağ ve karbonhidrat desteği için yaşamın erken döneminde damariçi beslenme başlanmalıdır. Damariçi glikoz iyi bir kalori kaynağıdır ama 4 mg/kg/dakika üzerinde verildiği zaman yüksek oksijen harcaması, yüksek karbondiyoksit üretimi ve fazla enerji harcamasına neden olabilir (57).

Yüksek lipit kalorik alımı artır karbondiyoksit üretimini azaltır bu nedenle özellikle damariçi beslenmede yeterli lipit verilmesi önemlidir. Vitaminler (vitamin A ve E) ve eser elementler (demir, bakır, çinko ve selenyum), antioksidan etki, enfeksiyona karşı koruyucu etkileri ve akciğer onarımı için gerekli olduğundan mutlaka beslenme içinde yer almalıdır (1). Birçok erkendoğan bebekte A vitamini eksikliği vardır ve yerine konulduğu zaman doku onarımında ve akciğer gelişmesinde artış ve BPD gelişmesinde azalma görülmektedir (31).

Bir çalışmada BPD'li bebeklerin beslenmesinde A vitamini, serbest yağ asitleri ve E vitamini gibi inozitolünde (sümfaktan sentez ve salınımında gerekli), özel beslenme diyetinde olması gerektiği vurgulanmıştır (58).

#### **2.1.5.4. Diüretikler**

Furosemid, plazma onkotik basıncı ve lenf dolaşımını artırarak doku arası ödemi ve akciğer damar direncini azaltmaktadır (59). Çalışmalarda günlük ya da gün aşırı damariçi ya da inhaler furosemid tedavisinin BPD'li çocuklarda klinik düzelmede olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (60,61). Furosemidin sıvı kaybı ve buna bağlı alkaloz, hiponatremi, hipokalemi, hiperkalsiüriye bağlı nefroklasinozis, kolelityazis, osteopeni ve ototoksosite gibi yan etkileri vardır. Tedaviye potasyum klorür eklenmelidir (2).

Tiyazid grubu diüretikler elektrolitlerin böbrek tübüllerinden atılımına furosemitten az etki etmektedir. Spiranolakton aldosteron inhibitörü olan aldakton ile birlikte kullanılmalıdır (2). Bazı çalışmalarda tiyazid diüretikleri ve spiranolakton tedavisinin orta derece BPD tanısı olan bazı bebeklerde idrar çıkışını artırdığı ve akciğer işlevine olumlu etki ettiği, ancak bazı bebeklerde de gaz alışverişine ve akciğer işlevine etki etmediği gösterilmiştir (62-64).

Diüretik tedavisinin kısa dönemde erkendoğan bebeklerde akciğer işlevine yararlı olduğu gösterildiği halde uzun dönemde ventilatör tedavisi, hastanede yatış süresi ve klinik düzelmeye etkisi olmadığı gösterilmiştir (2).

#### **2.1.5.5. Bronkodilatatör**

BPD'de havayolu direncinde artma, bronkospzm, peribronşiyal düz kaslarda hipertrofi olduğundan bronkodilatatörler kullanılabilir. İnhaler  $\beta$  agonist ilaçlardan en sık olarak albuterol kullanılır. Albuterol bronşiyal düz kas gevşemesi ile pulmoner dirençte akut iyileşme ve akciğer kompliyansında düzelmeye sağlamaktadır (65). Atropin asetilkolinin yarışmalı inhibitörüdür. Atropin akciğerde mukus salgılanmasını azaltmakta mukusun geniş havayollarına iletimini sağlamakta ve bronşiyal düz kası gevşetmektedir (2).

İpratropiyum, albuterol benzeri etki ile BPD'li bebeklerde akciğer işlevinde iyileşme sağlamaktadır (66). Metilksantinler erkendoğan bebeklerde solunumsal uyarımı artırmakta ve apne sayısını azaltmaktadır. Teofilin doğrudan bronkodilatatör etki ile pulmoner direnci azaltmakta ve akciğer kompliyansını artırmaktadır (67).

Teofilin ve diüretik birlikte kullanılırsa sinerjik etki görülmektedir (62). Kafein geniş tedavi indeksi ve düşük yan etkileri ile teofilinden daha kullanışlı bir ilaçtır.

#### **2.1.5.6. Kortikosteroidler**

BPD'li bebeklerde deksametazon tedavisi enflamatuvar süreci engelleyerek akciğer işlevinde düzelme sağlamaktadır. Klinik çalışmalar BPD'li bebeklerde steroid tedavisinin, akciğer işlevinde akut düzelmeyi ve gaz alışverişi ile birlikte trakeal salgıda enflamasyonu azaltarak iyileşmeyi sağladığını göstermiştir (68-70). Steroid tedavisi sürfaktan yapımı, adrenarjik aktivite, antioksidan üretimi, hücre ve lizozomal membran stabilizasyonu, granülosit agregasyon inhibisyonu, akciğer mikrodolaşımı, prostaglandin inhibisyonu ve sitokin aracılı enflamasyon inhibisyonunu uyararak etki etmektedir (71).

Onland ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek birikimsel (kümülatif) deksametazon dozunun BPD riskini azalttığı ama nörogelişimsel kalıcı sorun (sekel) riskini artırdığı görülmüştür (72). Bir çalışmada erken düşük doz hidrokortizon tedavisi alan bebeklerde BPD gelişiminin azaldığı ve yaşam süresinin uzadığı bildirilmiştir (73). Başka bir çalışmada hidrokortizon kullanımının BPD'yi engellemede etkili olmadığı vurgulanmıştır (74). Yaşamın ilk haftasından sonraki deksametazon kullanımı yenidoğan döneminde ölüm sıklığını azaltmakta ama büyük bebeklerde ölüm sıklığına etkisi olmamaktadır (75). Başka bir çalışmada da inhale flutikazon tedavisinin BPD'li bebeklerde oksijen gereksinimini azaltmadığı görülmüştür (76).

Steroid tedavisi yan etkilerinden ötürü mümkün olduğu kadar kısıtlı olmalıdır. Yan etkiler arasında sistemik hipertansiyon, hiperglisemi, kalp hipertrofisi, gelişme geriliği, sepsis, bağırsak kanaması yer almaktadır (77,78).

#### **2.1.5.7. Fizik tedavi**

Fizik tedavi ciddi motor kayıp oluşmaması açısından oldukça önemlidir (2). Bebekler beslenirken solunum, emme, yutkunma koordinasyonu zor olmaktadır.

Bebeklere en uygun pozisyon sağlanarak beslenmelidir. Konuşma tedavisi bebeklerin gelişimine yardımcı olacaktır (79).

## **2.1.6 Artsorunlar**

### **2.1.6.1. Ölüm**

Sürfaktan tedavisi ile ilgili çalışmalarda BPD gelişen bebeklerde yaşam süresinin anlamlı olarak uzadığı görülmüştür. Finlandiya'dan bir çalışmada 1.000 gramın altında 211 bebekten %39'u BPD tanısı almış, 1'i BPD ilişkili nedenlerle kaybedilmiştir (80).

Bir çalışmada BPD ile ilgili ölümün en önemli nedenleri arasında ciddi solunum yetmezliği, düşük doğum ağırlığı ve erkek cinsiyet olduğu belirlenmiştir (81).

### **2.1.6.2. Kalp-akciğer işlevleri**

Çalışmalarda BPD tanılı hastalarda havayolu direnci ve reaktivitesinin arttığı, akciğer kompliyansının azaldığı, ventilasyon-perfüzyon oranının azaldığı, kan gazı anormalliklerinin birçok yıl devam ettiği gösterilmiştir (82,83).

Blayney BPD olan 7 ve 10 yaş arası çocuklarda akciğer gelişimi normal olduğu halde rezidüel hacimin arttığını ve zorlu ekspiratuvar hacim ile akım oranının azaldığını göstermiştir, bu çocukların %50'sinde havayolu hiperaktivitesini düşündüren hışıltı öyküsü vardır (84).

Baraldi ve arkadaşları akciğer fonksiyonu ile ilgili testlerin 2 yaşın üzerinde düzeldiğini ama havayolu işlev bozukluğunun o yaştan sonra kalıcı olduğunu belirlemiştir (85).

### **2.1.6.3. Enfeksiyon**

RSV, BPD'li hastalarda yeniden hastaneye yatış ve mekanik ventilasyon gereksiniminin nedenleri arasında en önemli etkidir. Bebekler akciğer hasarı ve savunma yetersizliğinden dolayı RSV enfeksiyonuna duyarlıdır (86,87). Aylık kas içine monoklonal antikor (palivizumab) uygulaması RSV enfeksiyonunun ağırlık ve sıklığında azalma sağlamıştır (88). Rinovirüs ve influenza gibi diğer virüsler, RSV kadar olmasa da BPD li hastalarda ciddi havayolu enfeksiyonu etkeni olabilir (89).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada BPD tanısı alan ve hastaneye yeniden yatan bebeklerin büyük çoğunluğunda nedenin alt solunum yollu enfeksiyonu olduğu görülmüştür (90).

### **2.1.6.4. Büyüme ve nörolojik gelişim**

BPD'li çocukların metabolik ve kalori gereksinimi çoktur, bu nedenle çocukluk döneminde büyüme yavaşlar (91-93). Birçok çalışmada BPD tanısı olan bebeklerin çocukluk döneminde, boya göre ağırlıklarının daha geri olduğu bebelere oranla büyümelerinin daha geri kaldığı görülmüştür (94).

Johnson ve arkadaşlarının çalışmasında BPD hastalarında taburculuk sonrası büyüme geriliği %30 ile %67 oranında, Lifschitz ve arkadaşlarının çalışmasında nörogelişimsel gerilik %68 oranında bulunmuştur (95). Bir çalışmada hafif ve orta derece BPD tanılı bebeklerle ağır BPD tanılı bebekler karşılaştırıldığında, ağır BPD tanısı olan bebeklerde mental durum, konuşma düzeyi ve algısal düzeyin daha geri olduğu görülmüştür (96).

### **2.1.7 Koruma yöntemleri**

Riskli gebelerde anneye steroid uygulaması BPD oluşumunu ve ciddiyetini önemli oranda azaltmaktadır (97). Erken nazal devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulaması entübasyon olasılığını azaltmakta ve başarılı ekstübasyon olasılığını artırmaktadır (52).

BPD riskini artırdığı için erkendoğan bebeklerde ventilatör tedavisinde hipokarbi ve hiperventilasyondan kaçınılmalıdır (50).

Hayvan modellerinde oksijen etkilerinin, akciğer hasarı için mekanik ventilasyonun etkilerinden daha çok sorumlu olduğu görülmüştür, bu nedenle ortalama havayolu basıncı atelektazi oluşumunu engelleyecek şekilde ayarlanmalı ve oksijen konsantrasyonu dikkatli izlenmelidir, solunan havanın sıcaklığı 36,5-37,5 derece arasında olmalı ve nemlendirilmelidir. Ekstübasyon öncesi metilksantin kullanmak başarılı bir ekstübasyon için uygun görülmüştür (51,52).

DeneySEL veriler inhale nitrik oksit (INO) tedavisinin birçok hayvan çalışmasında akciğeri koruyucu olduğunu göstermiştir (98).

Donald ve arkadaşlarının bir çalışmasında doğum sonrası östradiol kullanımının nitrit oksiti (NO) artırarak akciğer gelişimine olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir (99). Bir çalışmada taburculuk sonrası 1 yıl süre ile INO kullanan hastalarla kullanmayanlar arasında hastaneye yeniden yatış arasında anlamlı fark bulunamamıştır (100). Allopurinol ile yapılan bir çalışmada 7 gün boyunca 20 mg/ml enteral allopurinol kullanımının BPD görülme sıklığını azaltmadığı görülmüştür (101). Başka bir çalışmada yaşamın ilk 5 gününde tedaviye 80 mg/kg inozitol eklemenin BPD'li bebeklerde yaşam süresini %55 ile %71 arasında uzattığı gösterilmiştir (102).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma grubu**

Bu çalışma 1 Ocak-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Araştırma ve Uygulama Hastanesi yenidoğan yoğun bakım biriminde izlenen 37 gebelik haftasından küçük olan 276 erkendoğan bebekte gerçekleştirildi. Çalışma geriye dönük nitelikte, bebeklerin dosyaları ve çıkış özetleri incelenerek yürütülmüş bir tez çalışmasıdır.

#### **3.2. Çalışma grubunun değerlendirilmesi**

Gebelik yaşı 37 haftanın altında olan 276 bebeğin dosya ve çıkış özetleri çeşitli etmenler yönünden değerlendirildi. Bu etmenlerin BPD ile ilişkisi araştırıldı.

##### **3.2.1. Anneye ait özellikler yönünden değerlendirme**

Bebeğin annesinin yaşı, sigara kullanıp kullanmadığı, diyabet tanısı alıp almadığı, preeklampsi ve hipertansiyonu olup olmadığı araştırıldı.

##### **3.2.2. Bebeğe ait özellikler yönünden değerlendirme**

Bebeğin cinsiyeti, intrauterin gelişimi (SGA, AGA, LGA), doğum ağırlığı değerlendirildi.

##### **3.2.3. Doğum öncesi dönemle ilgili değerlendirme**

Gebeliğin üremeye yardımcı yöntem sonucu ( IVF ya da ilaç ile indüksiyon) olup olmadığı, çoğul gebelik, erken membran rüptürü ve doğum öncesi steroid kullanımı değerlendirildi.

### **3.2.4. Doğum dönemiyle ilgili değerlendirme**

- Doğum yeri (hastanede ya da evde),
- Doğum şekli (sezaryen ya da normal yolla doğum),
- Gebelik yaşı (son adet tarihi, ultrasonografi ve Ballard'a göre),
- 1 ve 5. dakika APGAR puanı bilgileri toplandı.

### **3.2.5. Doğum sonrası bakım ile ilgili değerlendirme**

#### **3.2.5.1. Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisine ait özellikler**

Mekanik ventilasyon tedavisine başlangıç yaşı, bebeğin entübe kaldığı toplam gün sayısı, nazal ventilasyon tedavisi başlangıç yaşı, nazal ventile edildiği toplam gün sayısı, oksijen kullanımı başlangıç yaşı, oksijen aldığı toplam gün sayısı değerlendirildi.

#### **3.2.5.2. Enfeksiyon ile ilgili değerlendirme**

- Sepsis (klinik sepsis ya da kültür pozitif sepsis)
- Nekrotizan enterokolit (NEK); (klinikte NEK tanısı almış olmak)
- Pnömoni (klinik ya da radyolojik olarak) tanıları olup olmadığı
- C-Reaktif protein değerleri (doğumdan sonraki ilk değer ve en yüksek değer) değerlendirildi.

#### **3.2.5.3. İlaç tedavisi ile ilgili değerlendirme**

- Sistemik steroid tedavisinin başlandığı gün ve tedavi aldığı toplam gün sayısı
- İnhaler steroid tedavisinin başlandığı gün ve tedavi aldığı toplam gün Sayısı incelendi.

#### **3.2.5.4. Beslenme ile ilgili değerlendirme**

- Anne sütü başlandığında bebeğin yaşı
- Mama başlandığında bebeğin yaşı
- Total parenteral nütrisyon (TPN) başlandığında bebeğin yaşı
- TPN aldığı toplam gün sayısı belirlendi.

#### **3.2.5.5 Klinik değerlendirmede ek sorunlar açısından**

Eşlik eden hastalık olarak patent duktus arteriyozus (PDA), erkendoğan retinopatisi, intraventriküler kanama (İVK), RDS olup olmadığı, ayrıca ölüm oranı ve taburcu olduğu yaş (gün) belirlendi.

#### **3.2.6. BPD ile ilgili değerlendirmede**

Bütün bebekler yeni BPD tanımı temelinde yeniden değerlendirildi; BPD tanısı olan hastalar hafif, orta ve ağır BPD olarak sınıflandırıldı. Yukarıdaki değerlendirmelerin BPD ile ilişkisi araştırıldı.

### **3.3. İstatistiksel analiz**

Veriler SPSS 13.0 (*Statistical Package for Social Sciences Statistical Software*) programına kaydedildi. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için *Mann-Whitney U* testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmak için *ki-kare* ve *Fisher's exact* testleri kullanıldı (p değeri<0,05 anlamlı kabul edildi).

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı tarafından yenidoğan yoğun bakım biriminde izlem ve tedavisi yapılan, gebelik yaşı 37 haftadan küçük olan erkendoğan bebeklerin genel ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

Değerlendirmeye alınan 276 erkendoğan bebeğin dosya incelemesinde 28 bebeğin BPD tanısı aldığı saptanmıştır. Ancak bu bebeklerden 3'ü yeni BPD tanımına uymadığından çalışmamızda BPD'li bebek sayısı 25 olarak (%9,1) alınmıştır.

Çalışmaya aldığımız 276 erkendoğan bebeğin 130'u (%47,1) kız, 146'sı (%52,9) erkekti. Ortalama gebelik yaşı 32,9 (22,5-36,6) hafta, ortalama doğum ağırlığı 1.940 (600-4200) gramdı.

### 4.1. Anneye ait özellikler ve BPD ilişkisi

Çalışmamızda annede hipertansiyon, diyabet, preeklampsi varlığı, annenin sigara kullanımı ve yaş ortalaması etmenleri ile BPD ilişkisi araştırıldı. BPD tanısı olan ve olmayan gruplar arasında bu etmenlerin hiçbiri için anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

**Tablo 2.** Anneye ait özellikler ve BPD birlikteliği.

Anneye ait özellikler	Bebekte BPD var (n=25)	Bebekte BPD yok (n=251)	Odds ratio	Güven aralığı	p değeri
Hipertansiyon	2	16	1,239	0,21-3,2	0,678
Diyabet	1	18	0,523	0,067-4,09	1,000
Preeklampsi	4	55	0,687	0,225-2,095	0,686
Yaş ortalaması ± standart sapma (yıl)	28,4 ± 4,7	28,8 ± 5,02	-	-	0,543
Sigara kullanımı	0	6	0,906	0,871-0,942	1,000

#### 4.2. Bebeğe ait özellikler ve BPD ilişkisi

Çalışmaya alınan 276 erkendoğan bebeğin 130'u kız (% 47,1), 146'sı erkek (%52,9), BPD tanısı olan 25 bebeğinse 12'si kız (% 48), 13'ü erkekti (% 52), BPD gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Bebeklerin intrauterin gelişimi (SGA, AGA, LGA) ile BPD arasında da anlamlı ilişki bulunmadı.

Bebeklerin intrauterin gelişimine ilişkin özelliklerle BPD arasındaki ilişki Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3.** İntrauterin gelişime ait özellikler ve BPD birlikteliği.

İntrauterin özellik	Bebekte BPD var (n=25)	Bebekte BPD yok (n=251)	Odds ratio	Güven aralığı	p değeri
SGA	7	51	1,52	0,604-3,84	0,521
AGA	17	189	0,697	0,287-1,69	0,576
LGA	1	11	0,909	0,112-7,34	1,000
Ortalama ağırlık (gram)	1325,6	2001,8	-	-	<b>0,000</b>

AGA, gebelik yaşına uygun; LGA, gebelik yaşına göre büyük; SGA, gebelik yaşına göre küçük.

Çalışmamızda BPD olmayan hastaların ortalama ağırlığı 2.001,8 gram (SS±712,8), BPD olan hastaların ortalama ağırlığı 1.325,6 gram (SS±599,6) bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,000$ ).

Hastalar doğum ağırlığına göre gruplandırıldığında 500-1.000 gram arasında 26 (%9,4) bebek, 1.001-1.500 gram arasında 46 (%16,7) bebek, 1.501-2.000 arasında 77 (%27,9) bebek, 2.001 gram ve üstünde 127 (%46) bebek bulundu. Bebeklerin doğum ağırlığı ve BPD arasındaki ilişkisi Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Erkendoğan bebeklerde BPD ve doğum ağırlığının birlikteliği.

Doğum ağırlığı (gram)	Bütün bebekler (n=276)	(%)	BPD'li bebekler (n=25)	(%)
500-1.000	26	9,4	6	23,1
1.001-1.500	46	16,7	11	23,9
1.501-2.000	77	27,9	6	7,8
2.000 ve üzeri	127	46	2	1,6

Hastalarımız doğum ağırlığı ve BPD ilişkisine göre değerlendirdiğinde 500-1.000 gram arasında olan 26 hastanın 6'sında (%23,1), 1.001-1500 gram arasında olan 46 hastanın 11'inde (%23,9), 1.501-2.000 gram arasında olan 77 hastanın 6'sında (%7,8), 2.001 gram ve üzeri olan 127 hastanın 2'sinde (%1,6) BPD bulundu. Doğum ağırlığı küçüldükçe BPD gelişme riskinin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,000$ ).

#### 4.3. Doğum öncesi döneme ilişkin özellikler ile BPD ilişkisi

Çalışmamızda annede erken membran rüptürü olması, doğum öncesinde steroid kullanımı, yardımcı üreme yöntemi (IVF ya da ilaç ile indüksiyon) ve çoğul gebelik etmenleri ile BPD ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Doğum öncesi döneme ait özellikler ve BPD birlikteliği.

Doğum öncesi döneme ilişkin özellikler	BPD var (n=25)	BPD yok (n=251)	Odds ratio	Güven aralığı	p değeri
Erken membran rüptürü	6	28	2,436	0,897-6,613	0,105
Doğum öncesi steroid kullanımı	7	88	0,686	0,271-1,735	0,566
Çoğul gebelik varlığı	9	87	1,097	0,461-2,60	1,000
IVF	6	49	1,170	0,44-3,10	0,954
İlaç ile indüksiyon	0	9	0,898	0,860-0,937	0,605

IVF, yardımcı üreme yöntemi.

#### 4.4. Doğum dönemine ilişkin özellikler ile BPD ilişkisi

Bebeklerin 1 ve 5. dakika APGAR puanları ile BPD gelişme riski arasındaki ilişki Tablo 6’da verilmiştir.

Değerlendirmede doğum şekli ile BPD oluşumu arasında bir ilişki bulunamadı, ancak BPD’li olan grupta 1.dakika APGAR puanı ortalama 5,04 (SS±2,1), BPD’li olmayan grupta 7,26 (SS±2,05) bulundu; istatistiksel olarak fark anlamlı idi (p <0,000).

Yine 5.dakika APGAR puanı BPD’li olan grupta ortalama 4,13 (SS±4,3), BPD’li olmayan grupta 8,1 (SS±3,1) olarak bulundu, istatistiksel fark anlamlı idi (p <0,000)(Tablo 6).

**Tablo 6** Doğum dönemine ait özellikler ve BPD birlikteliği.

Doğum dönemine ilişkin özellikler	BPD var (n=25)	BPD yok (n=251)	p değeri
Sezaryen doğum	22	217	1,000
Normal doğum	3	34	1,000
1.dakika APGAR (puan)	5,04 ± 2,1	7,26 ± 2,05	<b>0,000</b>
5.dakika APGAR (puan)	4,13 ± 4,3	8,1 ± 3,1	<b>0,000</b>

Bebekler gebelik yaşına göre değerlendirdiğinde gebelik yaşı, ≤28 hafta olan 26 (%9,4), 28-32 hafta arasında olan 61 (%22,2) ve ≥32 hafta olan 189 (%68,4) bebek olduğu görüldü. Bebeklerin gebelik yaşı ile BPD ilişkisi tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Erkendoğan bebeklerde BPD ile gebelik haftasının birlikteliği.

Gebelik haftası	Bütün bebekler (n=276)	(%)	BPD'li bebekler (n=25)	(%)
≤ 28 hafta	26	9,4	7	26,9
28-32 hafta	61	22,2	15	24,6
≥ 32 hafta	189	68,4	3	1,6

Hastaların gebelik haftası ve BPD ilişkisi değerlendirildiğinde ≤28 gebelik haftasında olan 7 (%26,9), 28-32 gebelik haftasında olan 15 (%24,6), ≥32 hafta olan 3 (%1,6) bebekte BPD saptandı. Gebelik haftası küçüldükçe BPD gelişme riskinin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p <0,000).

Çalışmamıza göre BPD'li olmayan hastalarımızın ortalama gebelik haftası 33,3 (SS±2,9196) hafta, BPD tanısı alan hastalarımızın ortalama gebelik haftası 29,5 (SS±2,5199) hafta olarak bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p <0,00).

#### **4.5. Doğum sonrası döneme ilişkin özellikler ile BPD ilişkisi**

Doğum sonrası dönemdeki bakım ile ilgili değerlendirmede, bebeklerin 189'unda (%68) oksijen gereksinimi, 126'sında (%45) mekanik ventilasyon gereksinimi, 118'inde (%42) entübasyon gereksinimi olduğu görüldü.

##### **4.5.1 Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisine ilişkin özellikler**

Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisine ilişkin özellikler ile BPD ilişkisi Tablo 8'de verilmiştir.

**Tablo 8.** Mekanik ventilasyon tedavisi ve oksijen tedavisi ile BPD birlikteliği.

Mekanik ventilasyon ve oksijen tedavi süresi (gün±SS)	BPD var (N=25)	BPD yok (N=251)	P değeri
Entübe edildiği yaş (gün)	1,04 ± 0,2	1,11 ± 0,37	0,200
Entübe kaldığı toplam gün	26,24 ± 19,6	3,02 ± 3,57	<b>0,000</b>
Nazal PBV başlandığı yaş (gün)	12,1 ± 14	1,59 ± 1,8	<b>0,000</b>
Nazal PBV aldığı toplam gün	9,5 ± 6,7	1,6 ± 1,2	<b>0,000</b>
Oksijen başlandığı yaş (gün)	1	1,01 ± 0,11	0,580
Oksijen aldığı toplam gün	55,08 ± 18,2	1,6 ± 1,2	<b>0,000</b>

PBV, Pozitif basınçlı ventilasyon; SS, standart sapma.

#### 4.5.2. Enfeksiyona ilişkin özellikler

Enfeksiyon ile BPD gelişme riski arasındaki ilişki Tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9.** Enfeksiyon ile BPD birlikteliği.

Enfeksiyon	BPD var (n=25)	BPD yok (n=251)	Odds ratio	Güven aralığı	p değeri
NEK	20	26	<b>66,154</b>	14,60-299,73	<b>0,000</b>
Sepsis	25	48	1,52	1,28-1,75	<b>0,000</b>
Kültürlerde üreme	9	5	27,11	8,1-90,43	<b>0,000</b>
Pnömoni	15	25	13,32	5,4-32,7	<b>0,000</b>
CRP ≤ 1gr/dl ( ilk değer)	21	223	0,36	0,11-1,20	0,101
CRP ≥1 gr/dl (en yüksek değer)	5	175	0,065	0,023-0,182	<b>0,000</b>

NEK, Nekrotizan enterokolit; CRP, C-Reaktif protein.

BPD’li grupta NEK olan hasta sayısı 20 (%43,5), BPD’li olmayan grupta 26 (%56,5) bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlı (p <0,000) idi. NEK’in BPD gelişim riskini 66 kat artırdığı görüldü. Kültürlerde üreme BPD’li olan grupta 9 hastada

(%64,3), BPD'li olmayan grupta 5 (%35,7) hastada saptandı, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p \leq 0,000$ ) bulundu. Pnömoni ile BPD ilişkisi değerlendirildiğinde, BPD'li olan grupta 15 (%37,5) hasta, BPD'li olmayan grupta 25 (%62,5) hasta da pnömoni olduğu görüldü, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,000$ ) idi. CRP değerleri ile BPD ilişkisine bakıldığında gruplar arasında ilk CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ancak en yüksek CRP değerlerine bakıldığında CRP değerlerinin  $\geq 1$  gr/dl olduğu hastalarda BPD'li ve BPD'li olmayan iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark olduğu görüldü ( $p < 0,000$ ) CRP yüksek olan hastalarda BPD birlikteliği daha az saptandı..

Sepsis BPD'li olan gruptaki bütün bebeklerde, BPD'li olmayan grupta ise 48 (%65,8) hastada vardı, gruplar arasındaki fark anlamlı ( $p < 0,000$ ) bulundu.

#### **4.5.3. İlaç tedavisine ilişkin özellikler**

BPD tanısı konulan bebekler arasında 1 hastaya sistemik steroid, 21 hastaya (%7) inhaler steroid tedavisi uygulandığı görüldü. BPD'li ve BPD'siz bebek grupları inhaler steroid kullanımı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,006$ ) bulundu.

#### **4.5.4. Beslenmeye ilişkin özellikler**

Beslenme ile ilgili değerlendirmede bebeklerin beslenme zamanı ile BPD ilişkisi Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Beslenme zamanları ve BPD birlikteliği.

Beslenme zamanı (gün) (ortalama±standart sapma)	BPD var (n=25)	BPD yok (n=251)	P değeri
Anne sütü başlandığı yaş (gün)	2,92 ± 3,08	1,38 ± 0,78	<b>0,000</b>
Mama başlandığı yaş (gün)	2,88 ± 3,1	1,31 ± 0,764	<b>0,000</b>
TPN başlandığı yaş (gün)	1	1,03 ± 0,176	0,368
Toplam TPN aldığı gün sayısı	49,5 ± 22,9	10,62 ± 9,7	<b>0,000</b>

TPN, total parenteral nutrisyon

Hastalarımızın anne sütüne başlanma yaşı (gün) BPD’li bebeklerde ortalama 2,92 (SS±3,08) gün, BPD’li olmayan bebeklerde ortalama 1,38 (SS±0,78) gün, mama başlanma yaşı BPD’li bebeklerde ortalama 2,88 (SS±3,1) gün, olmayanlarda ortalama 1,31 (SS±0,764) gün, hem anne sütü hem de mamanın BPD’li bebeklerde daha geç başlandığı BPD’li olmayan grup ile aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,000$ ) olduğu görüldü. BPD tanısı olan hastaların daha uzun süreli TPN aldığı 49,5 (SS±22,9) gün ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,000$ ).

#### **4.5.5. Eşlik eden hastalık değerlendirmesinde**

BPD gelişimi için risk etmeni olan ve BPD sonrası artsorun olduğu düşünülen klinik durumlar Tablo 11’de verilmiştir.

**Tablo 11.** BPD ile ilgili risk etmenleri ve artsorunlar.

Klinik özellik	BPD var (n=25)	BPD yok (n=251)	Odds ratio	Güven aralığı	P değeri
PDA	21	36	<b>57,750</b>	12,97-257,07	<b>0,000</b>
İVK	16	62	4,98	2,097-11,86	<b>0,000</b>
RDS	25	69	1,36	1,2-1,5	<b>0,000</b>
Erkendoğan retinopatisi	23	18	<b>139,9</b>	30,5-641	<b>0,000</b>

PDA, patent duktus arteriyoz açıklığı; İVK, intraventricüler kanama; RDS, respiratuvar distres sendromu.

PDA birlikteliği BPD’li grupta 21 (%36,8), BPD olmayan grupta 36 (%63,2), olarak bulundu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve PDA’nın BPD riskini 57 kat artırdığı görüldü ( $p < 0,000$ ). BPD olan ve olmayan grup arasında İVK ile BPD ilişkisi değerlendirildiğinde BPD’li grupta 16 (%20,5) bebek, BPD olmayan grupta 62 (%79,5) bebek olduğu görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,000$ ) idi. BPD’li olan gruptaki bütün bebeklerde RDS olduğu görüldü, BPD’li olmayan grupta ise RDS 69 (%73,4) hastada bulundu, istatistiksel olarak fark anlamlı ( $p < 0,000$ ) idi.

Ayrıca BPD olan hastalarda erkendoğan retinopatisi gelişme riski 139 kat artmakta ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ( $p < 0,000$ ). Erkendoğan bebekler ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12.** Erkendoğan bebeklerde gebelik haftası ve ölüm birlikteliğinin değerlendirilmesi.

Gebelik haftası	Bütün bebekler (n=276)	(%)	Ölüm (n=28)	(%)
≤ 28 hafta	26	9,4	16	61,5
28-32 hafta	61	22,2	6	9,8
≥ 32 hafta	189	68,4	6	3,2

Hastalarımızın gebelik haftası ile ölüm ilişkisini değerlendirdiğimizde gebelik haftası küçüldükçe ölüm oranının arttığı ve farkın istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,000$ ) olduğu görüldü. Gebelik haftası  $\leq 28$  hafta olan bebeklerin yarısından fazlasının öldüğü saptandı.

Erkendoğan bebeklerin doğum ağırlığı ve ölüm arasındaki ilişki Tablo 13’de verilmiştir.

**Tablo 13.** Erkendoğan bebeklerde doğum ağırlığı ve ölüm birlikteliğinin değerlendirilmesi.

Doğum ağırlığı (gram)	Bütün bebekler (n=276)	(%)	Ölüm (n=28)	(%)
500-1.000 gram	26	9,4	16	61,5
1.001-1.500 gram	46	16,7	4	8,7
1.501-2.000 gram	77	27,9	5	6,5
2000 gram ve üstü	127	46	3	2,4

Hastalarımızın doğum kilosu ile ölüm oranlarındaki ilişkisine göre değerlendirdiğimizde doğum ağırlığı 500-1.000 gram arasında olan bebeklerde ölüm oranı %61,5 (16), 1.001-1.500 gram arasında olan bebeklerde %8,7 (4), 1.501-2.000 gram arasında olan bebeklerde %6,5 (5) ve 2.000 gram ve üzerinde olan bebeklerde ise %2,4 (3), olduğu görüldü, buna göre doğum ağırlığı azaldıkça ölüm oranının arttığı belirlendi ve istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,000$ ) bulundu.

Hastaların hastanede yatmış olduğu gün sayısına bakıldığında BPD olan grubun ortalama 66,24 (SS±18,9) gün, BPD olmayan grubun ortalama 11,93 (SS±11,9) gün hastanede kaldığı saptandı, BPD olan grubun daha uzun süre hastanede yattığı ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,000$ ).

#### **4.6. BPD ile ilgili değerlendirmede**

Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yenidoğan yoğun bakım biriminde 2010 yılı içinde 276 erkendoğan bebekte BPD görölme sıklığı %9,1 olarak tespit edildi. Bu hastaların 6'sı (%24) orta derece BPD, 19'u (%76) ağır derece BPD tanısı aldı.

## TARTIŞMA

Yenidoğan bilim dalındaki modern ve güncel uygulamaların etkisiyle ÇDDA bebeklerin yaşama oranı artmıştır. Çok küçük bebeklerdeki yaşama oranının artmasıyla BPD görülme oranı da artmıştır. Çalışmalarda sürfaktan tedavisinin RDS’de ölüm oranını azalttığı, ancak BPD riskini etkilemediği gösterilmiştir (1). BPD’nin ilk tanımlandığı 1967 yılından bu yana kullanılan ventilatör yöntemleri, kafein, steroid tedavileri gibi bazı uygulamaların sonucunda hastalığın epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, kliniği, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiştir. Bu değişim BPD’nin adlandırma ve tanımlamasına da yansımıştır. Yenidoğan bakımındaki tüm gelişmelere karşın, BPD günümüzde halen erkendoğan bebeklerde en sık görülen uzun dönem artusorundur (1). Araştırmamızda incelediğimiz 276 erkendoğan bebeğin 28’inin dosyasında BPD tanısı vardı; bu bebeklerden 3’ü taburcu olana kadar 28 günden daha kısa süreli oksijen tedavisi almıştı. Bu nedenle, bu bebekler yeni BPD tanısına uymadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

*National Institute of Child Health and Human Development*’ın (NICHD) 1.500 gr aının altındaki erkendoğanlarla ilgili çalışmasında, 1997-2002 yılları arasında BPD sıklığı ortalama %23, <750 gr %57, 751-1.000 gr arasında %32, 1.000-1.250 gr arasında %14, 1.250-1.500 gr arasında %6 olarak rapor edilmiştir (103). *Vermont Oxford Network*’un (VON) 2006 yılında yayınlanan çalışmasında da ÇDDA (< 1.500 gr) bebeklerde 2001 yılında %36,6 olan BPD sıklığının 2003 yılında %26,8’e gerilediği bildirilmiştir (104).

Güney Amerika’da 16 merkezin katıldığı bir çalışmada BPD görülme sıklığının %8,6-%44,6 aralığında, ortalama %24,4 olduğu bildirilmiştir (8). Gicelle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 32 gebelik haftasının altında olan 124 bebekten 33’ünün (%26,6) BPD tanısı aldığı belirlenmiştir (10).

BPD görülme sıklığı, birimler arasında %4’ten %40’a kadar değişen oranlarda bildirilmiştir. Aynı farklılık uluslararası çalışmalarda da görülmektedir. 2003 yılında 10 Avrupa bölgesinde yapılan bir çalışmada 24-31 gebelik haftasında doğan 494.463

bebekte BPD görülme sıklığı %10,5 ile %21 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1).

Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2003-Aralık 2004 yıllarında ÇDDA 663 bebeğin 42'sine (%6,3) BPD tanısı konulmuştur (105). Aynı merkezde yapılan başka bir çalışmada ÇDDA erkendoğan bebeklerde 2006 yılında BPD sıklığı %13, 2007 yılında %18,7 ve 2008 yılında %25,5 olarak bulunmuş, 3 yıllık ortalama %18,7 olarak bildirilmiştir (106). BPD oranı aynı birimde yıllara göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kasım 1997-Ocak 2000 tarihleri arasında 101 yenidoğan (35 miyadında doğan, 66 erkendoğan) bebek arasında BPD oranı %13 olarak bildirilmiştir (107).

Ülkemizde BPD sıklığı ve risk etmenleri ile ilgili yapılan çalışmalardan Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında erkendoğanlarda BPD sıklığı, gebelik haftası 28 haftadan küçük bebeklerde %37, 28-32 arasında olanlarda %39, 32 haftadan büyüklerde %24 olarak bulunmuş, aynı çalışmada BPD sıklığı 1.000 gramın altındaki bebeklerde %42, 1.000-1.500 gram arasında olan bebeklere %40, 1.500 gram üzerinde olan bebelerde %18 olarak saptanmıştır (3).

Çalışmamızda 2010 yılında içinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yenidoğan yoğun bakım biriminde yatan erkendoğan bebeklerde BPD görülme sıklığı %9,1 olarak bulundu.

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme riski artmaktadır (7). Doğum ağırlığına göre bakıldığında ÇDDA olan 72 hastanın 17'sinde (%23,6), 1.501-2.000 gram arasındaki 77 (%7,8), 2.001 gram ve üstü 127 hastanın (%1,6), gebelik haftasına göre baktıldığında ise  $\leq 28$  gebelik haftasında (%26,9), 28-32 gebelik haftasında (%24,6),  $\geq 32$  gebelik haftasında (%1,6) oranında BPD'li bebek belirlendi. Birimimizde ÇDDA olan bebeklerde BPD görülme sıklığı yurtdışı ve yurtiçi birçok yayın ve VON (2006) çalışması ile uyumlu bulundu (3,103-108).

Çalışmamızda BPD'li olmayan bebeklerin ortalama ağırlığı 2001,8 gram ( $SS \pm 712,8$ ), BPD'li olan hastaların ortalama ağırlığı 1325,6 gram ( $SS \pm 599,6$ ) bulundu; fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,00$ ) idi. Gebelik haftasına göre değerlendirildiğindeyse BPD'li hasta grubunda ortalama gebelik haftası 29,5

(SS±2,5199), BPD gelişmeyen grubunda ise ortalama gebelik haftası 33,3 (SS±2,9196) hafta olarak bulundu fark istatistiksel olarak anlamlı (p< 0,00) idi.

Bazı yayınlarda erkek cinsiyet BPD gelişiminde risk etmeni olarak bildirilmiştir. (2,8,103,105). Çalışmamızda hastaların 130'u kız (%47,1), 146'sı erkek (%52,9) idi, BPD oranı kızlarda %9,2 erkeklerde %8,9 olarak bulundu; cinsiyet ile BPD arasında bir ilişki saptanmadı.

Intrauterin gelişme geriliğine bakıldığında araştırmamızda değerlendirilen 276 bebekten 58'i (%21,1) SGA'lıydı; bu bebeklerin 7'si BPD tanısı aldı. Çalışmamızda da, literatürdekine benzer olarak intrauterin gelişme geriliği ile BPD arasında ilişki bulunmadı (104,108).

Yeni BPD etiyopatogenezinde doğum öncesi ve sonrası enflamasyon ve enfeksiyonun önemi vurgulanmaktadır. Koriyoamniyonit veya EMR'nin, erkendoğan bebeklerde intrauterin sitokin yanıtına neden olarak akciğer hasarına yol açtığı bildirilmiştir (105). Çalışmamızda EMR 34 annede bulundu; 6 EMR'li anne bebeği (%17,6) BPD tanısı aldı.

BPD gelişiminde doğum öncesi etmenler olarak, anneye doğum öncesinde steroid uygulanmaması, düşük APGAR puanı ve doğum öncesi asfiksinin olduğu bilinmekteydi.

Günümüzde erken doğum eyleminde doğum öncesi steroid uygulaması yüksek oranda yer almaktadır. NICHD çalışmasında doğum öncesi steroid uygulaması %71, NEOCOSUR çalışmasında %75, VON çalışmasında 2001'de %69,1 2003'te %69,9 olarak bildirilmiştir (8,104,108). Çalışmamızdaki bütün bebekler hastanede doğmuştu (261 bebek hastanemizde, 15 bebek başka hastanede) çalışmamızda doğum öncesinde steroid uygulaması 35 gebelik haftası öncesinde doğan bebek grubunda %75 oranında bulundu. Doğum öncesi steroid uygulamasının BPD gelişimi üzerine etkisi araştırıldığında, BPD tanısı alan grupta doğum öncesi steroid uygulanan 7 bebek (%28), BPD'li olmayan grupta 88 (%65) bebek olduğu belirlendi ve doğum öncesinde steroid uygulamasının BPD gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda 1. dakika APGAR puanları, BPD'li olan grupta ortalama 5,04 (SS±2,1) puan, olmayan grupta ortalama 7,26 (SS±2,05) puan, 5.dakika APGAR

puanları BPD'li olan grupta ortalama 4,13 (SS±4,3) puan, BPD olmayan grupta ise ortalama 8,1 (SS±3,1) puan olarak bulundu, ayrı ayrı 1 ve 5. dakika APGAR değerlendirmeleri ile BPD gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,000). NEOCOSUR grup çalışmasında da, çalışmamızda olduğu gibi 1 ve 5.dakika APGAR puanları BPD'li olan grupta anlamlı şekilde düşük (p <0,000) olarak bildirilmişti (108).

Mekanik ventilasyon tedavi süresi, oksijen kullanılan toplam süre, hastanede kalınan süre, çalışmamızda da BPD olan grupta daha uzundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,000). BPD tanısı alan grupta toplam oksijen alma süresi ortalama 55 günken diğer grupta ortalama 1,6 gün bulundu.

NEK'in enflamasyon ve sitokin yanıtıyla BPD gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. BPD tanısı alan hastalarda NEK sıklığı NICHD çalışmasında %7-%14 arasında, VON 2001 çalışmasında %6,3, 2003 çalışmasında %7, 2005 çalışmasında ise hafif BPD'de %7,5, orta BPD'de %7,6, ağır BPD'de %13,5 olarak belirlenmiştir (104,108). Çalışmamızda BPD olan grupta 3 (%12) NEK şüphesi olan, 20 (%80) NEK tanısı olan hasta, BPD olmayan grupta 38 (% 5,1) NEK şüphesi olan, 26 (%10,3) NEK tanısı olan hasta bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,000). NEK'in BPD oluşumunda riski artırdığı görüldü. Bu sonuçla çalışmalarda NEK oranının çok farklı olmasının, NEK evrelemesi ve bebek gruplarının farklı olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Doğum sonrasındaki enfeksiyonlarda BPD gelişiminde rol oynar. Akciğerde enflamasyonu, oksijen radikalleri, basınç travması ve akyuvar artışı tetiklemektedir. Bazı klinik çalışmalar BPD oluşumu ile genellikle *Staphylococcus epidermidis*'in etken olduğu geç başlangıçlı sepsis arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (25,26). NICHD çalışmasında geç başlangıçlı sepsis sıklığı 501-750 gram arasında olan bebeklerde %48 iken 1.251-1.500 gram arasında olan bebeklerde %7 oranında saptanmıştır (108). Çalışmamızdaki 73 bebek klinik sepsis tanısı almıştı (%26,7). BPD tanısı olan bütün bebeklerde, BPD olmayan grupta ise 48 bebekte (%19) klinik sepsis tanısı vardı; fark istatistiksel olarak anlamlı (p <0,000) bulundu. Bebeğin klinik olarak sepsisi tanısı almasının BPD gelişim riskini 1,5 kat artırdığı, ancak bu bebekler

kültürde üremesi olan kanıtlanmış sepsis olarak ayrıldığında BPD gelişimi riskinin 27 kat arttığı saptandı.

Çalışmamızdaki hastalar pnömoni ile BPD gelişimi ilişkisi açısından değerlendirildiğinde BPD olan grupta 15 (%60), olmayan grupta 25 (%9,96) hastada pnömoni saptandı; fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,000$ ). BPD gelişme riskindeki artış sepsiste 1,52, pnömoni tanılı bebeklerde 13,2 kat olarak bulundu.

Solunum iş yükünü artırması nedeniyle PDA, BPD gelişimine zemin hazırlar (1). NICHD çalışmasında PDA sıklığı 501-1.500 gram arasında olan bebeklerde %30 bulunmuştur (108). Literatürde bu grup bebeklerde PDA oranı %15-%30 arasında bildirilmiştir (105). Çalışmamızda PDA tanılı 57 (%22,2) bebek vardı. BPD ile PDA birlikteliği değerlendirildiğinde, BPD tanısı olan 25 bebeğin 21'inde (%84), PDA saptandı gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,000$ ). PDA'nın BPD gelişim riskini 57,7 kat artırdığı görüldü. Çalışmamızda PDA ve NEK, BPD gelişimini en yüksek oranda etkileyen risk etmenleri olarak dikkati çekmektedir.

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İVK %20 olarak bulunmuştur. Doğum öncesi steroid ve doğum sonrası sürfaktan kullanımının İVK'yı azalttığı bildirilmiştir (1). VON çalışmasında kanama sıklığı 2001'de %11,3, 2003'te %9,6 olarak bulunmuştu (104). NICHD çalışmasında I. evre kanama sıklığı %14, II.evre kanama sıklığı %6, . III. evre kanama sıklığı %6, IV. evre kanama sıklığı %5 olarak belirtilmiştir (108). Çalışmamızda 78 bebekte (%29,9) İVK, BPD olan grupta 16 (%64), BPD olmayan grupta 62 (%24) bebekte İVK vardı, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,000$ ). Çalışmamızda İVK'nın BPD gelişimini 4,9 kat artırdığını göstermiştir.

Sürfaktan kullanımı ağır RDS gelişimini ve buna bağlı olarak ciddi oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltır. Sürfaktan kullanımı daha küçük bebeklerde ölüm hızını azaltsa da bu bebekler gebelik haftasına göre küçük oldukları için BPD gelişimi açısından yüksek risk altındadır (102). NICHD çalışmasında sürfaktan kullanımı 501-750 gram olan bebeklerde %70, 1.251-1.500 gram olan bebeklerde %28, RDS görülme oranları 501-750 gram olan bebeklerde %78, 1.251-1.500 gram olan bebeklerde %26 olarak bulunmuştur (108). Çalışmamızdaki bebeklerde RDS oranı (%34,6) olarak saptandı. BPD olan grupta 25 (%100) bebeğe RDS tanısı

konmuştu, BPD olmayan grupta ise 69 RDS (%27) bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p \leq 0,000$ ).

NICHD çalışmasında, ÇDDA erkendoğan bebeklerin ölüm hızı gebelik haftasına göre incelendiğinde 22 haftalık bebeklerde %79, 23 haftalık bebeklerde %75-%80, 30 haftanın üzerinde olan bebeklerdeyse ölüm oranı hızla azalmakta %5-%10 olarak bulunmuştur(108).

Çalışmamızda  $\leq 28$  gebelik haftasında olan 26 hastanın 16'sı (%61,5), 28-32 gebelik haftasında olan 61 hastanın 6'sı (%9,8),  $\geq 32$  ve üzeri gebelik haftasında olan 189 hastanın 6'sı (%3,2) ölmüştü. Ölüm oranlarına bakıldığında BPD olan ve olmayan gruplar arasında gebelik haftası açısından fark saptanmadı. Ölen hastaların büyük çoğunluğu yaşamın 28. gününden önce öldüğü için bu hastalara BPD tanısı konulamamıştı. Çalışmamızda ölüm ile BPD arasında bu nedenle ilişki gösterilemediği düşünülebilir.

Araştırmamızda beslenme ile BPD ilişkisine bakıldığında anne sütü ya da mama ile beslenmeye başlama zamanının geç olması ve TPN kullanılan gün sayısının artmasının BPD gelişme riskini artırdığı ve farkın istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,000$ ) olduğu saptandı.

Çalışmamızda BPD'nin retinopati ile yüksek düzeyde birlikteliği olduğu bebeklerde, bebeklerde retinopatinin BPD ile birlikte olma riskinin 140 kat fazla olduğu görüldü.

Sonuçta, çalışmamızda birer risk etmenleri olarak düşük gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, uzun süreli oksijen tedavisi, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi, RDS, PDA, NEK, sepsis, pnömoni 1 ve 5. dakika APGAR puanı, İVK, beslenme zamanı ve şeklinin BPD gelişim riskini istatistiksel olarak artırdığı gösterildi. Bu etmenler BPD gelişimdeki olasılık oranına (OR) göre sıralandığında NEK 66, PDA 57, kanıtlanmış sepsis 27,1 pnömoni 13,32, İVK 4,98, entübasyon süresi 3,3, klinik sepsis 1,52, katlık BPD gelişim riski artışına yol açan etmenler şeklinde sıralandı.

Çalışmamız BPD sıklığını, gelişimi ile ilgili risk etmenlerini, hastalığın derecesini belirlemek tedavi protokollerini irdelemek ve sonuçlarını görmek için uzun yıllara yayılmış çok merkezli çalışmalar yapılmasının yarar ve gereğini göstermektedir.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamız hastanemizin yenidoğan yoğun bakım biriminde yatan ve BPD tanısı alan erkendoğan bebeklerde yeni BPD tanısını tekrar gözden geçirmek, birimimizdeki yeni BPD sıklığını belirlemek, ilişkili etmenleri araştırmak ve sonuçların literatür bilgileriyle uyumunu değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Sonuçlar:

1- Çalışmamızda 2010 yılında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi yenidoğan yoğun bakım biriminde erkendoğan bebeklerde BPD görülme sıklığı %9,1 olarak saptandı. ÇDDA olan 72 bebeğin 17'sinde BPD görülme sıklığı (%26,3) olarak bulundu.

2- Doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme sıklığı artmakta ve bebeklerde BPD sıklığı 500-1.000 gram arasında %23,1, 1.001-1.500 gram arasında %23,9, 1.501-2.000 gram arasında %7,8 ve 2.000 gram üzerinde %1,6 olarak belirlendi.

3- Gebelik haftası küçüldükçe BPD gelişme sıklığı artmakta ve BPD gebelik haftası  $\leq 32$  hafta olan 87 hastanın 22'sinde (%25),  $\geq 32$  hafta olan 189 hastanın 3'ünde (%1,5) bulundu. BPD olan grupta ortalama gebelik haftası 29,5 (SS±2,51) iken diğer grupta 33,3 (SS±2,9) hafta bulundu.

4- Doğum öncesi steroid uygulamasının BPD gelişimi üzerine riski araştırıldığında BPD tanısı alan grupta doğum öncesi steroid alan 7 bebek (%28), BPD'li olmayan grupta 88 (%65) bebek vardı ve doğum öncesi steroid uygulamasının BPD gelişimine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p 0,566).

5- 1 ve 5. dakika APGAR puanları BPD'li olanlarda anlamlı düşük bulundu.

6- Çalışmamızda mekanik ventilasyon tedavi süresi, toplam oksijen tedavi süresi ve toplam hastanede yatış süresi BPD'li olan grupta BPD'li olmayan bebeklere göre daha uzun bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

7- BPD gelişimine etkiyen risk etmenleri değerlendirildiğinde NEK ve PDA, BPD riskini artıran en önemli etmenler olarak bulundu. NEK, BPD gelişim riskini 66 kat, PDA 57 kat artırmaktaydı.

8- RDS, BPD'li bütün hastalarda saptanırken, BPD'li olmayan grupla karşılaştırıldığında BPD gelişim riskinin istatistiksel anlamda artırdığı görüldü.

9- Önemli ölüm nedenlerinden olan NEK tanısı BPD'li bebeklerinin %80'inde saptandı.

10- Bütün BPD tanısı alan hastalarda sepsis vardı; sepsisin BPD gelişimi riskini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığı görüldü.

11- İVK varlığının BPD gelişimini 4,98 kat artırdığı belirlendi.

12- Çalışmamızdaki bebeklerde cinsiyet farklılığının BPD gelişiminde etkisi olmadığı görüldü.

13- Çalışmamızda annede hipertansiyon, annede diyabet, annede preeklampsi, annede sigara kullanımı, çoğul gebelik, IVF, EMR, bebeklerin SGA, AGA ya da LGA oluşu etmenlerinin BPD gelişim riskini artırmadığı görüldü.

14- Ölüm oranının BPD'li olan hastalarda yüksek olmadığı saptandı. Bu sonucun nedeninin büyük oranda bebeklerin büyük oranda ilk 28 günde kaybedilmesi olduğu düşünüldü.

15- Başka bebeklere daha yararlı olabilmek için BPD sıklığı, risk etmenleri, tedavi protokolleri, koruma yöntemleri ve izlem sonuçları konusunda çok merkezli ve daha uzun süreli çalışmalar yapılması gerektiği düşünüldü.

## 7. TÜRKÇE ÖZET

### Amaç

Yenidoğan bilim dalındaki çağdaş ve güncel uygulamaların etkisiyle BPD'nin epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, klinik, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiş, bu değişim BPD'nin adlandırma ve tanımlamasına da yansımıştır.

Çalışmamızda hastanemiz yenidoğan yoğun bakım biriminde yatan ve BPD tanısı alan erkendoğan bebeklerde yeni BPD tanısının uygunluğunun gözden geçirilmesi, birimimizde izlenen bebeklerde yeni BPD sıklığının belirlenmesi, ilişkili etmenlerin araştırılması ve sonuçların literatür bilgileriyle uyumunun değerlendirilmesi amaçlandı.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 1 Ocak-31 Aralık 2010 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi yenidoğan yoğun bakım biriminde izlenen, gebelik yaşı 37 gebelik haftasından küçük olan 276 erkendoğan bebekte gerçekleştirildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 13.0 programında yapıldı.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 276 bebekte BPD görülme sıklığı %9,1 olarak saptandı. Çalışmada gebelik haftası göre değerlendirdiğimizde  $\leq 28$  hafta olan 26 (%9,4), 28-32 hafta arasında olan 61 (%22,2) ve  $\geq 32+1$  hafta olan 189 (%68,4) hasta yer aldı.

Doğum ağırlığı küçüldükçe BPD gelişme riskinin arttığı görüldü. BPD olmayan hastaların ortalama ağırlığı 2001,8 gr (SS  $\pm 712,8$ ), BPD olan hastaların ortalama ağırlığı 1325,6 gr (SS  $\pm 599,6$ ) bulundu.

Risk etmenleri olarak düşük gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, uzun süreli oksijen tedavisi, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi, RDS, PDA, NEK, sepsis, pnömoni, 1 ve 5. dakika APGAR puanı, İVK, beslenme zamanı ve şeklinin BPD

gelişimi riskini istatistiksel olarak arttırdığı belirlendi. Bu etmenlerin BPD gelişimdeki olasılık oranına (OR) göre sıraladığında NEK'in 66, PDA'nın 57, kanıtlanmış sepsisin 27,1, pnömonin 13,32, İVK'nın 4,98, entübasyon süresinin 3,3, klinik sepsisin 1,52, katlık olasılık artışına yol açtığı saptandı.şeklinde sıralandı.

Çalışmamızda annede hipertansiyon, diyabet, preeklampsi varlığı, annenin sigara kullanımı ve yaş ortalaması etmenleri ile BPD ilişkisi araştırıldı. BPD tanısı olan ve olmayan gruplar arasında bu etmenlerin hiçbiri için anlamlı fark bulunmadı. 276 erkendoğan bebeğin 130'u kız (% 47,1), 146'sı erkek (%52,9), BPD tanısı olan 25 bebeğinse 12'si kız (% 48), 13'ü erkekti (% 52), BPD gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Bebeklerin intrauterin gelişimi (SGA, AGA, LGA), annede erken membran rüptürü olması, doğum öncesinde steroid kullanımı, yardımcı üreme yöntemi (IVF ya da ilaç ile indüksiyon), çoğul gebelik ve doğum şekli etmenleri ile BPD ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

## **Sonuç**

Birimimizde BPD tanısıyla izlenen erkendoğan bebeklerde BPD sıklığı ve ilişkili etmenler literatürden farklı bulunmamıştır. Beslenmeye erken başlama, nazal PBV'na erken başlama ve bebekleri sepsisten korumanın BPD gelişimini azaltacağı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Bronkopulmoner displazi, görülme sıklığı, erkendoğan.

## 8. İNGİLİZCE ÖZET

### **Aim**

The epidemiology, clinical presentation , radiologic and pathologic findings of bronchopulmonary dysplasia (BPD) has been transformed as a result of contemporary approaches and technics in neonatology up to date. These improvements has also lead to transformations in identification and classification of BPD.

In our study, our aim was to reconsider and verify BPD diagnoses of preterm babies in our neonatal intensive care unit (NICU), therefore to assess the exact incidence of BPD, to examine related conditions and to corralate our data with literature.

### **Materials and Methodology**

This study was conducted between January 01 and December 31 of 2010 by KOU School of Medicine, department of Pediatrics. We studied 276 preterm babies born before 37th gestational week in our NICU. Statistical analysis of our data was processed with SPSS 13.0.

### **Results**

BPD incidence in KOU research hospital NICU in 2010 was estimated as 9%. 26 babies were younger than 28 GW(9.4%), 61 of them were between 28-32 GW(22.2%) and 189 were older than 32 GW(68.4%) .Risk of BPD development seemed to be increased with lower birth weights. Mean birth weight of the non-BPD babies was 2004.8±712.8g and mean birthweight of preterms with BPD was 1326.6±599.6g.

Risk factors as low birthweight, low gestational age, long term O2 administration and mechanical ventilation, RDS, PDA, NEC, septicemia, pneumonia, APGAR scores at 1. and 5. minutes, intraventricular hemorrhage, time onset and route of enteral bleeding were statistically found to increase the risk of BPD development.

These factors were aligned according to their BPD development risk probability as odd's ratios(OR) and NEC's OR was found 66, PDA OR:57, proved sepsis OR:27.1, pneumonia OR:13.3, IVH OR: 6.98, long term entubation OR:3,3 and Clinically probable sepsis was 1,57 respectively.

We also examined the relationship of maternal HT, diabetes, preeclampsia and tobacco consumption with BPD development. There was no significant difference between BPD and non BPD group. 130 (47.1%) of 276 preterms were girl and 146(52.9%) were boy. Among 25 BPD baby, 12(48%) were girl and 13(52%) were boy and there was also no significant statistical difference between groups. Factors as intrauterin development (SGA, AGA, LGA), maternal premature rupture of membranes(PRM), prenatal steroid injection, assisted fertility (IVF, induction etc.), multiparity and procedure of delivery were not also showed significant relationship with BPD development.

## **Discussion**

In babies diagnosed as BPD in our clinic, BPD incidence and related factors were found to be similar with current data in literature. We believe that especially early enteral feeding, early non invasive positive pressure ventilation and protection of babies from sepsis would reduce the risk of BPD thus, more researches must be conducted about these subjects.

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia, incidence, preterm.

## KAYNAKLAR

1. Bancalari EH, Walsh MC. Bronchopulmonary dysplasia. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC ed. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant*, 9. basım, Cleveland: Elsevier, 2011;1179-1192.
2. Davis JM, Rosenfeld WN. Bronchopulmonary dysplasia. MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MK ed. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 6. Basım, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;578-599.
3. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopolmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008;**6**:66-71.
4. Sarıcı ÜS. Bronkopolmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;**49**:60-70.
5. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı (Bronkopolmoner displazi). Yurdakök M, Erdem G ed. *Neonatoloji*, 1. Basım, Ankara: Türk Neonatoloji Derneği, 2004:495-499.
6. Friedrich L, Corso AL, Jones MH. Pulmonary prognosis in preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*, 2005;**81**:79-88.
7. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1723-1729.
8. Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*, 2006;**82**:15-20.
9. Adams JM, Stark AR. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. *Official reprint from UpToDate* 2011;**19**:1-12.
10. Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD. Maternal and neonatal factors affecting the incidence of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns. *J Pediatr (Rio J)*, 2003;**79**:550-556.
11. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003; **23**:451-456.
12. Janér J, Andersson S, Kajantie E, Lassus P. Endostatin concentration in cord plasma predicts the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;**123**:1142-1146.
13. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:294-323.

14. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976;**82**:241-264.
15. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;**99**:944-952.
16. Davis JM, Rosenfeld WN, Sanders RJ, Gonenne A. Prophylactic effects of recombinant human superoxide dismutase in neonatal lung injury. *J Appl Physiol* 1993;**74**:2234-2241.
17. Brus F, van Oeveren W, Okken A, Bambang SO. Activation of circulating polymorphonuclear leukocytes in preterm infants with severe idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996;**39**:456-463.
18. Buss IH, Senthilmohan R, Darlow BA, Mogridge N, Kettle AJ, Winterbourn CC. 3-chlorotyrosine as a marker of protein damage by myeloperoxidase in tracheal aspirates from preterm infants: association with adverse respiratory outcome. *Pediatr Res* 2003;**53**:455-462.
19. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;**73**:1-3.
20. Ramsay PL, O'Brian Smith E, Hegemier S, Welty SE. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-selectin and ICAM-1. *Pediatrics* 1998;**102**:927-932.
21. Baier RJ, Loggins J, Kruger TE. Interleukin-4 and 13 concentrations in infants at risk to develop bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatr* 2003;**18**:3-8.
22. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 2000;**105**:320-324.
23. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996 ;**97**:210-215.
24. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;**110**:285-291.
25. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;**109**:34-39.

26. Frank L, Groseclose E. Oxygen toxicity in newborn rats: the adverse effects of under nutrition. *J Appl Physiol* 1982;**53**:1248-1255.
27. O'Dell BL, Kilburn KH, McKenzie WN, Thurston RJ. The lung of the copper-deficient rat. A model for developmental pulmonary emphysema. *Am J Pathol* 1978;**91**:413-432.
28. Vyas JR, Currie A, Dunster C, Kelly FJ, Kotecha S. Ascorbate acid concentration in airways lining fluid from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr* 2001;**160**:177-184.
29. Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, Chytil F. Plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990;**116**:607-614.
30. Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachman RD. Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infant. *J Pediatr* 1984;**105**:610-615.
31. Anzano MA, Olson JA, Lamb AJ. Morphologic alterations in the trachea and the salivary gland following the induction of rapid synchronous vitamin A deficiency in rats. *Am J Pathol* 1980;**98**:717-732.
32. Shenai JP. Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence. *Pediatrics* 1999;**104**:1369-1374.
33. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;**340**:1962-1968.
34. Abman SH, Mourani PM, Sontag M. Bronchopulmonary dysplasia: a genetic disease. *Pediatrics* 2008;**122**:658-659.
35. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008;**122**:479-485.
36. Thébaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**:978-985.
37. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *Am J Roentgenol* 1994;**163**:169-172.
38. Bhandari A, Bhandari V. Pitfalls, problems, and progress in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009;**123**:1562-1573.

39. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW Jr. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;**75**:80-84.
40. An HS, Bae EJ, Kim GB, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 2010;**40**:131-136.
41. Mourani PM, Ivy DD, Rosenberg AA, Fagan TE, Abman SH. Left ventricular diastolic dysfunction in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2008;**152**:291-293.
42. Lui K, Lloyd J, Ang E, Rynn M, Gupta JM. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol* 2000;**30**:282-290.
43. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986;**109**:1040-1046.
44. Greenspan JS, DeGiulio PA, Bhutani VK. Airway reactivity as determined by a cold air challenge in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989;**114**:452-454.
45. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care* 2009;**54**:1252-1262.
46. Erickson AM, de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. The progression of morphologic changes in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Pathol* 1987;**127**:474-484.
47. Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**:1755-1756.
48. Farhath S, He Z, Nakhla T, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008;**121**:253-259.
49. Grover TR. The diverse role of inhaled nitric oxide in experimental BPD: reduced fibrin deposition and improved lung growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;**293**:33-34.
50. Collins MP, Lorenz JM, Jetton JR, Paneth N. Hypocapnia and other ventilation-related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatr Res* 2001;**50**:712-719.
51. Viscardi RM, Faix RG, Nicks JJ, Grasela TH. Efficacy of theophylline for prevention of post-extubation respiratory failure in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1985;**107**:469-472.

52. Higgins RD, Richter SE, Davis JM. Nasal continuous positive airway pressure facilitates extubation of very low birth weight neonates. *Pediatrics* 1991;**88**:999-1003.
53. Miller RW, Woo P, Kellman RK, Slagle TS. Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;**111**:779-782.
54. Suguihara C, Lessa AC. Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005;**81**:69-78.
55. Goodman G, Perkin RM, Anas NG, Sperling DR, Hicks DA, Rowen M. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988;**112**:67-72.
56. Welty SE. Is there a role for antioxidant therapy in bronchopulmonary dysplasia? *J Nutr* 2001;**131**:947-950.
57. Yunis KA, Oh W. Effects of intravenous glucose loading on oxygen consumption, carbon dioxide production, and resting energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989;**115**:127-132.
58. Atkinson SA. Special nutritional needs of infants for prevention of and recovery from bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 2001;**131**:942-946.
59. Bland RD, McMillan DD, Bressack MA. Decreased pulmonary transvascular fluid filtration in awake newborn lambs after intravenous furosemide. *J Clin Invest* 1978;**62**:601-609.
60. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986;**109**:1034-1039.
61. Rush MG, Engelhardt B, Parker RA, Hazinski TA. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990;**117**:112-118.
62. Kao LC, Durand DJ, McCrea RC, Birch M, Powers RJ, Nickerson BG. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1994;**124**:772-781.
63. Kao LC, Durand DJ, Phillips BL, Nickerson BG. Oral theophylline and diuretics improve pulmonary mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;**111**:439-444.
64. Engelhardt B, Blalock WA, DonLevy S, Rush M, Hazinski TA. Effect of spironolactone-hydrochlorothiazide on lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989;**114**:619-624.

65. Wilkie RA, Bryan MH. Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 1987;**111**:278-282.
66. Brundage KL, Mohsini KG, Froese AB, Fisher JT. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1990;**142**:1137-1142.
67. Rooklin AR, Moomjian AS, Shutack JG, Schwartz JG, Fox WW. Theophylline therapy in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1979;**95**:882-888.
68. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989;**320**:1505-1510.
69. Wang JY, Yeh TF, Lin YJ, Chen WY, Lin CH. Early doğum sonrası dexamethasone therapy may lessen lung inflammation in premature infants with respiratory distress syndrome on mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1997;**23**:193-197.
70. Yoder MC Jr, Chua R, Tepper R. Effect of dexamethasone on pulmonary inflammation and pulmonary function of ventilator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991;**143**:1044-1048.
71. Ng PC. The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1993;**68**:330-336.
72. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal doğum sonrası dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics* 2009;**123**:367-377.
73. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;**104**:1258-1263.
74. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Doğum sonrası hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;**98**:111-117.
75. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;**98**:289-296.
76. Dugas MA, Nguyen D, Frenette L, et al. Fluticasone inhalation in moderate cases of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005;**115**:566-572.

77. Marinelli KA, Burke GS, Herson VC. Effects of dexamethasone on blood pressure in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1997;**130**:594-602.
78. Rizvi ZB, Aniol HS, Myers TF, Zeller WP, Fisher SG, Anderson CL. Effects of dexamethasone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preterm infants. *J Pediatr* 1992;**120**:961-965.
79. Southall DP, Samuels MP. Bronchopulmonary dysplasia: a new look at management. *Arch Dis Child* 1990;**65**:1089-1095.
80. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, et al. A national two year follow up study of extremely low birth weight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;**88**:29-35.
81. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 2008;**28**:420-426.
82. Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker AC, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;**110**:693-699.
83. Andréasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen NW, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Arch Dis Child* 1989;**64**:108-113.
84. Blayney M, Kerem E, Whyte H, O'Brodovich H. Bronchopulmonary dysplasia: improvement in lung function between 7 and 10 years of age. *J Pediatr* 1991;**118**:201-206.
85. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155**:149-155.
86. Weisman LE. Populations at risk for developing respiratory syncytial virus and risk factors for respiratory syncytial virus severity: infants with predisposing conditions. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22**:33-39.
87. Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988;**82**:199-203.
88. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998; **102**:531-537.
89. Chidekel AS, Rosen CL, Bazy AR. Rhinovirus infection associated with serious lower respiratory illness in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1997;**16**:43-47.

90. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;**51**:15-25.
91. Kalhan SC, Denne SC. Energy consumption in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990;**116**:662-664.
92. Kao LC, Durand DJ, Nickerson BG. Improving pulmonary function does not decrease oxygen consumption in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988;**112**:616-621.
93. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB, et al. Growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia: nutrition and elevated resting metabolic expenditure. *Pediatrics* 1988;**81**:379-384.
94. Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001;**56**:317-323.
95. Abrams SA. Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. *J Nutr* 2001;**131**:938-941.
96. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;**161**:1082-1087.
97. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990; **86**:331-336.
98. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res* 1997;**41**:457-463.
99. McCurnin DC, Pierce RA, Willis BC, et al. Doğum sonrası estradiol up-regulates lung nitric oxide synthases and improves lung function in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**:492-500.
100. Hibbs AM, Walsh MC, Martin RJ, et al. One-year respiratory outcomes of preterm infants enrolled in the Nitric Oxide (to prevent) Chronic Lung Disease trial. *J Pediatr* 2008;**153**:525-529.
101. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;**73**:27-31.
102. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992;**326**:1233-1239.

103. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;**14**:358-366.
104. Payne NR, LaCorte M, Karna P, 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**:73-77.
105. Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Altuncu E, Çizmeci MN. Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi* 2010;**45**:25-30.
- 106.Çokyaman T. Çok riskli prematürelde bronkopulmoner displazi sıklığı, etyopatolojik risk faktörleri, klinik seyir ve prognozun değerlendirilmesi. *Uzmanlık tezi Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi İstanbul, 2009.*
- 107.Köksal N, Bayram Y, Baytan B. yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; **28**:1-4.
108. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;**107**:1-8.