



T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRETERM BEBEKLERDE BRONKOPULMONER
DİSPLAZİ GELİŞİMİ İLE D VİTAMİNİ DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞBA TAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. NESİBE ANDIRAN

ANKARA

KASIM 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Nesibe Andıran'a, eğitimim süresince büyük emekleri olan, asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. M. Mansur Tatlı, Prof. Dr. Sadi Türkay, Prof. Dr. F. Müjgan Sönmez, Prof. Dr. Aziz Polat, Doç. Dr. Emin Mete, Doç. Dr. Ferat Çatal, Yrd Doç Dr A. Esra Yılmaz'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bu tez sayesinde tanışma fırsatı bulduğum ve tezin yürütülmesinde değerli zamanını ve yardımlarını esirgemeyen Prof Dr Uğur Dilmen'e, Uzm. Dr. Şerife Suna Oğuz'a, eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım uzman doktorlara, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personele en iç ten teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamımın her anında bana olan maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem ve kardeşlerime, yaşamıma mutluluk ve huzur katan sevgili eşim ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
1 GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 D Vitamini.....	3
2.1.1 D vitamini ve fizyolojisi.....	3
2.1.2 D vitamininin deride sentezi.....	3
2.1.3 D vitamininin besinsel kaynakları.....	4
2.1.4 D vitamininin metabolizması.....	5
2.1.5 D vitamininin fonksiyonu.....	6
2.1.6 Gebelerde ve bebeklerde D vitamini.....	7
2.2 Prematürenin Tanımı.....	9
2.2.1 Prematüre bebeklerin fizyolojik özellikleri.....	10
2.2.2 Prematüre sorunları.....	11
Apne ve bradikardi.....	11
Respiratuvar distres sendromu.....	11
İntraventriküler kanama.....	12
Nekrotizan enterokolit.....	13
Prematüre retinopatisi.....	13
Prematüre anemisi.....	14
Patent Duktus Arteriyozus.....	15
Bronkopulmoner displazi.....	15
2.3 Bronkopulmoner Displazi.....	15
2.3.1 Sıklığı.....	19
2.3.2 Patofizyoloji.....	20
2.3.3 Risk faktörleri.....	21

Prematürite.....	21
Volütravma/Barotravma	21
Hiperoksi/oksidan stres	22
Enfeksiyon/İnflamasyon	23
Patent Duktus Arteriyozus	24
Genetik.....	24
2.3.4 Klinik Bulgular	26
2.3.5 Korunma	27
2.3.6 Tedavi	29
2.3.7 Prognoz	33
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	35
4 BULGULAR	39
5 TARTIŞMA.....	54
6 SONUÇLAR.....	63
7 KAYNAKLAR.....	65

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 BPD'nin tanısal kriterleri ve ağırlık derecesinin sınıflandırılması	19
Tablo 2. Preterm bebekler ve annelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	41
Tablo 3. BPD varlığına göre bebeklerin vücut ağırlıkları ve aldıkları sıvı miktarları	42
Tablo 4 BPD varlığına göre doğum ağırlığı sınıflamaları	45
Tablo 5 Antenatal steroid uygulaması, RDS varlığı ve sürfaktan verilme sıklıkları*	46
Tablo 6 BPD varlığına göre APGAR skorları	46
Tablo 7 BPD varlığına göre bebeklerin ilk kan gazı değerlendirmesi.....	47
Tablo 8 BPD varlığına göre mekanik ventilatör basınç, FiO2 ve hızları	48
Tablo 9 Grup 1 ve Grup 2'deki bebekler ve annelerine ait 25-OH vit D, Ca, P ve ALP düzeyleleri.....	51
Tablo 10 BPD varlığına göre 25-OH vit D düzeylerinin dağılımı çapraz tablosu	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. D Vitamininin deride sentezi	4
Şekil 2 Bronkopulmoner displazi etiyopatogenezi	25
Şekil 3 BPD'de oksijen tedavisi	30
Şekil 4 BPD varlığına göre Doğum ağırlığı, 1. ve 2. gün vücut ağırlıkları ortancaları ..	43
Şekil 5 Günlere göre sıvı alımı ortancaları	44
Şekil 6 BPD - ve BPD + bebeklerin nCPAP'te kalma ve O2 alma süresi ortalamaları...	48
Şekil 7 Grup 1 ve Grup 2'deki bebeklerin hastanede kalma süreleri ortalamaları.....	50
Şekil 8 Grup 1 (BPD -) ve Grup 2'de (BPD +) anne ve bebek 25-OH vit D düzeyi korelasyonları.....	53

ÖZET

D vitamininin çocuklarda eksikliğinin en önemli sonucu riketstir. Yağda eriyebilen bir vitamin olmasına rağmen vücutta sentezlenebilmesi ve sentezlendiği dokular dışında da etki gösterebilmesi nedeniyle hormon olarak da tanımlanmaktadır. Birçok doku ve hücrede D vitamini reseptörü gösterilmiştir. Daha önce yapılan hayvan çalışmalarında akciğer tip II pnömosit hücrelerinde de D vitamini reseptörü varlığı gösterilmiş hatta akciğer matürasyonunda ve sürfaktan sentezinde rol oynadığı vurgulanmıştır. Ancak literatürde bu konuda yapılmış bir klinik çalışmaya rastlanmamıştır.

Otuziki gebelik haftası ve öncesinde doğan ve akciğer immatüritesi nedeniyle bronkopulmoner displazi (BPD) gelişme riski yüksek olan preterm bebeklerde BPD'ye yol açan risk faktörlerini değerlendirdiğimiz ve BPD ile serum "25 hidroksi vitamin D" düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmaya 28'i (%49,1) erkek, 29'u (%50,9) kız, toplam 57 preterm bebek ve anneleri prospektif olarak alındı. Bebekler BPD gelişmeyen (Grup 1) ve BPD gelişen (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 38 bebek (%66,7) Grup 2'de 19 bebek (%33,3) vardı. Tüm bebeklerden postnatal ilk 7 gün içinde, annelerinden ise doğum sonrası ilk 48 saat içinde kan örnekleri alınarak Ca, P, ALP ve 25 hidroksi vitamin D (25-OH vit D) düzeyleri ölçüldü. Hastaların prenatal, natal ve postnatal bilgileri hasta dosyalarından ve takip kayıtlarından elde edildi.

D vitamini ve BPD arasındaki ilişkiyi inceleyen bu ilk klinik çalışmada sonuç olarak 25-OH vit D, Ca, P ve ALP düzeylerinin BPD gelişen ve BPD gelişmeyen bebekler arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü. 25-OH vit D açısından tüm bebekler ve anneleri arasında kuvvetli ve doğrusal bir ilişkinin olduğu görüldü.

Çalışmamızda “25 hidroksi vitamin D” düzeyleri ile bronkopulmoner displazi arasında ilişki saptamadık. Çalışmaya alınan bebek sayısının az olmasının uygun değerlendirme yapmamızı engellediği ve daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: D vitamini, preterm bebek, bronkopulmoner displazi

ABSTRACT

The most important result of vitamin D deficiency in children is rickets. Although being a fat-soluble vitamin, Vitamin D is defined as a hormone because of its synthesis in tissues and function away from synthesis area. Vitamin D receptors have been shown in many tissues and cells. The presence of vitamin D receptors have been demonstrated in lung type II pneumocyte cells in previous animal studies, even it has been emphasized that it plays role in lung maturation and surfactant synthesis. However there is no clinical trial about this issue in literature.

The preterm neonates with a gestation week equal or less than 32 weeks who were under high risk for developing bronchopulmonary dysplasia (BPD) because of lung immaturity were recruited prospectively to our study in order to investigate independent risk factors associated with BPD and to evaluate the relation between serum “25 hydroxy vitamin D” levels and BPD. A total of 57 preterm neonates and their mothers were enrolled to our study. Twenty eight (49,1%) of the enrolled cases were male and 29 (50,9%) were female. The 38 (66,7%) infants without BPD defined as Group 1 and 19 (33,3%) infants who developed BPD defined as Group 2. Venous blood samples of both infants and mothers were drawn in postnatal 7 days from infants and in postpartum 48 hours from mothers. Serum Ca, P, ALP and 25 hydroxy vitamin D levels were examined. Prenatal, natal and postnatal data of the cases were obtained via patient follow-up records.

There was no statistically significant difference between two groups for serum levels of 25-OH vit D, Ca, P and ALP in this first clinical trial about association

between vitamin D level and BPD. There was a strong linear relationship in terms of serum 25-OH vit D levels between mothers and infants.

As a result no association was observed between serum level of “25 hydroxy vitamin D” and bronchopulmonary dysplasia in our study. We concluded that the small sample size of infants did not allow us appropriate evaluation. Further and larger investigation may provide more definitive evidence.

Keywords: Vitamin D, preterm infant, bronchopulmonary dysplasia

KISALTMALAR

1,25(OH) ₂ D	: 1,25 dihidroksivitamin D
25-OH vit D	: 25 hidroksivitamin D
VDR	: Vitamin D reseptörü
PTH	: Parathormon
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Mg	: Magnezyum
ALP	: Alkalen fosfataz
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: Continuous positive airway pressure
FiO ₂	: Fraction of inspired oxygen
PaCO ₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO ₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
SPO ₂	: Pulse oxygen saturation
PEEP	: Positive end expiratory pressure
PIP	: Peak inspiratory pressure
RDS	: Respiratuvar distres sendromu

1 GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini eksikliğinin uzun süredir çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteoporoza neden olduğu bilinmektedir (1). 25-hidroksivitamin D (25OHD), vücuttaki D vitamininin durumunu göstermede daha değerlidir ancak güneş ışınları ile temastan etkilenebilir (2).

1,25(OH)₂D, D vitaminin aktif biyolojik formudur ve etkisini D vitamininin hedef organları olan bağırsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerinde bulunan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. Serum düzeyi PTH, Ca, P düzeylerine göre böbreklerde 1 alfa hidroksilaz (1- α OHaz) enzimi aracılığıyla ayarlanır (1,3,4).

Kord kanı 25-OH vit D konsantrasyonu, annenin 25-OH vit D konsantrasyonuna eşit veya anneninkinden en fazla %20 daha düşük olduğundan D vitamini hemokoryal insan plasantasından kolayca geçer (5,6). Gebelik süresince maternal ve kord kanlarının 25-OH vit D düzeyleri ölçülerek, plasenta ile anneden fetüse D vitamini ana metabolitlerinin geçişi gösterilmiştir (7).

Vücutta aslında her doku ve hücrede D vitamini reseptörü vardır (3,8,9). Fetal sıçan akciğesinde tip II pnömosit farklılaşması ve sürfaktan sentezinin başladığı dönemde tip II pnömositlerde D vitamini reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (10,11). D vitamininin ayrıca in vitro olarak fetal sıçan tip II pnömositlerinde fosfolipid biyosentezini ve pnömositlerden sürfaktan salınımını artırdığı da gösterilmiştir (12).

Prematüre bebeklerde antenatal kortikosteroidlerin, ekzojen sürfaktan tedavisinin kullanıma girmesi; invaziv olmayan monitorizasyon ve mekanik ventilasyon alanlarında

yeni tekniklerin geliştirilmesi sağ kalım oranlarında artma olması sonucu bronkopulmoner displazi (BPD) insidansında artışa neden olmuştur (13). BPD tanımlaması otuzikinci gebelik haftasının altında ve üstünde doğan bebekleri ayrı ayrı sınıflandırarak yapılmaktadır. Buna göre bu bebeklerin 28 günden fazla oksijen bağımlılıklarının olmasının yanında 32 haftanın altında doğanları postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu olurken; 32 haftanın üstünde doğanları ise postnatal 4-8. haftada veya taburcu edilirken değerlendirerek oksijen ihtiyaçlarının olması BPD olarak adlandırılmaktadır (14).

Çalışmamızın amacı BPD gelişmesinde rol oynayan risk faktörlerini değerlendirmek, preterm bebeklerde ve annelerinde serum D vitamini düzeyi ile BPD gelişimi arasında ilişki olup olmadığını, D vitamini düzeyinin BPD gelişimini öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmektir. Çalışma sonucunda D vitamininin preterm bebeklerde önemli bir sorun olan BPD'ye gidişi öngören bir parametre olduğu doğrulanırsa erken tanı ve tedaviyi sağlayan önlemler alınması mümkün olacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 D Vitamini

Genel olarak vücutta sentezlenmeyen ve dışardan alınması gereken vitaminler, enzim tepkimelerinde bir yardımcı gibi rol oynayan bileşiklerdir. Farklı olarak D vitamini vücutta sentez edilebilen bir vitamindir (2).

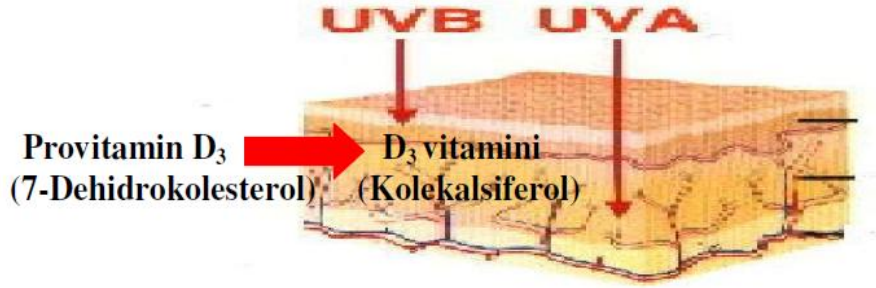
2.1.1 D vitamini ve fizyolojisi

Besinlerde az miktarda bulunan, omurgalılarda deride ultraviyole B (UV-B) ışınlarıyla sentez edilebilen D vitamini, yağda çözünen bir grup sekosterollerini içerir (15). Kolesterole yapıca benzerlik gösterir (1). Temel olarak iki şekilde vücutta bulunmaktadır: 1) Vitamin D₃ veya kolekalsiferol (deride güneş ışığı veya ultraviyole ışını etkisiyle yapılan şekli) 2) Vitamin D₂ veya ergokalsiferol (yiyeceklerle ve güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleriyle alınan şekli) (16). D₃ vitamininin biyolojik olarak 2-3 kat daha aktif olduğu gösterilmiştir. Deride oluşumu dışında, D₃ vitamini, sentetik olarak elde edilebilmektedir. D₃ vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlanan D₂ vitamininin plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir. Benzer yolla metabolize olduklarından D₂ ve D₃ vitamini ortak bir isimle 'D vitamini' (kalsiferol) olarak isimlendirilebilirler (1,17).

2.1.2 D vitamininin deride sentezi

7-dehidrokolesterol (provitamin D₃), deride UV-B ışınlarının etkisi ile fotokimyasal dönüşümle ara metabolit olan previtamin D₃'e dönüşür. Previtamin D₃ ise, yine deride hızlıca D₃ vitaminine dönüşür. Deri hücrelerinde sentezlenen D₃ vitamini, hücre dışı alana ve oradan dermal kapiller yatağa geçer. D₃ vitamini, DBP'ye bağlanarak

dolaşımda taşınır. D vitamininin temel kaynağı bu endojen üretilir (8,17). D₃ vitamininin deride fazladan sentezlenen bölümü UV-B ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif izomerlerine dönüştürülür. Böylelikle gereksiz D vitamini sentezini önleyen ve D vitamini intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizması devreye girmiş olur (1,8).



Şekil 1. D Vitamininin deride sentezi

2.1.3 D vitamininin besinsel kaynakları

D vitaminini doğal olarak az sayıda besin içerir (2). D vitamininin diyetle alınan kısmının %60-90'ı ince bağırsaktan diğer kolesterol ve yağda çözünen sterollerinkine benzer bir mekanizma ile emilir. Emilen D vitamini lenfatik sisteme geçer ve şilomikronun yapısına katılır. Safra tuzları emilimi kolaylaştırır. Sonrasında ise sistemik dolaşıma geçer ve sistemik dolaşımda DBP ile karaciğere taşınır (1,8).

2.1.4 D vitamininin metabolizması

D vitamini, 25-hidroksilaz enzimi aracılığıyla karaciğerde mikrozomal P450 sisteminde 25 hidroksilasyon sonucu 25-hidroksivitamin D'ye (25-OH vit D) dönüşür. 25-OH vit D, D vitamininin dolaşımında en fazla bulunan formudur. Dolaşımında DBP'ye bağlanarak taşınan 25-OH vit D, böbrek tübül hücrelerinde, plazma membranında bulunan megalin isimli protein ile hücre içine alınır. 1- α hidroksilaz (1- α OHaz) enzimi aracılığıyla hücre içinde 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂D) dönüşür (18). Aktif biyolojik form olan 1,25(OH)₂D, etkisini D vitamininin hedef organları olan bağırsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerinde bulunan VDR'ye bağlanarak gösterir. 1,25(OH)₂D-VDR bileşiği hücre çekirdeğinde bulunan retinoik asit X reseptörü (RXR) ile birleşir. Son olarak 1,25(OH)₂D-VDR-RXR bileşiği deoksiribonükleik asit (DNA) üzerinde bulunan, D vitamini cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Bu bağlanma sonucunda, bağırsaklarda Ca bağlayıcı proteinlerin (kalbindin) ve Ca kanallarının sentezi gerçekleşmekte ve böylelikle Ca Emilimi sağlanmaktadır. Aktif D vitamininin (1,25(OH)₂D) 1- α OHaz enzimi aracılığıyla böbreklerde sentezi serum PTH, Ca, P düzeylerine göre düzenlenir (1,8,19).

24-hidroksilaz (24-OHaz) enzimi ile D vitamini metabolitleri inaktive edilerek kalsitroik aside dönüştürülür ve idrarla atılır. D vitamininin hedef dokularında bulunan 24-OHaz enziminin düzeyi 1,25(OH)₂D tarafından ayarlanır (4). Plazmada 25-OH vit D yeterli seviyeye ulaştığında D₃ vitamini yağ dokusunda depolanır. Yağ dokusunda depolanan D₃ vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 80 gündür (1).

2.1.5 D vitamininin fonksiyonu

Vücutta sentez edilmesiyle beraber, uzak dokularda reseptörler aracılığıyla etki göstermesi ve 'feedback' (geri bildirim) kontrolünün olması gibi özellikler nedeniyle D vitamini, steroid hormon gibi davranmaktadır (1). Bağırsaklardan Ca ve P emilimini sağlayan D vitamini, aynı zamanda PTH ile birlikte, Ca/P düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutar ve en uygun kemik mineralizasyonunu sağlar (9).

Serum 25-OH vit D düzeyinin rikets gelişimini önlemek için gerekli en düşük seviyesinin uzun zamandır 10 ng/mL (25 nmololgu) olması gerektiği düşünülüyor. Ancak son yıllarda diğer birçok sağlıkla ilgili durumlar için optimal fizyolojik konsantrasyonunun >30 ng/mL (75 nmololgu) olması gerektiği görüşü hakim hale geldi. Bunun için ise yeterli miktarda D vitamini sentezi için UVB fotonlarının kuzey yarım küreye daha az ulaştığı Kasım ve Mart ayları arasında günlük en az 800-1000 IU D vitamini alınması gerektiği düşünülüyor (20).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) ise 25-OH vit D düzeylerini ≤ 5 ng/mL ağır eksiklik, ≤ 15 ng/mL eksiklik, 15-20 ng/mL yetersizlik, 20-100 ng/mL normal, >100 ng/mL fazlalık, >150 ng/mL intoksikasyon olarak belirlemiştir (21).

VDR'nin vücudumuzda birçok doku ve hücrede (beyin, prostat, meme, bağırsak, bağışıklık hücreleri) bulunduğu ve bu dokularda 25-OH vit D'den aktif olan 1,25(OH)₂D'nin sentezlendiği gösterilmiştir (17,22). Direkt veya indirekt olarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozisi ve anjiyogenezisinden sorumlu genler başta olmak üzere, 1,25(OH)₂ D, 200'den fazla genin kontrolünü sağlar. VDR proteinine, D vitamininin hedef genlerinin aktivasyonunda ihtiyaç duyulur. VDR proteininin, genlerin promotor bölgelerindeki cevap elemanları adı verilen spesifik

DNA zincirlerine bağlanması ile bu hedef genlerde düzenlemeler olur. D vitamininin, invitro çalışmalarda, normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde çoğalmayı azalttığı ve olgunlaşmayı sağladığı gösterilmiştir (23). Kanser (kolon, meme, prostat), otoimmün hastalıklar (Tip 1 Diyabet, Multiple Skleroz, Romatoid Artrit, Crohn Hastalığı), hiperproliferatif deri hastalıkları (Psöriyazis), kardiyovasküler sistem hastalıkları (Hipertansiyon) ve infeksiyöz hastalıklar (Tüberküloz) gibi birçok hastalıkla D vitamini eksikliği ilişkili bulunmuştur (17,23).

Erişkin akciğerinde bronşial epitel hücrelerinde de 1,25(OH)₂D için spesifik bağlanma bölgeleri gösterilmiştir (24). Hayvan çalışmalarında ise fetal sıçan akciğerinde, gebeliğin sonuna doğru, sürfaktan biyosentezini sağlayan tip II pnömositlerin belirlediği zamanlarda 1,25(OH)₂D'ye spesifik bağlanma bölgeleri gösterilmiştir (10,25). Ayrıca in vitro olarak fetal sıçan tip II pnömositlerinde fosfolipid biyosentezini ve pnömositlerden sürfaktan salınımını artırdığı gösterilmiştir (12).

Benzer bir şekilde insan fetüs akciğerinde D vitamini bağımlı kalbindin-D 9K'nın gösterilmesiyle bebeklerde D vitamini eksikliği ve solunum yolu hastalıkları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.6 Gebelerde ve bebeklerde D vitamini

Plasental geçiş, anne sütü, güneş ışığı ve derideki sentez, bebeklerde D vitamini kaynaklarıdır (27,28). Bebeklerin serum 25-OH vit D düzeyleri, yaşamın ilk sekiz haftasında annelerinki ile ilişki göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı serum düzeyi üzerinde daha belirleyici olmaktadır (29). Bebekler için D vitamini kaynağı olan anne sütünün 1 litresinde 12-60 IU D vitamini bulunmakta ve bu miktar bebeklerin günlük 400 IU olan gereksinimini karşılamamaktadır (30). Maternal D vitamini

yetersizliği, erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini eksikliği açısından en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Fetal büyüme, kemikleşme, diş minesi hipoplazisi, neonatal Ca dengesi ile maternal D vitamini yetersizliğini arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (31,32). Maternal D vitamini yetersizliğinin, son yıllarda gelişmekte olan ülkelerden yapılan yayınlar ve gelişmiş ülkelerdeki etnik/dinsel azınlıklarla ilgili raporlarda, önemli bir sorun olduğu gösterilmektedir (33–35).

Maternal ve kord kanlarının 25-OH vit D düzeyleri ölçülerek, plasenta ile anneden fetüse D vitamini ana metabolitlerinin geçişi gösterilmiştir. 25-OH vit D'nin kord kanı konsantrasyonunun ırk (beyaz ırkta artmış) ve mevsim (yaz mevsiminde doğanlarda artmış) ile değiştii de gösterilmiştir (7).

Gebelerde; dışardan alma, vücutta sentezi, mevsim, ve coğrafik bölgeye göre 25-OH vit D konsantrasyonu değişiklik gösterir. 25-OH vit D'nin gebelerde serum konsantrasyonu, gebe olmayanlarınkine eşit veya daha düşük bulunmuştur. Karaciğerde D vitamininin hidroksilasyonunun gebelikten etkilenip etkilenmediğini bilinmese de, sitokrom P450'nin farklı tiplerinin bu fizyolojik süreçte rol aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, karaciğerde D vitamini hidroksilasyonunun değişebileceğinin unutulmaması gerektiği bildirilmiştir (5,36).

Tavşanlarda; gebelik boyunca artan maternal plazma 1,25(OH)₂D konsantrasyonunun artmasının nedeninin, azalan metabolik yıkımdan ziyade artmış üretime bağlı olduğu gösterilmiştir (37). D vitamini ve metabolitlerinin, plazmada, %1 den daha az kısmı serbest formdadır. Geri kalan kısım D vitamini bağlayıcı proteinlere bağlı olarak plazmada dolaşır. D vitamini bağlayıcı proteinin serum konsantrasyonu gebelik süresince artar. Gebeliğin sonlarına doğru serbest 1,25(OH)₂D miktarında artma

görülür. Gebeliğin sonunda ise annenin plazma serbest konsantrasyonu ile bebeğin plazma serbest 1,25(OH)₂D konsantrasyonu arasında ilişki vardır (38).

2.2 Prematürenin Tanımı

Son adet tarihinden itibaren 37. gebelik haftasından önce doğan tüm canlı doğumlara Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre “prematüre doğum” adı verilmektedir. Prematüre bebeklerin sınıflandırılmaları gebelik yaşına ve doğum kilosuna göre yapılmaktadır. Gebelik haftasına göre yapılan sınıflandırmada; 36 hafta ve üzerinde doğanlar sınırda prematüre, 32-36. haftalar arasında doğanlara orta derecede prematüre, 24-31. hafta arasında doğanlara ise ileri derecede prematüre denilmektedir (39,40).

Doğum kilosuna göre yapılan sınıflandırmada ise 2500-1500 gr. arası doğan prematüreler düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500-1001 gr. arası doğan prematüreler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000 gr. ve altında doğan prematüreler ise çok çok düşük doğum ağırlıklı (ÇÇDDA) prematüre olarak adlandırılmaktadırlar (39,40).

Preterm doğum, gebeliklerin %7-12'sinde görülür ve perinatal mortalite ve morbiditenin yaklaşık olarak %85'inden sorumludur (41). Tüm preterm doğumların yaklaşık %25-30'unu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA<1500 gr) pretermeler, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır. Perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler sayesinde, özellikle son 20 yıldır ÇDDA yenidoğanların sağkalım oranlarında belirgin bir artış olmuştur. Bu yenilikler içinde en önemli olanları; preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi steroid uygulanması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi ve tedavisi için ekzojen sürfaktan uygulanması, mekanik ventilasyon tedavisindeki gelişmelerdir (42,43).

2.2.1 Prematüre bebeklerin fizyolojik özellikleri

- 1) Vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması; bununla birlikte kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı prematürelere hipotermi riski ile karşı karşıya bırakır. Yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle hipotermiden kaçınılmalıdır.
- 2) Akciğerlerin yapısal eksikliği ve fizyolojik fonksiyon yetersizliği nedeniyle solunum sorunları ilk sıradadır ve desteklenmelidir.
- 3) Santral apne ve bradikardi, santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım merkezlerinin immatüritesi nedeniyle sık rastlanan sorunlardır.
- 4) Patent duktus arteriyozus (PDA), soldan sağa şanta neden olarak pulmoner gaz değişiminin bozulmasına neden olur.
- 5) İmmatür serebral damarlar, germinal matriks intraventriküler kanamaya neden olur.
- 6) Enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır.
- 7) Böbrekteki glomerülo-tübüler dengesizlik nedeniyle sık olarak sıvı elektrolit bozuklukları görülür ve bu durum özellikle gebelik haftası <32 hafta olan pretermelerde önemlidir. Preterm bebeklerin glomerüler filtrasyon hızları term bebeklere göre daha düşüktür. Yine, term bebeklere göre insensibl sıvı kayıpları daha fazla olmaktadır. Ventilasyon ihtiyacı, çevre ısısının yüksek olması ve fototerapi de insensibl sıvı kayıplarını artırmaktadır. Eğer bu kayıplar yerine konmazsa elektrolit dengesi bozulur ve hipernatremik dehidratasyon, asidoz, hipotansiyon gelişebilir. Ancak fazla sıvı verilmesi durumunda ise bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), PDA ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme riski artmaktadır.
- 8) Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır (44–46).

2.2.2 Prematüre sorunları

İmmatürasyonun derecesi oranında sıklığı artan prematüre bebeğin sorunları genellikle tüm sistemleri içeren sorunlardır. RDS, anemi, apne, retinopati, NEK, PDA, İVK ve bronkopulmoner displazi (BPD) bunların en ön önemli olanlarıdır (39).

Apne ve bradikardi

Çoğu kez bradikardinin de eşlik ettiği, 15-20 saniyeden daha uzun süreli solunum durmasına apne denilmektedir. Prematüre bebeklerin %30-40'ında görülmesi ve ciddi bir sorun olması nedeniyle, apne periyodik solunumdan iyi ayırt edilmelidir (39). Apne; metabolik dengesizliklere neden olan hipotermi, hipertermi, hipoglisemi ve hiponatremi gibi durumlar, santral sinir sistemini ilgilendiren sepsis, anemi, hipoksemi, İVK gibi anormal durumlar, NEK, ilaç etkisi (anneye doğum öncesi magnezyum tedavisi gibi), gastroözefageal reflü gibi patolojik durumlar nedeniyle de görülebilir (47). Prematüre bebeklerde, bunların dışında, belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülebilir. Bu apne türüne prematürenin idiyopatik apnesi denir (39). Beyinde solunum merkezinin immatüritesi, prematüre bebeğin hipoksiye anormal yanıtı ve karbondioksit yanıtının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (47).

Respiratuvar distres sendromu

İlk defa 1903 yılında, respiratuvar distres sendromu, prematürite nedeni ile ölen bebeklerin akciğerlerindeki patolojik görünümün hyalen membran hastalığı olarak adlandırılmasıyla ortaya çıkmış ve bu durumun amniyon sıvısının aspirasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Patolojik bir terim olan hyalen membran hastalığında, sürfaktan eksikliği nedeniyle görülen hyalen membranların oluşması belli bir süre gerektirdiğinden erken dönemde kaybedilen bebeklerde bu membranlar görülmeyebilir.

“Respiratuvar distres sendromu” ise hastalığın klinik bulgularını tanımlayan asıl terimdir (47).

RDS'nin, 1950'lerin sonuna doğru akciğerlerdeki sürfaktan yetersizliği nedeniyle geliştiği anlaşılmış, 1960'lı yıllarda sürfaktan sentezi ile ilgili bilgiler artmış, 1970'lerde ventilatör tedavisinin prensipleri oluşturulmuş ve 1980'li yıllarda ekzojen sürfaktanın RDS gelişen vakalarda, tedavideki etkinliği kanıtlanmıştır (47,48).

Daha çok prematüre bebeklerde görülen RDS, doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan, solunum sıkıntısı, ekspiratuvar hırıltı ve inlemelerle karakterize olan akut bir hastalıktır. Akciğer grafisinde, her iki akciğerde yaygın atelektaziler ve tipik retikülogranüler görünüm ile karakterizedir (47,49).

Otuzikinci gebelik haftasından önce meydana gelen doğumların oranı RDS'nin insidansını belirleyen en önemli faktördür. RDS'nin insidansı, bu oran arttıkça artmaktadır. Yine RDS insidansının gebelik yaşı küçüldükçe arttığı ve klinik bulguların şiddeti ile gebelik yaşı arasında ters orantı olduğu bilinmektedir (47-49).

İntraventriküler kanama

ÇDDA prematürelere beyin hasarı ciddi ve önemli bir problemdir. Periventriküler lökomalazi (PVL) ve İVK majör patolojik lezyonlardır. İntraventriküler kanama subependimal germinal matrikste meydana gelir (48). İnce kapiller damarlardan zengin bir bölge olan germinal matrikste kolaylıkla kanama gelişebilir. İVK meydana gelmişse daha sonrasında germinal matriks harabiyeti, periventriküler hemorajik infarkt ve posthemorajik hidrosefali görülebilir. Genellikle, mekanik ventilasyon gerektirecek ağır RDS'li prematürelere İVK oluşması için risk altındadır. Seri ultrasonografi yöntemi ile

kanamanın meydana gelme zamanı belirlenebilir. Kanama, etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde hayatın ilk gününde meydana gelirken, %90'ında ilk 72 saatte görülebilir (49).

Nekrotizan enterokolit

Nekrotizan enterokolitin patogenezi iyi açıklanamamıştır. Deneysel ve klinik çalışmalar hastalığın, stresle karşılaşmış ve koruyucu mekanizmaları henüz tam olgunlaşmamış olan bağırsağa çeşitli faktörlerin de etki etmesiyle oluştuğunu göstermektedirler (39). Klinik bulgular ve semptomlar NEK'te oldukça değişken seyrederler. Sıklıkla ilk olarak gastrointestinal disfonksiyon ile belirti verir. Abdominal distansiyon, kusma, beslenme sondasından safralı geri gelen, hematokezya, ısı düzensizliği, letarji veya hipotansiyon görülebilir (50). Direkt karın grafisinde bağırsak anslarında genişleme, bağırsak duvarında ödem görülebilir. Bağırsak duvarında gaz varlığına işaret eden "pneumatis intestinalis" NEK'in patognomonik bulgusudur. Bunun dışında perforasyon gelişmesi halinde batında serbest hava ve asit de görülebilir. Portal vende gaz görülmesi, hastalığın hızla ilerlediğine işaret eder. İlerleyişini ve ağırlığını belirlemek için geliştirilen klinik evrelemeye göre (modifiye Bell sınıflaması) şüpheli, kesin ve ilerlemiş NEK olmak üzere 3 klinik evreye ayrılır (51). NEK vakalarında tedavi yoğun olmalıdır. Beslenme durdurularak nazogastrik dekompresyon yapılır. İntravenöz sıvı tedavisi uygulanır. Kültür için örnekler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi planlanır (39).

Prematüre retinopatisi

Prematüre retinopatisi, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin önemli bir hastalığıdır. Sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik haftası düştükçe artar (52). Körlüğün

gelişmiş ülkelerde görülen ana nedenlerinden biri ROP'tur. Daha önceleri retrolental displazi olarak adlandırılan ROP retinanın ana vaskülarizasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Sıklıkla yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalan prematür infantlarda görülür. Prematüre retinopatisinin neden olduğu körlükle ilgili yapılmış iyi bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda yenidoğan bakımındaki gelişmeler neticesinde ROP insidansında azalma olduğu bildirilmiştir (52).

Erken dönemde klinik belirti vermeyen bir hastalık olan ROP ancak tarama programlarıyla saptanabilir. Böylelikle, bu bebeklerde erken tanı ve tedavi, ilerleyen zamanda oluşabilecek ve görme rehabilitasyonu gerektirecek sekellerin takibinde önemli yere sahip olmaktadır (53). Doğum ağırlığı 1500 gr'dan, gebelik haftası 28 haftadan küçük prematürelere ve doğum ağırlığı ve gebelik haftası daha büyük ama riskli prematürelere postkonsepsiyonel 31-33 haftalar veya postnatal 4-6 haftalar arasında (hangisi daha erken gelirse) ROP konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından, hasta başında indirekt fundoskopi uygulanarak ROP tarama muayeneleri yapılmalıdır (54).

Prematüre anemisi

Eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, demir depolarının yetersizliği, hızlı büyüme, eritropoietin eksikliği ve laboratuvar testleri için sık kan alma işlemleri nedeniyle prematürelere anemi sık gelişir. Eritrosit süspansiyonu, demir tedavisi, ve/veya demir profilaksisi gerektiğinde anemi tedavisinde kullanılırlar (39).

Prematüre anemisinde retikülosit sayısı düşük, kan ve kemik iliğinde eritrosit prekürsörleri normal sayılarda ve eritropoietin düzeyleri düşüktür . Transfüzyon, eritropoietin yanıtını baskıladığından sınırlı sayıda yapılmalıdır (39).

Patent Duktus Arteriyozus

PDA, çocuklarda konjenital kalp hastalıkları içinde %10-15 oranında, ikinci sıklıkta yer almaktadır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın prematürelde görülme oranı doğum ağırlığı 1000 gr'dan az olanlarda %42, 1000-1500 gr arasında olanlarda %21 ve 1500-1750 gr arasında olanlarda %7'dir. RDS olan ve ventile edilen ÇDDA bebeklerde sıklığı %50'den fazladır (39).

Hipoksi, genel durumun akut olarak bozulması, kardiyovasküler instabilite, ekstrasellüler sıvı artışı ve duktusun prostoglandin salınması PDA'nın devamlılığına neden olur (46).

Pretermlerde PDA nedeniyle ROP, NEK, İVH ve BPD riski artar. Sıvı kısıtlaması, kardiyovasküler stabilizasyonun sağlanması, prostoglandin sentetaz inhibitörleri ve bunlarında başarısızlığı durumunda cerrahi kapama tedavileri uygulanır (55).

Bronkopulmoner displazi

2.3 Bronkopulmoner Displazi

Respiratuvar distres sendromunun seyri 1960'lı yıllardan itibaren mekanik ventilasyonun uygulanmaya başlaması ile değişmiş ve hastaların sağ kalım oranlarında artma gözlenmiştir. Fakat mekanik ventilasyon uygulamasıyla beraber uzun dönemde akciğer sorunları gözlenmeye başlanmış ve bu sorunlar en önemli morbidite nedenlerinden biri haline gelmiştir (56).

Bu sorunların en önde geleni 1967 yılında tanımlanmış olan BPD'dir. Prematüre bebeklerde antenatal kortikosteroidlerin, ekzojen sürfaktan tedavisinin kullanıma

girmesi; invaziv olmayan monitorizasyon ve mekanik ventilasyon alanlarında yeni tekniklerin geliştirilmesi sağ kalım oranlarında artma sağlamış, bu durum da dolayısıyla BPD'nin insidansında artışa neden olmuştur (13).

Sık hospitalizasyon, yüksek oranda mortalite, büyüme-gelişme geriliği ve nöropsikomotor gelişme geriliklerine neden olması sebebiyle BPD klinik olarak son derece önem arzeden bir hastalıktır. Bu sebeple de BDP'nin nedenlerini belirlemek, önlemek ve tedavi etmek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır (13).

Northway ve arkadaşları tarafından ilk kez 1967'de bildirilen bebekler, antenatal steroid ve sürfaktan tedavisi almamış, 30-34. gebelik haftasında doğmuş, ortalama doğum ağırlığı 2200 gr olan, RDS nedeniyle yüksek oksijen konsantrasyonu ve yüksek basınçta, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi almış bebeklerdir. Klinik gidiş, radyolojik bulgular incelenerek bu bebeklerde BPD tanımlanmıştır (57,58).

1979 yılında Bancalari ve arkadaşlarının tanımladığı ve 1980'li ve 1990'lı yıllarda da en sık kullanılan BPD tanımında; en az üç gün süreyle mekanik ventilasyon alan, 28 günden daha uzun süre oksijen tedavisine bağımlı kalmış ve artmış solunum eforu ile akciğerlerde radyolojik değişiklik bulguları gösteren yenidoğanlardaki solunum yetmezliği BPD'dir demişlerdir (59).

Yirmisekiz günlük süreye kadar oksijen tedavisine ve/veya mekanik ventilasyona bağımlılık gösteren fakat belirgin pulmoner tutulumu olmayan ve taburcu edilmeden önce asemptomatik hale gelen ve oksijen bağımlılığından kurtulan vakalar nedeniyle kronik akciğer hastalıklarının gelişimi yönünden daha yüksek riske sahip olan

yenidoğanları saptamak amacıyla oksijen ihtiyacı postnatal 36. haftadan sonra da devam eden bebeklerde “preterm bebeklerin kronik akciğer hastalığı” terimi tanımlanmıştır (60).

Yeni ventilasyon tekniklerinin geliştirilmesi, antenatal steroid ve postnatal sürfaktanın kullanılmasıyla birlikte ilk dönemlerde majör risk faktörü olarak yüksek oksijen konsantrasyonu ve basınçta, uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan prematüre bebeklerde tanımlanan BPD, bu gelişmelerle gebelik haftası daha küçük, hafif RDS kliniği olan veya hiç RDS kliniği olmayan, az miktarda oksijen desteğine ihtiyaç duyulan, düşük basınç ve oksijen uygulamalarıyla kısa süreli ventilasyon desteği yapılanlarda da görülmeye başlanmıştır. Gelişen bu tabloya yeni BPD veya kronik akciğer hastalığı denmiştir. Bu hastalarda CO₂ retansiyonuna neden olan apne, zayıf solunum çabası gibi durumlar nedeniyle hafif ventilasyon uygulanmakta ve sonrasında birkaç günlük geçici iyilik hali görülmektedir. Genellikle PDA ve enfeksiyonun da eşlik ettiği bu dönemde akciğer fonksiyonları hızla bozulur ve oksijen ihtiyacında hızlı bir artma neticesinde BPD tablosu ortaya çıkar (61,62).

Klinik bulgularla BPD tanısı koymak, değişik merkezlerin oksijen tedavisi uygulama protokollerindeki farklılıklar nedeniyle karmaşık hale geldiğinden fizyolojik tanı kriterleri geliştirilmiştir. BPD tanımında postmenstrüel 36. haftada ek oksijen gereksinimini ifade eden klinik kriterler ile fizyolojik kriterler geniş kapsamlı bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Postmenstrüel 35-37. haftada mekanik ventilatöre bağlı olanlar, sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) gerektirenler veya periferik oksijen saturasyonunu (SPO₂) %90-96 arasında tutmak için %30’un üzerinde fraksiyone inspiratuvar oksijen (FiO₂) gereksinimi olanlar fizyolojik olarak BPD tanısı almışlardır.

%90-96 arasında SPO₂ sağlamak için istirahat halinde %30'dan az oksijen desteği gereksinimi olanlar veya %30'dan fazla oksijen ile %96'nın üzerinde SPO₂ olanlarda oksijen desteği basamak basamak azaltılarak 30 dk boyunca oda havasında oksijensiz kalabilenler BPD tanımının dışında tutulmuşlardır. BPD tanımının fizyolojik tanımlama kriterlerine dayanılarak konmasının daha objektif olduğu ve böylelikle klinik olarak BPD tanısı alan hastaların sayısında %30 azalma olduğu belirtilmiştir (63).

Epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik özelliklerinde farklılıklar olması nedeniyle BPD'nin esas olarak tanımlanması 2001 yılında Amerikan Ulusal Halk Sağlığı enstitüleri (NICHD, NHLB, ORD) tarafından yayımlanan kriterlere göre yapılmaktadır (Tablo 1). Buna göre kronik akciğer hastalığı teriminin yenidoğan dönemi dışında tüm yaş gruplarındaki akciğer hastalıklarını da içerdiiğinden ve hem epidemiyolojik hem de etiyopatojenik açıdan yenidoğan döneminde görülen bu tablo diğer yaş gruplarından farklı olduğundan tanımlamada bronkopulmoner displazi teriminin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (14).

BPD tanımlaması otuzikinci gebelik haftasının altında ve üstünde doğan bebekleri ayrı ayrı sınıflandırarak yapılmaktadır. Buna göre bu bebeklerin 28 günden fazla oksijen bağımlılıklarının olmasının yanında 32 haftanın altında doğanları postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu olurken; 32 haftanın üstünde doğanları ise postnatal 4-8. haftada veya taburcu edilirken değerlendirerek oksijen ihtiyaçlarının olup olmamasına göre hafif, orta, ağır BPD olarak sınıflandırılmaları gerektiği vurgulanmıştır (Tablo 1) (14).

Tablo 1 BPD'nin tanısal kriterleri ve ağırlık derecesinin sınıflandırılması

<i>En az 28 gün oksijen tedavisi alan yenidoğan:</i>	<i>Doğumdaki gestasyonel yaş < 32 hafta</i>	<i>Doğumdaki gestasyonel yaş ≥ 32 hafta</i>
Yeniden değerlendirme zamanı *	Postkonsepsiyonel 36. hafta veya taburcu edilirken δ	Postnatal 28-56. gün veya taburcu edilirken δ
Hafif BPD	Oksijen desteğine ihtiyaç yok (oda havasındaki O ₂ yetiyor).	Oksijen desteğine ihtiyaç yok (oda havasındaki O ₂ yetiyor).
Orta BPD	FiO ₂ gereksinimi < 0.30 Ω ◇	FiO ₂ gereksinimi < 0.30 Ω ◇
Şiddetli BPD	FiO ₂ gereksinimi ≥ 0.30 ve/veya CPAP veya MV Ω ◇	FiO ₂ gereksinimi ≥ 0.30 ve/veya CPAP veya MV Ω ◇

CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı; **MV:**

Mekanik ventilasyon

* Yeniden değerlendirme zamanındaki oksijen ihtiyacı ve/veya yardımcı ventilasyon (nazal CPAP veya MV) akut bir olayı yansıtmamalıdır; daha ziyade bebeğin günlerdir sürmekte olan olağan günlük terapisini yansıtmalıdır. Bunun yanı sıra, gerçek oksijen ihtiyacını ve/veya yardımcı ventilasyonu teyit etmek için fizyolojik bir testin yapılması önerilmektedir. Ancak bu test henüz tanımlanmamıştır.

δ Hangisi daha önce

meydana gelirse.

Ω FiO₂'nin nasıl ölçülmesi gerektiği konusunda kabul

görmüş veri yoktur.

◇ Respiratuvar hastalık dışındaki durumların (örnek olarak, santral apne, diyafragma paralizisi, vs.)

tedavisi için oksijen ve/veya yardımcı ventilasyon alan hastalar değerlendirmeye alınmamalıdır. Ancak bu hastalarda ek olarak parankimal akciğer hastalığı ve respiratuvar distres durumları da mevcutsa değerlendirmeye alınabilirler.

2.3.1 Sıklığı

Oksijen ihtiyacının süresine, tanımlamaya, takip edilen hasta sayısına, tedavi yöntemlerine ve hesaplamanın tüm yenidoğanlarda, sağ kalanlarda veya sadece mekanik ventilasyon alanlarda yapılmış olmasına göre literatürlerde BPD insidansı değişik oranlarda verilmiştir. Ancak Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu çok merkezli bir çalışma yaparak sonucunda 500-1500 gr doğum ağırlığı olan ve postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı devam eden prematürelde BPD sıklığını %3-43 arasında bildirmişlerdir (62).

2.3.2 Patofizyoloji

Bronkopulmoner displazi, akciğerlerde meydana gelen hasara ve inflamasyona pulmoner yapının immatüritesi ile birlikte genetik yatkınlığın da etkisiyle anormal onarım cevabı neticesinde görülmektedir (57).

İmmatür akciğerde sürfaktan eksikliğinin de etkisiyle pozitif basınçlı ventilasyon ile epitel hasarlanması gelişir (64). Ayrıca yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılması toksik radikallerin oluşmasına neden olarak akciğer hasarını artırır. Hiperoksi ve barotravmayla başlayan inflamasyon tablosuna enfeksiyon ve beslenme yetersizliği gibi faktörlerin de eklenmesiyle bu hasar daha da artar ve fibrozisle sonuçlanarak solunum fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (13,57).

Bronkopulmoner displazi klinik ve patolojik olarak Northway tarafından dört evreye ayrılmıştır (58).

Evre I (yaşamın 1-3. günleri): Hyalen membran hastalığına ait bulgular

Evre II (yaşamın 4-10. günleri): Akciğer grafisinde hava bronkogramlarına eşlik eden opasiteler, yaygın atelektazi ve amfizem alanları, görülür

Evre III (yaşamın 11-30. günleri): Yaygın bronşiyal ve bronşiyoler metaplazi ve hiperplazi görülür. Akciğer grafisinde kistik alanlara rastlanır.

Evre IV (yaşamın 30. gününden sonra): Havayolları ve alveollerde destrüksiyonla birlikte masif fibrozis izlenir. Akciğer grafisinde masif fibrozis, ödem ile konsolidasyon ve hiperinflasyon alanları bir arada bulunur (57,58).

2.3.3 Risk faktörleri

Prematürite

Bronkopulmoner displazi insidansının gebelik haftasının azalmasıyla ters orantılı olarak insidansının artması nedeniyle akciğer immatüritesi en önemli risk faktörüdür.

Gestasyonun 3. haftasında ön bağırsağın endodermal hücrelerinden akciğer gelişimi başlar. Bu gelişme prenatal beş dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eder. Gestasyonun 16-26. haftaları arasında pulmoner hava yollarının olgunlaştığı kanaliküler dönemde oluşacak bir hasar akciğer morfogenezisini önemli ölçüde bozduğundan kritik bir dönem olarak kabul edilir. Gestasyonun 26-36. haftaları arasında terminal respiratuvar ünitelerin geliştiği sakküler dönemde ve gestasyonun 36. haftası ile postnatal 2 yaş arasında gerçekleşen alveolar dönemde meydana gelecek bir hasarın akciğer morfogenezindeki patolojik etkisi daha hafif olmaktadır. Akciğer hasarı sonucu meydana gelen BPD bu nedenle akciğerlerin morfogenezindeki aksaklığı da göstermektedir (13,65,66).

Volütravma/Barotravma

Bronkopulmoner displazinin patogenezinde pozitif basınçlı ventilasyon neticesinde gelişen volütravma ve barotravmanın önemli rolleri vardır. Bronkopulmoner displazi insidansı açısından düşük basınç ve uzun inspiriyum zamanı ile ventile edilen bebekler ile yüksek basınç, kısa inspiriyum zamanı ile ventile edilen bebekler arasında fark yoktur.

Hayvan çalışmalarında, sürfaktan eksikliği olan prematüre hayvanlarda, yüksek basınç ve yüksek tidal volümün akciğerde yaptığı hasar gösterilmiştir. Yüksek tidal

volümün akciğerde hasara neden olabileceği ve inflamatuvar olayları başlatabileceği bu deneysel bulgularla gösterilmiştir (57). Artmış ekspiryum sonu pozitif basıncın – “positive end expiratory pressure”- (PEEP), akciğeri, yüksek inflasyon basıncının neden olduğu hasardan, dolayısıyla da BPD’den koruduğu gösterilmiştir. Aşırı ventilasyon tedavisi sonucu gelişen hipokarbinin, artmış tidal volüm ve yetersiz PEEP ile birlikte BPD riskini artırdığı düşünülmektedir. Bununla birlikte akciğerin aşırı havalanması ile birlikte olan pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizemle BPD arasında güçlü bir ilişki vardır (57,67).

Hiperoksi/oksidan stres

Yüksek oksijen konsantrasyonu ve serbest oksijen radikallerinin BPD gelişimindeki rolü önemlidir. Doğrudan endotel ve epitelyumda hasarlanma meydana getiren yüksek oksijen konsantrasyonu endotelial ve epitelyal bütünlüğün kaybolmasına neden olur ve bu durum interstisyel ödem ve hyalen membranların oluşmasıyla sonuçlanır. Daha sonra bu bölgeye göç eden nötrofiller inflamasyonu belirginleştirir ve ardından da fibrozis meydana gelir.

Özellikle süperoksit anyon (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH) gibi hiperoksi, reperfüzyon ve inflamasyon durumlarında açığa çıkan radikaller DNA molekülü yapısında bulunan lipidleri ve proteinleri etkileyerek lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve sonuç olarak DNA hasarına neden olmaktadır. Bununla birlikte sürfaktan sentezini de azaltırlar. İnflamatuvar hücreler için de kemotaktik olan serbest oksijen radikalleri tüm bu olayların etkisiyle hücresel yapılar da zedelenme ve hücre ölümüne öncülük etmiş olurlar. Antioksidan savunma

mekanizmaları henüz yetersiz olan prematürel serbest radikal hasarına karşı daha duyarlıdırlar ve artmış oksidatif stresle başedemezler (13,56,57,65,68).

Yaşamın ilk gününde trakeal lavaj sıvılarında ve idrarlarında okside askorbik asit, ürik asit, allantoin ve o-tirozin gibi peroksidasyon göstergeleri olan maddelerde artma bulunan prematürelde doğumdan önce bronkopulmoner displazi gelişiminin uyarıldığına dair görüş bulunmaktadır (68).

Enfeksiyon/İnflamasyon

Bronkopulmoner displazi patogeneğinde akciğer hasarı modellerinde çeşitli inflamatuvar hücrelerin ve araçların rol oynadığı gösterilmiştir (69). BPD gelişen bebeklerde yaşamın ilk haftasında havayolu sekresyonlarında inflamatuvar hücrelerden nötrofiller daha baskın olarak bulunurken, daha sonra alveolar makrofajlar daha baskın hale gelmektedirler (70). Erken inflamatuvar cevapta önemli medyatörler olan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 BPD gelişen bebeklerin havayolu sekresyonlarında artmış olarak bulunurlar. Bu sitokinler salınması hipoksi, hiperoksi, endotoksin ve enfeksiyon ajanlarından *Ureoplasma urealyticum* tarafından uyarılan alveolar makrofajlar, fibroblastlar, tip 2 pnömositler ve endotelial hücreler tarafından olur (70).

Hem prenatal hem de postnatal dönemde geçirilen enfeksiyonların BPD riskini artırdığı görülmüştür. Asendan olarak gelişen hafif şiddette bir koryoamniyonit erken doğuma neden olmanın yanında mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi almayan bebeklerde pulmoner inflamasyona neden olur ve BPD riskini artırır (69,71). Doğum esnasında (61) havayolları *Ureoplasma urealyticum* ile kolonize olan bebeklerin BPD

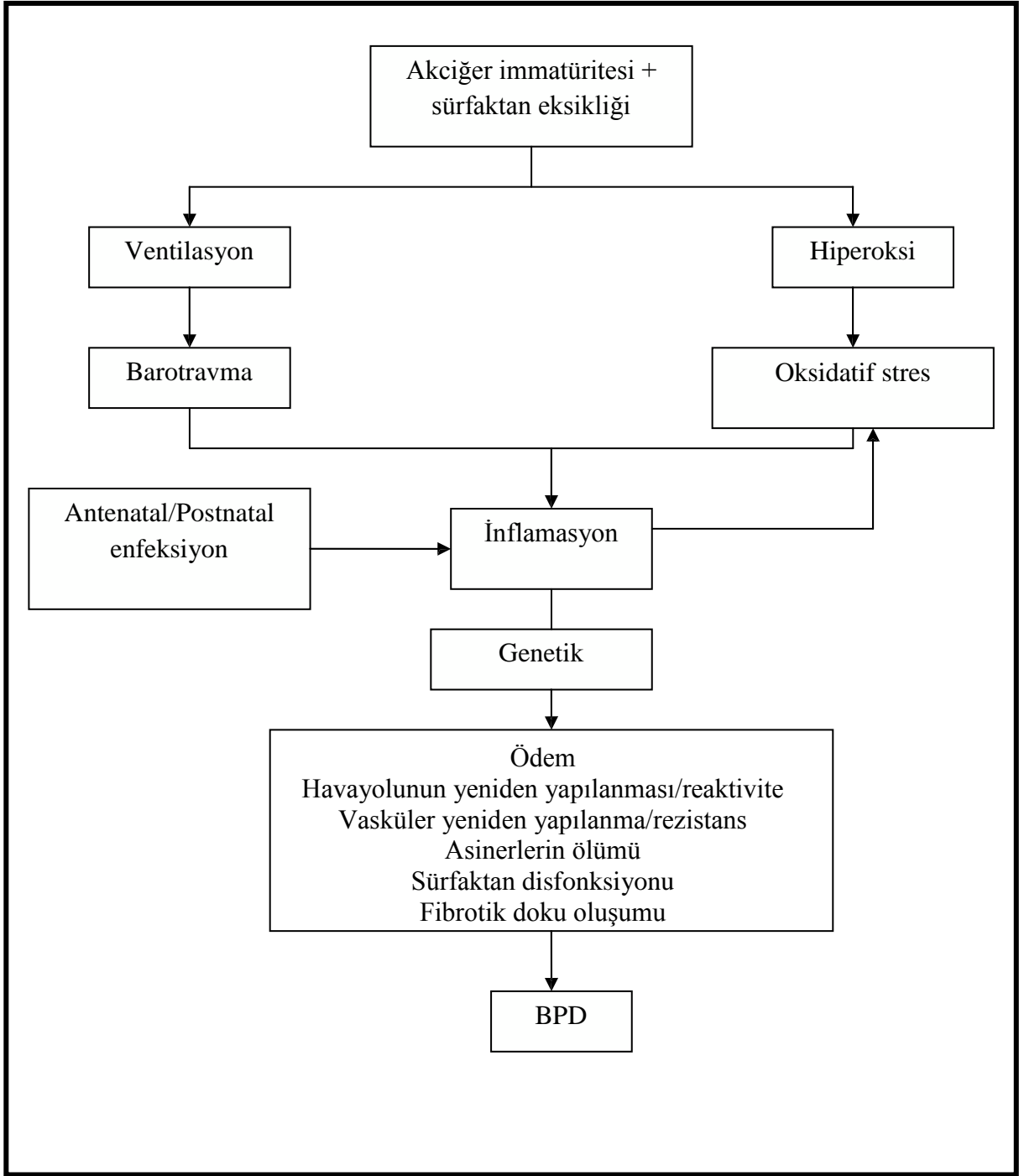
açısından risk altında oldukları gösterilmişse de özellikle koryoamniyonit gibi maternal enfeksiyonların BPD gelişiminde daha önemli rolü olduğu anlaşılmıştır (67).

Patent Duktus Arteriyozus

Patent duktus arteriyozus, pulmoner kan akımının artmasına ve intersitisyel ödeme neden olarak akciğer kompliyansının azalmasına ve havayolu direncinin artmasına neden olur. Bu durum agresif ve uzamış ventilatör tedavisi ve uzun süreli oksijen desteği gerektirerek BPD gelişmesine zemin hazırlar (13). Patent duktus arteriyozus ile birlikte bir nozokomiyal enfeksiyon varsa PDA'ya bağlı akciğerlerde sıvı yüklenmesi ve BPD gelişimi riski daha da artar (61).

Genetik

Bronkopulmoner displazi gelişiminde genetik yatkınlık olabilir ancak henüz kesin olarak mekanizması ortaya konmamıştır. Akciğerlerin onarımında normal akciğer dokusunun yeniden yapılandırılması için devreye giren fibroblast proliferasyonu ve fibrozis genetik ile ilişkili olabilir. İnflamatuvar mediyatörleri tetikleyen ve pulmoner büyümeyi düzenleyen genlerin etkilenmiş akciğer dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Gen ekspresyonu ile fibrozise zemin hazırlayan mediyatörler salınır (13,14). Yine fibrozis gibi sürfaktan sistemi, inflamatuvar cevap, antioksidan enzimler de genetik polimorfizmden etkilenirler. Sürfaktan proteinleri (SP), “transforming growth factor- β 1” (TGF- β 1) ve VEGF’yi kodlayan genlerde de polimorfizm görülmüştür.



Şekil 2 Bronkopulmoner displazi etiopatogenezi

Bunların dışında A vitamini eksikliği de etiopatogeneizde önemlidir. BPD gelişen bebeklerde A vitamini düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Yaşamın ilk haftasında adrenal yetmezlikle birlikte kortizol düzeyi düşük olanlarda akciğer inflamasyonunun ve dolayısıyla BPD insidansının arttığı bildirilmiştir. Bu bebeklerde

düşük doz hidrokortizon ile yapılacak erken tedavi BPD'yi önler (57,62). Şekil 2'de (57) BPD etyopatogenezi özetlenmiştir.

2.3.4 Klinik Bulgular

Yenidoğan bakımında mekanik ventilasyon kullanıma girmeden önce RDS olan bebekler ya ölüyor yada solunum sıkıntısı olmadan iyileşiyorlardı (58). BPD epidemiyolojisi, patolojisi ve kliniğinde sürfaktan ve antenatal seroid uygulamaları ile büyük değişiklikler olmuştur (62). Genellikle preterm olan ve mekanik ventilasyon uygulanan yenidoğanlarda uzun süren oksijen bağımlılığına ait bulgular ve radyolojik bulgularla ilişkili respiratuvar semptomlar klinik tabloyu oluşturur. Takipne, dispne, retraksiyon, solunum yolu sekresyonlarında artış, daha ağır vakalarda ise hipoksi ve hiperkapni görülebilir. Büyüme geriliği, öksürük ve wheezing sık olarak karşımıza çıkar. Sağ ventrikül hipertrofisi, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ağır olgularda görülebilmektedir (13,56).

BPD'li bebeklerin günümüzde yaklaşık üçte ikisinin doğum ağırlığı 1000 gramın altında ve gebelik haftaları 28 haftanın altındadır. Apne ve yetersiz solunum çabası bu bebeklerde postnatal dönemde ağır RDS'den daha sık olarak solunum desteği gerektiren durumlardır. Patent duktus arteriyozus, pnömoni ve sepsis gibi durumlar akciğerde inflamasyonu artırır ve solunum desteği süresinin uzamasına neden olurlar (72). Northway ve arkadaşlarının tanımladığı radyolojik görünüme günümüzde nadir olarak ratlanmaktadır (73).

Bronkopulmoner displazi'ye gidiş klinik olarak yavaş seyreder. Akciğer fonksiyonlarının düzelmesi, radyolojik olarak akciğer grafisinde düzelme, mekanik ventilasyondan ayrılma ve oksijen desteğinin kesilmesi uzun sürer. Takipne ve

retraksiyonlar mekanik ventilasyondan ayrıldıktan sonra da uzun bir süre devam eder. Dinlemekle akciğerlerde krepitan raller ve bronşiyal sesler duyulur. Bazen havayollarında sekresyon birikmesi nedeniyle obstrüksiyona bağlı lobar veya gezici segmental atelektaziler görülebilir (62).

Ağır BPD'li yenidoğanlarda ilerleyici solunum yetersizliği ve ciddi akciğer hasarı ölüme neden olabilir. Bu bebeklerde bronkomalazi ile birlikte ağır havayolu hasarı olur. İntratorasik basıncın artmasıyla ciddi bir havayolu obstrüksiyonu olur. Wheezing ile birlikte ani siyanoz gelişebilir. Hasta ventilatör desteğindeyse saturasyonda ani düşmeler olur. Hastaların bir kısmında gelişen pulmoner dolaşım ve sistemik dolaşım arasındaki anastomozlar pulmoner hipertansiyonu şiddetlendirir. Ciddi akciğer hasarı olan vakalarda, akciğerlerin akut viral veya bakteriyel enfeksiyonları sık görülen ve ölüme sonuçlanabilen komplikasyonlarıdır. BPD'de diğer bir komplikasyon olan osteopeni kostalarda ve diğer kemiklerde kırıklara neden olabilir. BPD'li bebekler, normal bir gebelikte son iki ayda kalsiyumun kemiklerde depolandığı dönemi yaşamadan dünyaya gelirler. Ayrıca total parenteral nutrisyonda kullanılan kalsiyum ve D vitamini düzeyleri düşüktür ve BPD tedavisinde kullanılan diüretiklerin de kalsiürik etkileri vardır (62).

2.3.5 Korunma

1-Erken doğumun önlenmesi

2-Doğum öncesi steroid tedavisi

3-Sürfaktan uygulaması: Akut akciğer hasarının tedavisinde sürfaktan çok başarılı olmuştur ancak BPD sıklığına etki etmediği görülmüştür. BPD gelişme riski yüksek

olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma oranlarının artmış olması bu durumun nedeni olabilir (74).

4- Antienflamatuvar ve bronkodilatör ilaçlar: Eğer bebek 7 günden daha uzun süredir mekanik ventilasyon desteğindeyse ve tekrarlayan atelektaziler gibi BPD ile uyumlu radyolojik bulgular, diüretiklere rağmen dirençli pulmoner ödem, wheezing, akciğer sekresyonlarında artış varsa glikokortikoid tedavisi başlanabilir (13). Postnatal dönemde glikokortikoidler ilk uygulandığında BPD sıklığının azaldığı görülmüş. Ancak uzun dönemde istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkması nedeniyle kullanılması halen tartışmalıdır (71).

5- Patent duktus arteriyozusun kapatılması

6- Sıvı tedavisi

7- Enfeksiyonların kontrolü

8- Mekanik ventilasyon tedavisi: Mekanik ventilasyonun amacı akciğer hasarına yol açmadan, aşırı havalanmayı önleyerek fonksiyonel rezidüel kapasiteyi artırmak olmalıdır. Tidal volümü düşük tutmak (4-6 ml/kg), yeterli PEEP sağlamak, permissif hiperkapni sağlamak, bebeği prone pozisyonda yatırmak, nazal CPAP uygulamak, yüksek frekanslı ventilasyon (HFO) uygulamak uygulanabilecek yöntemlerdendir. Ancak tüm bu yöntemlerin kesin olarak BPD insidansını azalttığı gösterilememiştir (13).

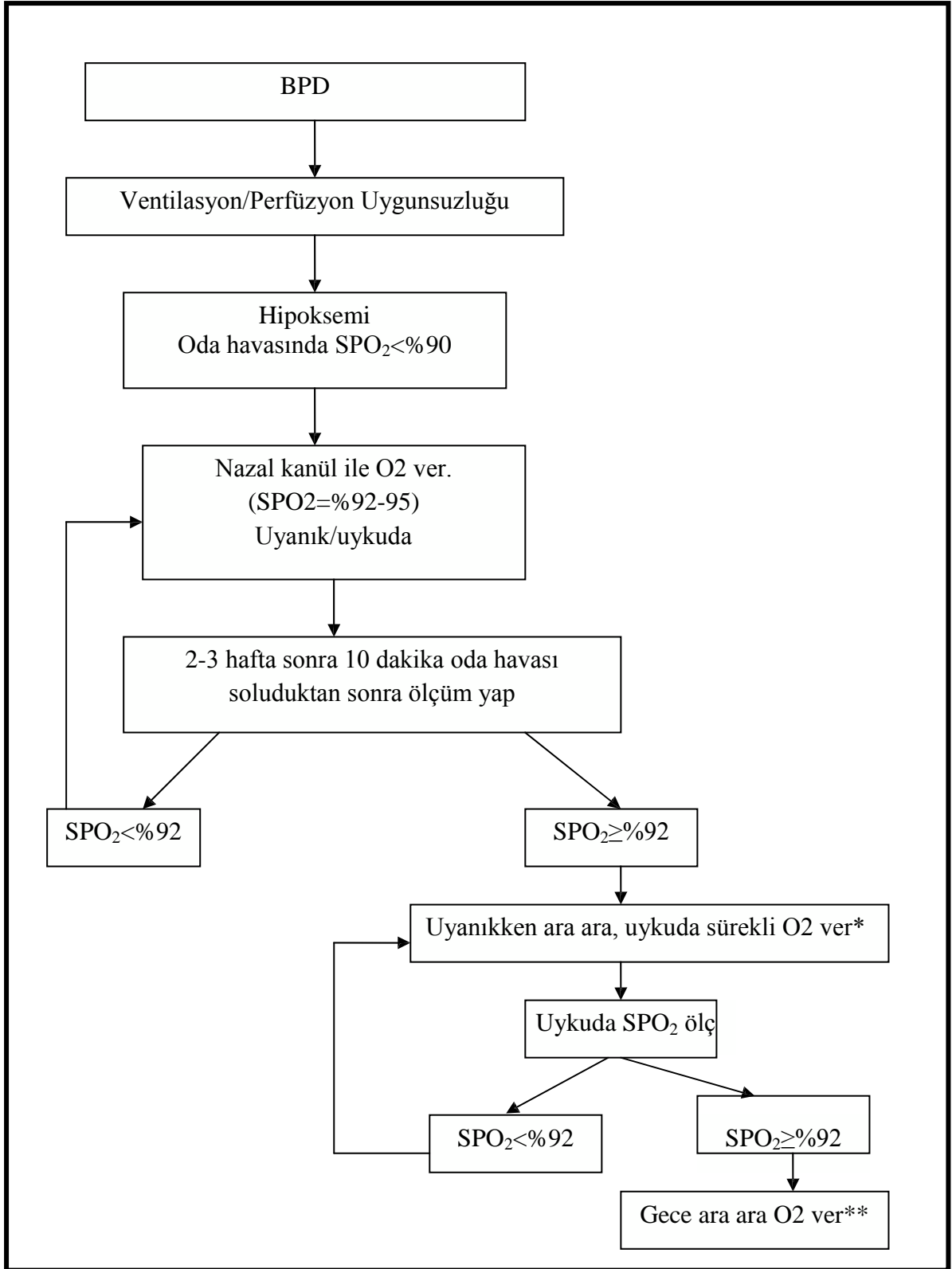
9- Antioksidan ve beslenme tedavileri

2.3.6 Tedavi

1- Uygun mekanik ventilasyon:

2- Oksijen ve vazodilatörler: Bebeğin aldığı oksijen miktarını oksijen toksisitesinden kaçınmak için en kısa zamanda azaltmak gerekir. Ancak bunun yanında dokuların oksijenizasyonunu sağlamak, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimini önlemek için PaO₂ düzeyini 50-55 mmHg üzerinde tutmak gerekir. Beslenme, banyo ve bebeğin ajitasyonu gibi durumlarda oksijen tüketimi artar. Böyle zamanlarda verilen oksijen konsantrasyonu artırılmalıdır (62). Aksi durumda mortalitede artma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale, yetersiz kilo alımı ve havayolu direncinde artış gibi hipokseminin riskleri ortaya çıkar (69). Ağır BPD hastalarına aylar hatta yıllar boyu oksijen desteği gerekebilir. Taburcu olduktan sonra bu hastaların bir kısmına evde de oksijen tedavisi verimeye devam edilir (62).

Bronkopulmoner displazi gelişme ihtimali yüksek olan ÇDDA bebeklerde, BPD'den korunmak için düşük doz inhale nitrik oksit (iNO) pulmoner vazodilatör etkisinden de fayda görüldüğü bildirilmiştir (74). Bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ise pulmoner vazodilatasyon yapmasına rağmen sistemik vazodilatasyon ve miyokard depresyonuna da neden olduğundan sınırlı olarak kullanılmaktadır (62). Şekil 4'te BPD'de oksijen tedavisi özetlenmiştir (75).



Şekil 3 BPD'de oksijen tedavisi

* Diüretik ve steroidler kesildikten sonra oksijen tedavisini kes.

** Eğer kilo alımı yeterli değilse (<15-30 gr/gün) uyanık/uyurken nazal kanül ile oksijen tedavisine tekrar başla.

3- Sıvı tedavisi ve diüretikler: BPD olan bebekler normal ve fazla miktardaki sıvı verildiğinde bunu tolere etmekte zorlanırlar. Ayrıca akciğerlerinde interstisyel alanda sıvı toplanmasına eğilim olması pulmoner fonksiyonun bozulmasına neden olarak hipoksemi, hiperkapni ve ventilatör bağımlılığına yol açar. Bu bebeklerin sıvı tedavisinde kısıtlı sıvı ve tuz verilmeli ancak bunun yanında büyüme için yeterli kalori ve metabolik ihtiyaçları için de yeterli sıvı sağlanmalıdır (62).

Kısıtlı sıvı verilmesine rağmen akciğerlerde sıvı birikirse diüretikler kullanılabilir. Diüretiklerin verilmesiyle akciğer kompliyansında ani düzelme ve dirençte azalma görülebilir. Ancak bu geçici bir düzelmedir ve ilaç kesilince etki de kaybolur (62,67). Ek olarak KCl verilmesi önerilmektedir (57).

4- Postnatal kortikosteroidler: Postnatal dönemde antiinflamatuvar olan kortikosteroid verilen bebeklerde inflamasyonda azalma, sitokinlerin yol açtığı inflamatuvar süreçte baskılanma olduğu görülmüştür. Ayrıca postnatal kortikosteroidlerin sürfaktan sentezini artırdığı, beta-adrenerjik aktiviteyi stimüle ettiği, antioksidan üretimini artırdığı, hücre ve lizozom membranı stabilizasyonu sağladığı ve prostoglandin ve lökotrien sentezini inhibe ettiği de bilinmektedir. Ancak akciğer kompliyansını artması ve direnci azaltmasına rağmen BPD ve hayatta kalma üzerine çok etkili bulunmamıştır. Hipertansiyon, hiperglisemi, adrenal supresyon, büyüme geriliği, nörogelişim bozukluğu ve intestinal perforasyon gibi uzun ve kısa dönemdeki yan etkileri de kaygı verici olduğundan seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmiştir (57).

5- Bronkodilatör ilaçlar: BPD'li hastalarda, havayolu düz kaslarında hipertrofi ve havayolu hiperreaktivitesi görülür. Bu hastalarda, hipoksi hava yolu direncini artıracığından hem yeterli oksijenizasyonu sağlamak hem de bronkokonstriksiyondan

kaçınmak gerekir (62). Kısa süreli inhale veya parenteral beta₂-adrenerjik agonist tedavisinin ventilasyonda düzelme yaptığı görülmüştür. Inhale albuterol bu amaçla en sık kullanılan ajandır. Ancak ciddi yan etkileri ve terapötik indeksinin dar olması nedeniyle sistemik kullanımları sınırlıdır (57). Akut atak sırasında kullanılmaları önerilmektedir (62,67).

6- Beslenme: Bronkopulmoner displazili bebeklerde hem enteral hem de parenteral beslenme büyüme ve iyileşmenin hızlanması için mümkün olduğu kadar çok artırılmalıdır (57). Verilen kalorinin kısıtlı olması durumunda somatik büyüme ve yeni alveollerin oluşması gecikir. Ayrıca bebekte enfeksiyonlara karşı ve oksijen toksisitesine karşı direnç azalır (62). Tedavinin başarısı için parenteral beslenmeye doğumdan sonraki ilk 2-3 günde başlamak ve agresif beslenme rejimleri uygulamak önemlidir. Bunlara ek olarak BPD insidansında azalma sağladığı gösterilen tek ajan A vitamini (57). BPD'li bebekler, diüretik ve steroid tedavisi alanlarda kalsiüriye bağlı osteopeniyi engellemek için ve prematüre osteopenisinden korumak için ek olarak kalsiyum ve D vitamini verilmelidir. Poliansatüre yağ asitleri, A vitamini, demir, bakır, çinko, selenyum ve sülfür içeren aminoasitler BPD'nin önlenmesinde ve tedavisinde önemli nutrientlerdir (62,67).

7- Enfeksiyon tedavisi: BPD'li bebeklerde herhangi bir enfeksiyon ciddi sonuçlar doğurabilir. Bakteriyel, viral veya fungal bir enfeksiyon tedaviyi daha geriye götürür. Bebeğe dokunmadan önce sık el yıkama, aktif solunum yolu enfeksiyonu semptomları olan çocuk ve erişkinlerle teması önlemek önemlidir. Hayatta kalan BPD'li bebeklerde ilk iki yılda respiratory syncytial virüs (RSV) enfeksiyonu hayatı tehdit edici boyutta

olabilir. Bu yüzden The American Academy of Pediatrics (APA) BPD'li tüm bebeklere RSV immünprofilaksisi önermektedir (56).

2.3.7 Prognoz

Hastalığın prognozu ciddiyetine bağlı olarak değişir. İlk bir yılda morbidite ve mortalite daha yüksekken sonraki yıllarda giderek düşer. Akciğer morbiditesi özellikle ilk iki yılda yüksektir ve yaşam boyunca da yüksek seyreder. Düşük doğum ağırlıklı olanların ortalama %50'sinde tekrarlayan wheezing atakları görülür ve bu ataklar %33'ünde okul çağında da devam eder. Ailede atopik dermatit, sigara maruziyeti ve kardeş öyküleri varsa solunum yolu semptomları daha da sık görülür. 12-24 aylar arasında fonksiyonel rezidüel kapasite normale döner. 2-4. ay arasında akciğer kompliyansı normalin %35-50'si kadardır. 10. ayda %60'a çıkar ve 3 yaş civarında normale döner. Rezidüel volüm yavaş yavaş düzelenek 8-10 yaş arasında normale döner. Ancak havayolu direnci erişkin dönemi boyunca bile yüksek seyreder. Hastaların yaklaşık %50'sinde egzersizle indüklenen solunum yolu semptomları görülür (13). Hayatın ilk yılında alt solunum yolu enfeksiyonu riski artmıştır. İlk iki yılda bronşiolit veya astıma bağlı tekrarlayan wheezing atakları nedeniyle birden fazla sayıda hastaneye yatış sık görülür. RSV enfeksiyonu bu çocuklarda hastanede kalma süresinde uzama hatta ölüme neden olabilir (62).

BPD'li çocukların okul çağında %50'sinde sağ ventrikül hipertrofisi görülür (13). Ağır BPD'li hastalarda kor pulmonale gelişmişse mortalite %40 a kadar yükselebilir (57).

Kısa dönemli takiplerinde yapılan çalışmalarda BPD'li çocukların boy ve vücut ağırlıklarının geri kaldığı gösterilmiş ancak yaşlılarıyla olan bu farkın uzun dönemli

takiplerinde 8-10 yaş civarında kapandığı görülmüştür. Hastalarda görülen büyüme geriliğinin BPD'den ziyade düşük doğum ağırlığına ve prematüre doğuma bağlı olabileceği düşünülmektedir (13).

Hayatın ilk iki yılında nörolojik problemlerin görülme sıklığı %0-60 arasında değişmektedir. Bu sıklık, sosyoekonomik düzey, perinatal bakım ve hastalığın ağırlığına göre değişmektedir (4R 1Qa3e 3 Eedir (13)). Postnatal steroid tedavisi ile artan serebral palsi riski arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Ancak nörogelişimin bozulmasında hastalığın kendisinin ne kadar yada postnatal steroid tedavisi ile birlikte kötü beslenme, büyüme geriliği ve uzun süre hastanede kalmanın ne kadar payı olduğu belli değildir (57).

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ağustos 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapıldı. 32. gebelik haftasından önce doğan bebekler çalışmaya alındı. Majör konjenital anomali, metabolik hastalık, ağır hipoksi, sepsis ve ağır kardiyorespiratuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesinde yerel etik değerlendirme komisyonu onayı alındı. Ailelere bilgi verilerek izin alındı. Çalışma Fatih Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi olarak kabul edilip desteklenmiştir.

Hastaların prenatal öykülerinden anne yaşı, annede diyabet, preeklampsi, kronik hipertansiyon, annelerin son adet tarihi, gebelikteki ultrason değerlendirmeleri, erken membran rüptürü (EMR), koriyoamniyonit, gebelik için yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı, gebelik sayısı, çoğul gebelik olup olmadığı, antenatal steroid uygulaması araştırıldı.

Bebeklerin doğum şekli, 1. ve 5. dakika apgar skorları, cinsiyeti, doğum ağırlıkları, Modifiye Ballard skorlamasına göre gebelik haftaları kaydedildi.

Ayrıca doğum ağırlıkları, RDS gelişip gelişmediği, postnatal sürfaktan uygulaması, ilk 24 saatteki kan gazı değerleri, mekanik ventilasyon gerekip gerekmediği, mekanik ventilasyona alınma zamanı ve süresi, mekanik ventilasyonda uygulanan maksimum PIP, PEEP, hız, FiO₂ değerleri, CPAP ihtiyacı ve süresi, serbest oksijen tedavisi süresi,

hava kaçağı sendromu gelişimi, PDA olup olmadığı, ibuprofen tedavisi, teofilin veya aminofilin tedavisi, eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sayısı, fototerapi alıp almadığı, 1. ve 2. gün verilen sıvı miktarı ile vücut ağırlıkları, hastanede kalma süreleri, bebeklerin prognozları, eksitus olmuşsa günü ve nedeni, aldıkları Avitamin tedavisi, hidrokortizon tedavisi kaydedildi. Annelerin ve postnatal 1. haftada bebeklerin 25-OHvitD, Ca, P, ALP düzeyleri kayıt edildi.

Respiratuvar distress sendromu tanısı klinik olarak doğumdan sonraki 4-6 saat içinde başlayan ve 24 saatten uzun süren takipne, oksijen ihtiyacında artma, interkostal çekilmeler ve inlemeli solunumun olması, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde her iki akciğerde yaygın atelektaziler ve tipik retikülogranüler görünümü olmasına göre konuldu (45). BPD tanısı, postnatal 28. günde %21'den fazla FiO₂ ihtiyacına göre koyuldu (14). Çalışmaya alınan bebekler, takiplerinde BPD gelişip gelişmediğine göre, BPD gelişmeyen (Grup 1) ve BPD gelişen (Grup2) olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Örneklerin Alınması ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan tüm bebeklerden postnatal 7. günde, annelerinden ise doğum sonrası ilk 48 saat içinde kan örnekleri alınarak Ca, P, ALP ve 25-OHvitD düzeyleri ölçüldü. Annelerden postpartum kanama takibi için rutin olarak kan alındığında bebeklerden ise doğumdan sonra ilk 1 hafta içinde rutin kontrollerinin olduğu günde 2 ml venöz kan örneği kan alma tekniğine uygun olarak periferik venden alındı. Kan örnekleri 5 dakika boyunca dakikada 5000 devirle santrifüj edildi. Hemolizli serumlar çalışmaya alınmadı. Çalışma tarihine kadar -80 °C'de saklanan örneklerden Ca, P, ALP ve 25-OHvitD

düzeyleri Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya ve hormon laboratuvarında uygun yöntemler kullanılarak çalışıldı.

Serum Ca düzeyi, Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında ticari kit kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum total Ca değeri postnatal 4-7. günler arasında 5,9-9,7 mg/dl, erişkin dönem için 8,4-10,2 mg/dl olarak kabul edildi.

Serum P düzeyi, Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında ticari kit kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Normal serum P değeri preterm bebeklerde ilk 1 hafta için 5,4-10,9 mg/dl, erişkinler için 2,7-4,5 mg/dl olarak kabul edildi.

Serum ALP düzeyi, Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics Clinical Chemistry, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064, USA) cihazında, para-nitrophenyl phosphate metoduyla, 7D55-20, 7D55-30 kitleri kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum ALP normal değeri bebekler için 145-420 U/L, erişkin kadınlar için 35-104 U/L olarak kabul edildi.

Serum 25-OHvitD düzeyi, Shimadzu marka CTO-10ASVP cihazında HPLC (Yüksek Performanslı Kolon Kromatografi) tekniğiyle çalışıldı. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

İstatistiksel Analizler

Bebeklerden ve annelerinden elde edilen bilgiler SPSS programına aktarıldı. Gerekli hata kontrolleri ve düzeltmeler yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde

kategorik (sınıflanmış) değişkenler için sayı ve yüzde, ölçüm değerleri için ise (gruplardaki denek sayıları eşit olmadığından) ortanca ve ÇAG (Çeyrekler Arası Genişlik, Interquartile Range) değerleri kullanıldı. BPD varlığına göre kategorik değişkenleri karşılaştırmak amacı ile ki-kare ve ki-kare en çok olabilirlik (likelihood) değerleri hesaplandı. Mümkün olan durumlarda kategoriler arasındaki risk artışını gösterebilmek amacı ile Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. BPD varlığına göre ölçüm değişkenleri arasındaki farklılıkları araştırabilmek amacı ile Mann-Whitney testine başvuruldu. Doğum, 1. ve 2. gün vücut ağırlıklarını günlere göre karşılaştırmak için non-parametrik tekrarlı ölçümlerle varyans analizi (Friedman) tekniği kullanıldı. Farklılık bulunduğunda hangi gün yada günlerden kaynaklandığını belirleyebilmek amacı ile Bonferonni düzeltilmeli Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi uygulandı. Bebeklerin 1. ve 2. gün sıvı alımları arasındaki farklılıkları belirleyebilmek için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örneklem testi uygulandı. Anne ve bebeklerin 25-OHvitD, Ca, P ve ALP düzeyleri arasındaki korelasyonu belirleyebilmek için Spearman sıra korelasyon katsayısı hesaplandı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve test edildi. İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2003 ve SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0,05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Bu çalışmaya Ağustos 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında doğan 57 preterm bebek alındı. Bu bebeklerin 28'i erkek (%49,1), 29'u kız (%50,9) idi. İzlemde bebeklerin 38'inde (%66,7) BPD gelişmedi, 19'unda (%33,3) BPD gelişti. BPD gelişmeyen bebekler Grup 1 ve BPD gelişenler ise Grup 2 olarak değerlendirildi. Grup 1'deki bebeklerin gebelik haftaları ortancası 29,4 hafta iken Grup 2'deki bebeklerin gebelik haftaları ortancası 27,2 haftaydı. Grup 1'deki bebeklerin doğum ağırlıkları ortancası 1305 gram, Grup 2'deki bebeklerin 980 gramdı. Grup 1'deki bebeklerin 21'i kız (%55,3), 17'si erkek (%44,7), Grup 2'deki bebeklerin 8'i kız (%42,1), 11'i erkekti (%57,9). Grup 1'deki bebeklerin 2'sinde (%5,3), Grup 2'deki bebeklerin ise 7'sinde (%36,8) yardımcı üreme tekniği kullanılmıştı. Grup 1'de 7 bebek normal vajinal doğum (%18,4), 31 bebek c/s (%81,6); Grup 2'de 1 bebek normal vajinal doğum (%5,3), 18 bebek c/s (%94,7) ile doğdu. Grup 1'deki bebeklerin 13'ü yaz mevsiminde (%34,2), 25'i kış mevsiminde (%65,8); Grup 2'deki bebeklerin 8'i yaz mevsiminde (%42,1), 11'i kış mevsiminde (%57,9) doğdu.

Her iki grupta annelerin yaşları 18 ile 41 arasında değişirken ortalama yaş $28,5 \pm 5,9$ yıl olarak belirlendi. Annelerin 17'sinde çoğul gebelik öyküsü vardı. Çoğul gebeliği olan annelerin bebeklerinin izleminde, 7'sinde (%18,4) BPD gelişmediği, 10'unda (%52,6) ise BPD geliştiği görüldü. Her iki grupta toplam 25 annede gözlenen hastalıklar belirlendi. Annelerde görülen hastalıklar astım + hipertiroidi + kronik hipertansiyon + sjögren sendromu (n=1), emr (n=8), hipertiroidi (n=3), hipotiroidi + kronik hipertansiyon (n=1), hipotiroidi (n=1), koriyoamniyonit + emr + trombofili (n=1), koriyoamniyonit (n=3), plasenta dekolmanı + trombofili (n=1), plasenta dekolmanı

(n=1), preeklampsi (n=10), preeklampsi + kronik hipertansiyon (n=1), preeklampsi + oligohidramniyoz (n=1), emr + gestasyonel diyabet (n=1), emr + hipotiroidi (n=1), emr + koriyoamniyonit + hipotiroidi (n=1) idi. Ayrıca bir anne sigara kullanıyordu. Bebeklerin ve annelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 2’de gösterildi.

Bebeklerin gebelik haftası ortancası Grup 1’de 29,4 hafta, Grup 2’de 27,2 hafta; doğum ağırlığı ortancaları sırası ile 1305 gram ve 980 gram olup her iki değişken için iki grup arasında istatistiksel olarak fark vardı (sırası ile $Z=3,756$; $p<0,001$ ve $Z=2,658$; $p=0,008$).

Yardımcı üreme tekniği kullanılan annelerin bebeklerinde BPD görülme oranı anlamlı oranda daha yüksek bulundu ($\chi^2=9,500$; $p=0,002$). Diğer tüm etkenlerin sabit olduğu varsayıldığında doğal yollardan gebe kalan kadınların bebeklerine göre İVF ile gebe kalan kadınların bebeklerinde BPD görülme olasılığı OR=10,53 (OR için %95 güven aralığı 1,92-58,82) kat daha fazlaydı.

Çoğul gebeliği olan annelerin bebeklerinde BPD görülme oranı tekil gebeliği olan annelerin bebeklerinde BPD görülme oranından anlamlı miktarda daha yüksek bulundu ($\chi^2=7,083$; $p=0,008$). Diğer tüm etkenlerin sabit olduğu varsayıldığında tekil gebeliği olan kadınların bebeklerine göre çoğul gebeliği olan kadınların bebeklerinde BPD görülme olasılığı OR=4,93 (OR için %95 güven aralığı 1,46 – 16,67) kat daha fazlaydı.

Tablo 2. Preterm bebekler ve annelerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler *

Değişken	Grup 1 (BPD -) (n=38)		Grup 2 (BPD +) (n=19)		Test İstatistiği	
	En az	Ortanca (ÇAG ^{**})	En az	Ortanca (ÇAG)		
Parite	1 – 8	2 (2)	1 – 5	2 (1)	Z=1,595	p=0,111
Kaçıncı yaşayan bebek	1 – 5	2 (2)	1 – 4	2 (1)	Z=0,360	p=0,718
Gebelik haftası (hafta)	25,6 – 32,0	29,4 (3,1)	24,3 – 31,6	27,2 (1,6)	Z=3,756	p< 0,001
Anne Yaşı (yıl)	18 – 41	28,0 (10,3)	20 – 36	28,0 (9,0)	Z=0,560	p=0,575
Doğum ağırlığı (gr)	760 – 2300	1305,0 (595,0)	580 – 1620	980,0 (323,0)	Z=2,658	p= 0,008
	n	%	n	%	χ^2	P
Bebeğin cinsiyeti						
Kız	21	55,3	8	42,1	0,877	0,349
Erkek	17	44,7	11	57,9		
Yardımcı üreme tekniği kullanılmış mı?						
Evet	2	5,3	7	36,8	9,500	0,002
Hayır	36	34,7	12	63,2		
Çoğul gebelik mi?						
Evet	7	18,4	10	52,6	7,083	0,008
Hayır	31	81,6	9	47,4		
Doğum şekli						
Nvd	7	18,4	1	5,3	1,818	0,178
c/s	31	81,6	18	94,7		
Annede herhangi bir hastalık var mı?						
Evet	26	68,4	10	52,6	1,357	0,244
Hayır	12	31,6	9	47,4		
Doğum mevsimi						
Yaz bebeği	13	34,2	8	42,1	0,339	0,560
Kış bebeği	25	65,8	11	57,9		

* Yüzdeler sütun yüzdesidir

** ÇAG: Çeyrekler Arası Genişlik

Bronkopulmoner displazi gelişimi üzerinde parite ($Z=1,595$; $p=0,111$), bebeğin kaçınıcı yaşayan bebek olduğu ($Z=0,360$; $p=0,718$) ve anne yaşının ($Z=0,560$; $p=0,575$) anlamlı etkisinin olmadığı görüldü.

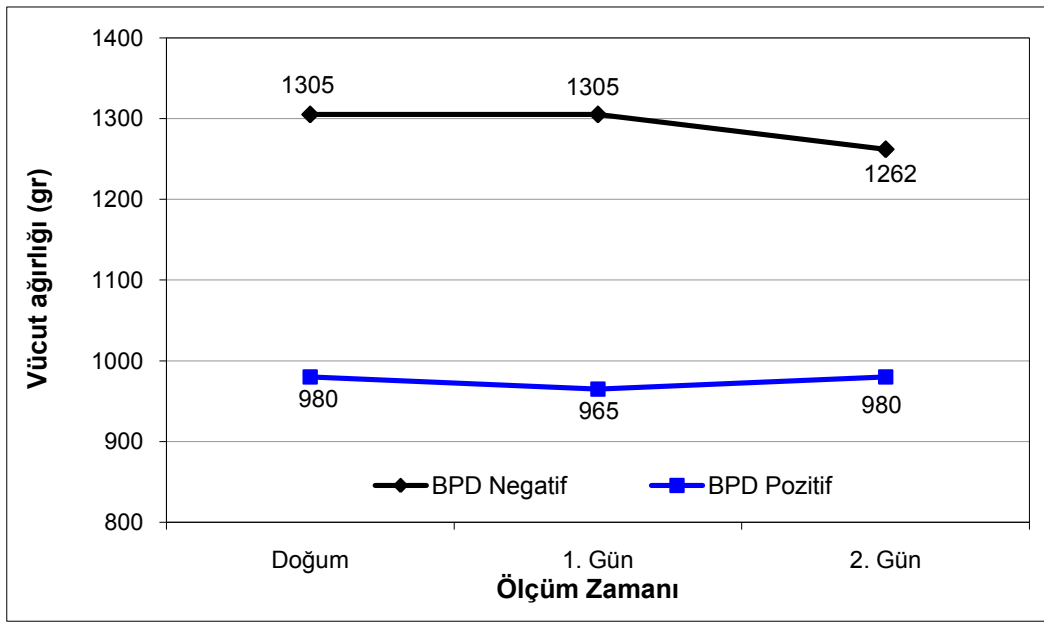
Bebeğin cinsiyeti ile BPD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmedi ($\chi^2=0,877$; $p=0,349$). Doğum şekli, annede hastalık varlığı ve bebeğin doğduğu mevsimin BPD üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı görüldü ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan bebeklerin doğum ağırlıkları, 1. ve 2. gün vücut ağırlıkları ile 1. ve 2. gün aldıkları sıvı miktarları belirlendi. Grup 1'deki bebeklerin doğumda, 1. ve 2. günde ölçülen vücut ağırlıkları, Grup 2'deki bebeklerin doğum, 1. gün ve 2. günde ölçülen vücut ağırlıklarından istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha yüksek bulundu ($p<0,005$). Aynı zamanda Grup 1'deki bebeklerin vücut ağırlıklarının ölçüldüğü günlere göre karşılaştırma yapıldığında günlere göre değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\chi^2=20,939$; $p<0,001$) (Tablo 3).

Değişken	Grup 1 (BPD -)	Grup 2 (BPD +)	BPD'ye göre karşılaştırma	
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Z	p
Doğum ağırlığı (gr)	1305,0 (595,0)	980,0 (323,0)	2,658	0,008
1. gün vücut ağırlığı (gr)	1305,0 (592,8)	965,0 (334,0)	2,632	0,008
2. gün vücut ağırlığı (gr)	1262,0 (619,3)	980,0 (310,0)	2,421	0,015
Günlere göre karşılaştırma	$\chi^2=20,939$ p<0,001	$\chi^2=2,658$ p=0,265		
1. gün sıvı alımı (cc/kg)	77,5 (25,0)	90,0 (25,0)	1,964	0,049
2. gün sıvı alımı (cc/kg)	82,5 (35,0)	90,0 (25,0)	1,156	0,248
Günlere göre karşılaştırma	Z=1,950 p=0,051	Z=1,247 p=0,212		

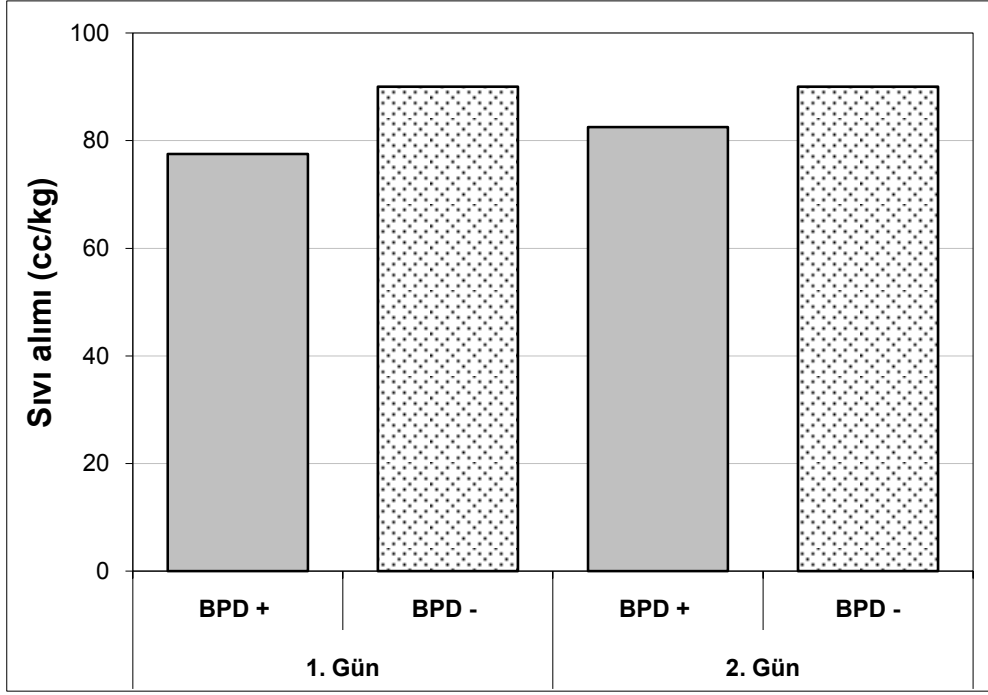
Tablo 3. BPD varlığına göre bebeklerin vücut ağırlıkları ve aldıkları sıvı miktarları

Bu karşılaştırmada 2. gün ölçülen vücut ağırlığının, doğum ağırlığından ($Z=3,932$; $p<0,001$) ve 1. gün vücut ağırlığından ($Z=3,881$; $p<0,001$) anlamlı miktarda daha düşük olduğu görüldü. Doğum ağırlığı ile 1. gün vücut ağırlığı arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($Z=0,508$; $p=0,612$). Grup 1'deki bebeklerin doğumda, 1. ve 2. günde ölçülen vücut ağırlıkları değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($\chi^2=2,658$; $p=0,265$) (Şekil 4).



Şekil 4 BPD varlığına göre Doğum ağırlığı, 1. ve 2. gün vücut ağırlıkları ortancaları

Grup 2'deki bebeklerin 1. gün aldıkları sıvı miktarı Grup 1'deki bebeklere göre anlamlı miktarda daha yüksekti ($Z=1,964$; $p=0,049$). Grup 1 ve Grup 2'deki bebekler arasında 2. gün aldıkları sıvı miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($Z=1,156$; $p=0,248$) (Tablo 3) ve her iki gruptaki bebeklerin 1. ve 2. gün aldıkları sıvı miktarı ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,005$) (Şekil 5).



Şekil 5 Günlere göre sıvı alımı ortancaları

Çalışmadaki bebekler doğum ağırlıklarına göre; ≤ 1000 gr çok çok düşük doğum ağırlığı (ÇÇDDA), 1001-1500 gr çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ve 1501-2500 gr aralığı ise düşük doğum ağırlığı (DDA) olacak şekilde sınıflandırıldı. Grup 1'deki bebeklerin 10'u (%47,6), Grup 2'deki bebeklerin 11'i (%52,4) ÇÇDDA; Grup 1'deki bebeklerin 15'i (%71,4), Grup 2'deki bebeklerin 6'sı (%28,6) ÇDDA; Grup 1'deki bebeklerin 13'ü (%86,7), Grup 2'deki bebeklerin 2'si (%13,3) DDA alt gruplarına ayrıldı (Tablo 4).

Bebeklerin doğum ağırlığı ile BPD görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($\chi^2=6,343$; $p=0,042$). Farklılığın hangi doğum ağırlığı grubundan kaynaklandığı araştırıldığında; ÇÇDDA ile ÇDDA ($\chi^2=2,471$; $p=0,116$) ve ÇDDA ile DDA ($\chi^2=1,176$; $p=0,278$) grupları arasında BPD görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı, ancak ÇÇDDA grubundaki bebeklerde BPD görülme

oranının DDA grubundaki bebeklerden istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksek olduğu ($\chi^2=5,783$; $p=0,016$) bulundu. Diğer tüm etkenlerin sabit olduğu varsayıldığında, bebeğin ÇÇDDA olması DDA olmasına göre BPD görülme olasılığını $OR=7,14$ (OR için %95 güven aralığı: 1,28 – 40,0) kat artırmaktaydı.

Tablo 4 BPD varlığına göre doğum ağırlığı sınıflamaları*

Doğum ağırlığı sınıflaması	Grup 1 (BPD -)		Grup 2 (BPD +)	
	n	%	n	%
ÇÇDDA	10	47,6	11	52,4
ÇDDA	15	71,4	6	28,6
DDA	13	86,7	2	13,3

*: Yüzdeler satır yüzdesidir

Çalışmaya alınan bebeklerde antenatal steroid uygulaması, bebekte RDS gelişmesi, sürfaktan uygulaması ve sıklığı ile BPD gelişme riski arasındaki ilişki araştırıldı. Grup 1'deki bebeklerin 27'sine (%65,9) bir veya birden fazla kez antenatal steroid uygulanırken Grup 2'deki bebeklerin 14'üne (%34,1) bir veya birden fazla kez antenatal steroid uygulandı. Antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayan annelerin bebeklerinde BPD görülme oranı benzer bulundu. Antenatal steroid uygulamasının BPD gelişme riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu ($\chi^2=0,043$; $p=0,835$).

Grup 2'deki 19 bebeğin hepsinde izlemde RDS gelişti ve bu bebeklerin hepsi bir veya birden fazla kez sürfaktan aldı. Grup 1'deki bebeklerin ise yaklaşık yarısında (%51,3) RDS öyküsü vardı ve bu grupta RDS gelişen bebeklerin hepsine ayrıca profilaktik olarak da bir bebeğe bir veya birden fazla kez sürfaktan verildi. RDS olmayan bebeklerde BPD gelişmezken, izlemde RDS olan bebeklerin yaklaşık yarısında (%48,7) BPD gelişti. Öyküde RDS olması BPD gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörüydü ($\chi^2=13,154$; $p<0,001$). Sürfaktan verilen bebeklerin %47,5'inde BPD

gözlenirken, %52,5’inde BPD gözlenmedi. Sürfaktan tedavisinin BPD gelişimini %50’den daha yüksek bir oranla engellediği görüldü (Tablo 5).

Tablo 5 Antenatal steroid uygulaması, RDS varlığı ve sürfaktan verilme sıklıkları*

	Grup 1 (BPD -)		Grup 2 (BPD +)		Test İstatistiği	
	n	%	n	%	χ^2	P
Antenatal steroid uygulaması						
Hiç	11	68,8	5	31,2	0,043	0,835
1 ve daha fazla	27	65,9	14	34,1		
Bebekte RDS						
Var	20	51,3	19	48,7	13,154	<0,001
Yok	18	100,0	0	0,0		
Sürfaktan verilme sıklığı **						
Hiç	17	100,0	0	0,0	12,113	<0,001
1 ve daha fazla	21	52,5	19	47,5		

*yüzdeler satır yüzdesidir

Grup 1’deki bebeklerin 1. dakika Apgar skorları 2,0 ile 8,0 arasında değişirken ortancası 6,0 (ÇAG=2,0) olarak bulundu. Grup 2’deki bebeklerin 1. dakika Apgar skorları ise 1,0 ile 7,0 arasında değişirken ortanca Apgar skorları 4,0 (ÇAG=3,0) olarak belirlendi. Grup 1’deki bebeklerin 1. dakika Apgar skorları Grup 2’deki bebeklerden istatistiksel olarak da anlamlı yüksek bulundu ($Z=2,493$; $p=0,013$). Benzer şekilde Grup 1’deki bebeklerin 5. dakika Apgar skorları 5,0 ile 10,0 aralığında değişirken ortancası 8,0 (ÇAG=1,3), Grup 2’deki bebeklerin 5. dakika Apgar skorları 4,0 - 9,0 ve ortancası 7,0’di (ÇAG=3,0). Grup 1’deki bebeklerin 5. dakika Apgar skorları da Grup 2’deki bebeklerden anlamlı olarak daha yüksekti ($Z=2,332$; $p=0,020$).

Tablo 6 BPD varlığına göre APGAR skorları

APGAR Skoru	Grup 1 (BPD -)	Grup 2 (BPD +)	BPD’ye göre karşılaştırma	
	(n=38)	(n=19)	Z	P
1. Dakika	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)		
	6.0 (2.0)	4.0 (3.0)	2.493	0.013
5. Dakika	8.0 (1.3)	7.0 (3.0)	2.332	0.020

Grup 1 ve Grup 2'deki bebeklerin ilk kan gazındaki pH, CO₂ ve baz fazlalığı (BE) değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 7 BPD varlığına göre bebeklerin ilk kan gazı değerlendirilmesi

İlk kan gazında	Grup 1 (BPD -)	Grup 2 (BPD +)	BPD'ye göre karşılaştırma	
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Z	P
pH	7,29 (0,14)	7,27 (0,07)	1,111	0,267
pCO ₂	51,15 (19,90)	52,70 (20,20)	0,102	0,919
BE	-2,65 (3,10)	-3,90 (3,40)	1,643	0,100

Grup 1'deki bebeklerin sadece %26,3'ünde (n=10) mekanik ventilatör ihtiyacı olurken, Grup 2'deki bebeklerin hepsi (n=19) mekanik ventilatör ihtiyacı gösterdiler ($\chi^2=27,517$; p<0,001). Grup 1'deki bebeklerin mekanik ventilatör ihtiyacı doğum sonrası ilk 24 saat içinde ortaya çıktı. Ancak Grup 2'deki bebeklerin bir kısmında, 2., 7. ve 14. gün gibi değişik günlerde mekanik ventilatör ihtiyacı gösterdikleri ortaya çıktı. Grup 1'deki bebeklerin mekanik ventilatörde geçirdikleri süre en az 1, en çok 15 (ortanca=2,5; ÇAG=2,5) gün; Grup 2'deki bebeklerin ise mekanik ventilatörde geçirdikleri süre en az 1, en çok 44 ve ortanca 4,0 (ÇAG=4,0) gün idi. Grup 2'deki bebekler mekanik ventilatörde Grup 1'deki bebeklerden daha uzun süre kalmış olsalar da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Z=1,417; p=0,164).

Çalışmaya alınan bebeklerden mekanik ventilatör ihtiyacı gösterenlere (n=29) uygulanan maksimum pozitif inspiratuvar basınç (PIP), maksimum ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP), maksimum inspiratuvar fraksiyone oksijen miktarı (FiO₂) ve maksimum hız değerleri incelendiğinde her iki grupta BPD görülme oranları benzerdi.

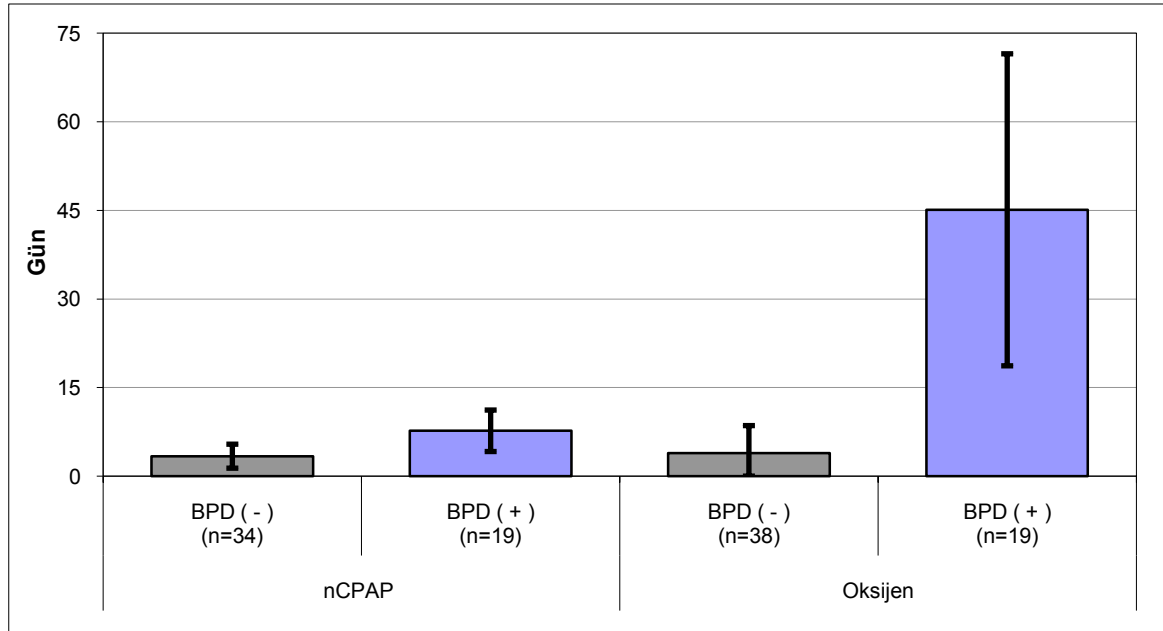
BPD gelişmesi üzerinde PIP, PEEP, FiO₂ ve hız değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8 BPD varlığına göre mekanik ventilatör basınç, FiO₂ ve hızları

Mekanik Ventilatörde	Grup 1 (BPD -)(n=10)	Grup 2 (BPD +) (n=19)	BPD'ye göre karşılaştırma	
	Ortanca (ÇAG)	Ortanca (ÇAG)	Z	P
PIP	19,0 (6,3)	18,0 (6,0)	0,694	0,512
PEEP	5,0 (0,3)	5,0 (1,0)	1,632	0,195
FiO ₂	80,0 (28,8)	80,0 (15,0)	0,711	0,512
Hız	60,0 (11,3)	60,0 (5,0)	0,352	0,769

Grup 1'deki bebeklerin 4'ünde (%10,5) hiç nCPAP ihtiyacı olmazken diğer bebekler en az 1, en çok 9 (ortanca=3,0; ÇAG=3,0) gün nCPAP'te kaldı. Grup 2'deki bebeklerin tamamı en az 1, en çok 13 (ortanca=7,0; ÇAG=6,0) gün nCPAP'te kaldı (Şekil 6).

Şekil 6 BPD - ve BPD + bebeklerin nCPAP'te kalma ve O₂ alma süresi ortalamaları (standart sapma çubukları ile birlikte gösterilmiştir)



Grup 2'deki bebeklerin nCPAP'te kalma süreleri Grup 1'deki bebeklerden istatistiksel olarak daha uzundu (Z=4,257; p<0,001). Grup 1'deki bebekler en az 1, en

çok 19 (ortanca=2,0; ÇAG=3,3) gün serbest oksijen alırken, Grup 2'deki bebekler en az 18, en çok 113 (ortanca=40,0; ÇAG=34) gün serbest oksijen aldı. Grup 2'deki bebeklerin oksijen alma süreleri, Grup 1'deki bebeklerden istatistiksel olarak daha uzundu ($Z=6,142$; $p<0,001$) (Şekil 6).

Çalışmaya alınan bebeklerden 16'sına PDA nedeniyle ibuprofen tedavisi verildi. İbuprofen tedavisi verilen bebeklerin 5'inde (%31,3) BPD gelişmezken, 11'inde (%68,7) BPD gelişti.

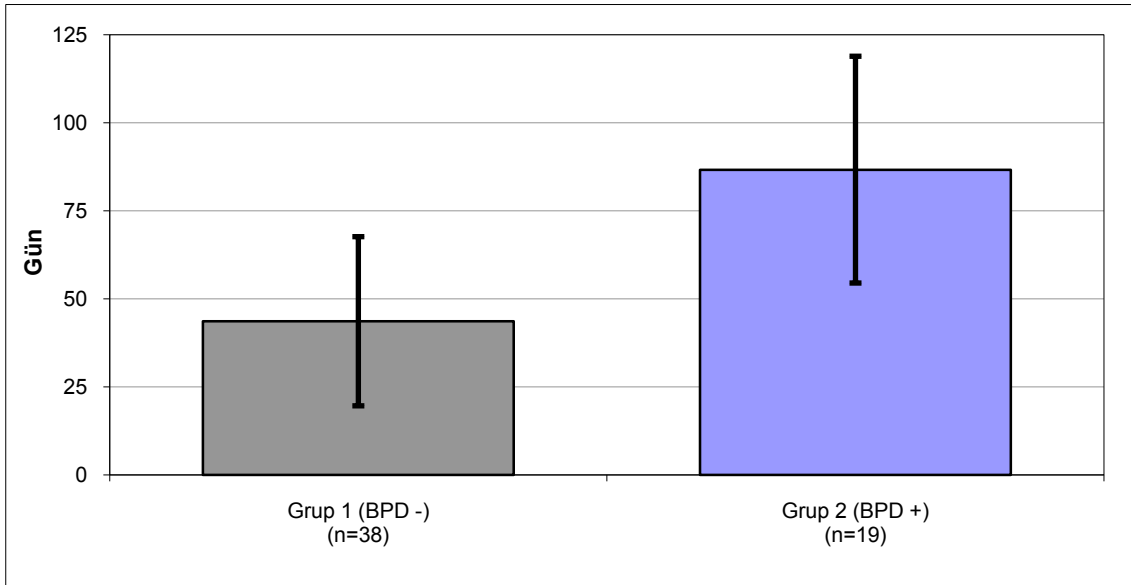
Çalışmaya alınan bebeklerden 15 ile 28. günleri arasında hala O₂ ihtiyacı devam eden bebeklere profilaktik olarak A vitamini ve hidrokortizon tedavileri verildi. Grup 1'deki bebekler A vitamini ve hidrokortizon tedavileri almadı. Grup 2'deki bebeklerin hepsine profilaktik olarak A vitamini ve hidrokortizon tedavileri aldı. Buna rağmen hepsinde BPD gelişti.

Grup 2'deki bebeklerin 17'sine (%89,5) kafein, 2'sine (%10,5) aminofilin verilirken, Grup 1'deki bebeklerin 29'una (%76,3) kafein, 1'ine (%2,6) aminofilin verildi. Sekiz bebeğe (%21,1) ise kafein veya aminofilin verilmedi. Kafein ya da aminofilin verilmiş olması BPD üzerinde anlamlı bir etkiye sahip değildi ($\chi^2=1,016$; $p=0,313$).

Verilen eritrosit süspansiyonu sayıları incelendiğinde; Grup 1'deki bebeklerin 11'inin (%28,9) hiç eritrosit süspansiyonu almadıkları, alanların ise en az 1, en çok 8 (ortanca=2,0; ÇAG=1,0) eritrosit süspansiyonu aldıkları görüldü. Grup 2'deki bebeklerin tamamı eritrosit süspansiyonu alırken, en az 1 en çok 8 (ortanca=3,0; ÇAG=3,0) eritrosit süspansiyonu aldıkları belirlendi. Grup 2'deki bebekler, Grup 1'deki bebeklerden daha fazla sayıda eritrosit süspansiyonu aldı ($Z=3,732$; $p<0,001$).

Grup 2'deki bebeklerin tamamı (n=19) fototerapi alırken, Grup 1'deki bebeklerde bu oran (%84,2) (n=32) olarak belirlendi. Grup 2'deki bebekler Grup 1'deki bebeklerden daha yüksek oranla fototerapi almışlardı ($\chi^2=5,212$; $p=0,022$).

Grup 1'deki bebeklerin hastanede kalma süreleri en az 7, en çok 98 ve ortancası 39,5 (ÇAG=34,5) gün iken, Grup 2'deki bebeklerin hastanede kalma süreleri en az 37, en çok 137 ve ortancası 82,0 (ÇAG=60,0) gün idi. Grup 2'deki bebeklerin hastanede kalma süreleri Grup 1'deki bebeklerin hastanede kalma sürelerinden daha uzundu ($Z=4,335$; $p<0,001$) (Şekil 7).



Şekil 7 Grup 1 ve Grup 2'deki bebeklerin hastanede kalma süreleri ortalamaları (standart sapma çubukları ile birlikte gösterilmiştir)

Değişken		Grup 1 (BPD -) (n=38)		Grup 2 (BPD +) (n=19)		Test İstatistiği	
		En az En çok	Ortanca (ÇAG)	En az En çok	Ortanca (ÇAG)	Z	p
25-OH vit D (ng/mL)	Anne	4,3 – 45,6	15,5 (13,2)	3,0 – 30,0	12,6 (18,9)	1,185	0,236
	Bebek	1,7 – 61,5	15,7 (18,0)	4,4 – 52,0	15,6 (19,3)	0,008	0,993
	<i>Anne – Bebek Korelasyonu</i>	<i>Rho=0,759</i>	<i>p<0,001</i>	<i>Rho=0,845</i>	<i>p<0,001</i>		
Ca (mg/dL)	Anne	7,9 – 9,8	8,6 (0,7)	8,0 – 10,4	8,8 (1,0)	1,816	0,069
	Bebek	6,6 – 10,6	8,7 (1,2)	7,1 – 9,6	9,0 (1,3)	0,305	0,760
	<i>Anne – Bebek Korelasyonu</i>	<i>Rho=-0,115</i>	<i>p=0,491</i>	<i>Rho=-0,143</i>	<i>p=0,559</i>		
P (mg/dL)	Anne	2,8 – 4,9	3,6 (0,8)	2,3 – 5,2	3,4 (1,0)	1,154	0,249
	Bebek	3,6 – 7,5	5,8 (1,2)	3,3 – 8,0	6,1 (1,4)	0,788	0,430
	<i>Anne – Bebek Korelasyonu</i>	<i>Rho=0,019</i>	<i>p=0,909</i>	<i>Rho=-0,098</i>	<i>p=0,691</i>		
ALP (Uolgu)	Anne	32,0 – 224,0	91,0 (44,0)	33,0 – 149,0	83,0 (44,0)	1,346	0,178
	Bebek	108,0 – 1915,0	719,0 (633,8)	199,0 – 2454,0	845,0 (402,0)	0,525	0,600
	<i>Anne – Bebek Korelasyonu</i>	<i>Rho=-0,138</i>	<i>p=0,410</i>	<i>Rho=-0,255</i>	<i>p=0,292</i>		

Tablo 9 Grup 1 ve Grup 2'deki bebekler ve annelerine ait 25-OH vit D, Ca, P ve ALP düzeyleri

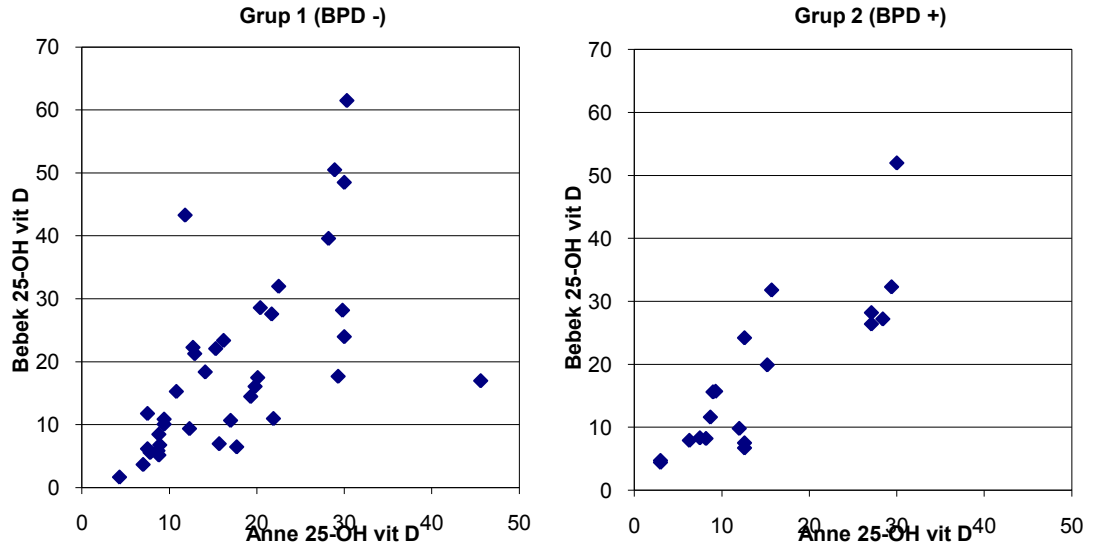
Çalışmaya alınan annelerin ve bebeklerin 25-OH vit D, Ca, P ve ALP düzeyleri belirlendi. Grup 1'deki annelerin 25-OH vit D ortancası 15,5 ng/mL (4,3-45,6 ng/mL), Grup 2'deki annelerin 25-OH vit D ortancası 12,6 ng/mL (3,0-30,0 ng/mL) idi. Grup 1'deki bebeklerin 25-OH vit D ortancası 15,7 ng/mL (1,7-61,5 ng/mL), Grup 2'deki bebeklerin 25-OH vit D ortancası 15,6 ng/mL (4,4-52,0 ng/mL) idi. Ca, P ve ALP düzeyleri iki grup arasında anne ve bebekler için benzerdi (Tablo 9).

25-OH vit D düzeyleri ve BPD arasındaki ilişkiyi araştırmak için bebekler 25-OH vit D düzeylerine göre ≤ 10 ng/mL, 10-20 ng/mL ve >20 ng/mL gruplarına ayrıldı. Oluşan yeni sınıflamaya göre iki grup arasında 25-OH vit D düzeylerine göre anlamlı bir farklılık bulunmadı ($\chi^2=0,900$; $p=0,637$). Grup 1 ve Grup 2'deki bebeklerin 25-OH vit D düzeyleri istatistiksel olarak farksızdı (Tablo 10).

Tablo 10 BPD varlığına göre 25-OH vit D düzeylerinin dağılımı çapraz tablosu

25-OH vit D	Grup 1 (BPD -)		Grup 2 (BPD +)		Test İstatistiği
	n	%	n	%	P
≤ 10 ng/mL	12	31,60%	8	42,10%	0,350
10-20 ng/mL	12	31,60%	4	21,10%	0,280
>20 ng/mL	14	36,80%	7	36,80%	0,368

25-OH vit D açısından her iki grupta bebekler ve anneleri arasında kuvvetli ve doğrusal bir ilişki bulundu (Grup 1 $Rho=0,759$; Grup 2 $Rho=0,845$) (Şekil 8).



Şekil 8 Grup 1 (BPD -) (solda) ve Grup 2'de (BPD +) (sağda) anne ve bebek 25-OH vit D düzeyi korelasyonları

5 TARTIŞMA

Akciğerden kaynaklanan nedenlerle yenidoğan bir bebekte oksijen ihtiyacının 28 günden uzun sürmesi olarak kısaca tanımlanan bronkopulmoner displazi, sık hospitalizasyon, yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olabiliğinden oldukça önemlidir. Prematüre bebek bakımındaki yeni ilkeler, özellikle antenatal kortikosteroidlerin ve sürfaktan tedavisinin artık daha yaygın olarak kullanılmaya başlanması, invaziv olmayan monitorizasyon ve mekanik ventilasyon alanındaki yeni gelişmeler sayesinde bu bebeklerin hayatta kalma oranları artmış, ancak bu durum BPD'nin görülme sıklığını artırmıştır (13,56).

Geçtiğimiz yıllarda bronkopulmoner displazi gelişiminde rol oynayabilen risk faktörlerinin belirlenmesi, bu risklere yönelik önlemlerin alınması ve böylelikle BPD nedeniyle görülebilen morbidite ve mortalitenin azaltılmasına yönelik birçok deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda BPD insidansının doğum ağırlığı ve gebelik süresi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiş, 32-34 gebelik haftaları arasında doğanlarda nadir görülürken, 32 gebelik haftasından önce ve 1000 gram altında doğanlarda daha sık olduğu bulunmuştur (13,65,76,77). Prematüre doğan bebeklerde ve annelerinde serum 25-OH vit D düzeyinin BPD gelişmesini öngören bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağına araştırıldığı çalışmamızda literatürle uyumlu olarak BPD gelişen bebeklerin gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları BPD gelişmeyen bebeklerden daha düşüktü. Palta ve ark; yaptıkları çalışmada (78); BPD oranını erkek cinsiyette daha yüksek saptamışlar, Elsmen ve ark. ise gebelik haftası çok düşük olan erkek bebeklerin kızlara göre daha fazla solunum ve ventilatör desteğine ihtiyaç duyduklarını bulmuşlardır

(79). Ancak Marshall ve ark. (80) cinsiyetler arasında BPD görülme oranı açısından fark olmadığını belirlemişlerdir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da cinsiyet ile BPD gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hernandez-Ronquillo ve ark. (81) yaptıkları çalışmada BPD olan grupta NSVY ile doğum oranını %18, BPD olmayan grupta ise %9 olarak bildirmişlerdir ve her iki grup arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Başka bir çalışmada sezaryen ile doğumun BPD gelişimini %83 oranında azalttığı bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda ise doğum şeklinin BPD gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü.

Her iki grup anne yaşı bakımından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ve bu durum da literatürle uyumluydu (81,82).

Hernandez-Ronquillo ve ark. (81) üçten fazla gebelik sayısının BPD riskini artırdığını saptamışlardır. Arad ve ark. ise (83) neonatal mortalitede multiparitenin de etkili olduğunu göstermelerine rağmen, BPD ile doğum sayısı arasında ilişki bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında gebelik ve doğum sayısı açısından fark saptamadık.

Literatürde yardımcı üreme tekniği kullanımı ile BPD gelişimi arasında ilişki olup olmadığına dair bir veriye rastlanmadı. Ancak son dönemde yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerin artması nedeniyle bebekler bu açıdan da değerlendirildi ve İVF ile gebe kalanlarda BPD görülme riski normal yollardan gebe kalanlara göre anlamlı oranda yüksek bulundu (OR=10,53; OR için %95 güven aralığı 1,92-58,82).

Prematüre doğanlarda RDS, İVK ve ölüm oranlarının antenatal kortikosteroid uygulaması ile düştüğü kanıtlanmıştır (84). “National Institutes of Health” 24 ile 34

gebelik haftası arasındaki gebelere eğer yedi gün içinde doğum riski taşıyorlarsa tek doz kortikosteroid uygulanmasını önermektedir (85). Çoğu prematüre eylemlerin etiolojisinde histolojik koriyoamniyonitin olduğu bilinmektedir ve bunların büyük bir kısmına RDS profilaksisi için antenatal steroid verilmektedir. Etiyolojide histolojik koriyoamniyonit olsa bile RDS profilaksisinde antenatal steroidin faydalı olduğu bilinmektedir (86). Kontrollü çalışmalarda BPD insidansının ve ciddiyetinin steroid kullanımı ile azaldığına dair sonuç bulunamamıştır (13). Tam aksine üç veya daha fazla dozda steroid uygulamasının BPD sıklığını artırdığı bildirilmiştir (87). Korhonen ve ark. (88) ile Cunha ve ark. (89) antenatal steroid uygulaması açısından BPD olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Palta ve ark. (78) antenatal steroid uygulama oranını BPD gelişen grupta %16, BPD gelişmeyen grupta ise %11 olarak bulmuşlardır. BPD gelişen grupta saptanan bu daha yüksek oranın nedenini antenatal steroid uygulaması ile daha küçük prematürelere sağ kalım oranının artması ve bu bebeklerde daha sık BPD görülmesi ile açıklamışlardır. Crowley ve ark. da (90) antenatal kortikosteroid uygulaması ile RDS sıklığının %50 oranında azaldığını ancak BPD görülme riskinde anlamlı bir etkinin olmadığını bulmuşlardır. Bu durumun ise BPD riski taşıyan bebeklerin yaşam şanslarının artmasına bağlamışlardır (90). Bizim çalışmamız antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayan annelerin bebeklerinde BPD görülme oranları benzer bulundu. Bu durum antenatal steroid uygulamasının RDS görülme riskini azalttığı ancak BPD gelişmesini önlemede pozitif katkısının olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Çalışmaların çoğunda BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından fark bulunmamıştır (61,81,88,89). Palta ve ark. (78) ise BPD gelişen grupta univariate analizde 1. ve 5. dakika Apgar skorlarını anlamlı derecede

düşük bulurken logistic regresyon ile değerlendirme yaptıklarında anlamlı fark olmadığını görmüşlerdir. Tapia ve ark. (91) ise 500-1500 gram arası doğmuş 1825 canlı bebek ile yürüttükleri çalışmada BPD gelişen grupta 1. ve 5. dakika Apgar skorlarını diğer gruba göre anlamlı oranda düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada ise benzer şekilde BPD gelişmeyen grupta hem 1. dakika ($Z=2,493$; $p=0,013$) hem de 5. dakika ($Z=2,332$; $p=0,020$) Apgar skorları BPD gelişen gruba göre daha yüksek bulundu.

Fosfolipid ve proteinlerden oluşan yüzey aktif bir madde olan sürfaktan eksikliği durumunda immatür akciğerde özellikle yüksek tidal volümün kullanıldığı ventilatör tedavisi akciğerlerde daha fazla hasara neden olmaktadır. Sürfaktan tedavisi ile solunan havanın eşit dağılması sağlanır. Böylece vasküler hasarlanma ve kapiller geçirgenlik artışı ile oluşan ödemin de azalması sağlanmış olur. İnvitro olarak sürfaktanın alveolar makrofajlardan TNF, IL-1 ve IL-6 salınımını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca nötrofillerde süperoksit radikallerinin üretimini engellediği ve böylece BPD gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (57,92,93). Yaptığımız bu çalışmada RDS gelişen bebeklerin tamamına ve RDS gelişmeyen bir bebeğe en az bir kez sürfaktan verildi. Sürfaktan verilen bebeklerin %47,5'inde ilerleyen dönemde BPD gözlenirken, %52,5'inde BPD gelişmedi. Bizim çalışmamızda da sürfaktan tedavisinin, BPD'nin etiopatogenezinde önemli faktörler olan inflamasyon ve oksidatif strese karşı koruyucu etkisiyle BPD gelişimini %50'den fazla oranda önlediği görüldü ($p<0,001$).

Çalışmamızda BPD gelişen ve gelişmeyen bebekler ilk kan gazı değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Bu konuyla ilgili Marshall ve ark. (80) yaptıkları çalışmada ilk 48 saatteki ortalama pH değerlerinin BPD gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda doğumdan

sonraki ilk günlerde rölatif hipokapninin BPD gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir. Permissif hiperkapninin, akut respiratuvar sendromlu erişkin hastalarda konvansiyonel normokapnik yardımcı ventilasyona güvenli bir alternatif olabileceği ve sağ kalım oranını artırabileceği rapor edilmiştir (94). RDS'li prematürelere tedavisinde permissif hiperkapni önemli olabilir. Ancak yenidoğanlar için güvenli PaCO₂ düzeyi bilinmemektedir. İVK ve ROP gelişimi ile 60 mmHg veya daha yüksek PaCO₂ değerinin retrospektif olarak toplanan bilgilere göre ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte yapılan klinik çalışmalarda hipokapninin ise periventriküler lökomalazi ve serebral palsy riskini artırdığı gösterilmiştir (95). Orta derecede hiperkapni beyni koruyabilir (96). Kraybill ve ark. (97), doğum ağırlıkları 750-1000 gram arasında değişen 235 yenidoğanın incelendiği çalışmalarında 2. ve 4. günlerdeki düşük PaCO₂ seviyelerinin BPD gelişimini belirleyici bağımsız faktörler olabileceğinin savunmuşlardır. Sonrasında ise prospektif, randomize, kontrollü yapılan bir çalışmada permissif hiperkapni ve normokapni karşılaştırılarak ventilatör parametreleri bakımından iki grup arasında önemli fark olmasına karşın BPD insidansı açısından fark saptanmamıştır (96).

Bronkopulmoner displazi patogeneğinde pozitif basınçlı ventilasyon volüt travma ve barotravmaya neden olarak akciğer hasarı meydana getirir (57). Cunha ve ark. (89) ve Palta ve ark. (78), BPD gelişen grupta uygulanan FiO₂ ve PİP değerlerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Korhonen ve ark. (88) uygulanan maksimum PİP ve hız değerlerinin BPD gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Hernandez-Ronquillo ve ark. (81) ise yaptıkları çalışmada ventilatör parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlar, BPD gelişen gruptaki vakaların daha uzun süre mekanik ventilatörde kaldıklarını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda BPD gelişen bebeklerin literatürle uyumlu olarak daha uzun süre mekanik

ventilatörde kaldıkları tespit edildi ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Yine PIP, PEEP, FiO₂ ve hız değerlerinin BPD gelişmesine etkisinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Yüksek konsantrasyondaki oksijen endotel ve epitelyumda direkt hasarlanmaya neden olarak inflamasyon ve fibrozise yol açar. Bunun yanında yüksek oksijen konsantrasyonu serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri lipidler, proteinler ve DNA gibi molekülleri etkileyerek lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarına yol açarlar. Aynı zamanda sürfaktan sentezini azaltmaları ve inflamatuvar hücreler için kemotaktik rol oynayarak hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümüne yol açmaları sonucunda akciğer hasarı gelişmektedir. Düşük antioksidan kapasiteye sahip preterm bebekler serbest radikal hasarına daha duyarlıdır (13,56,57,65,68). Bizim çalışmamızda da BPD gelişen gruptaki bebeklerin hem nazal CPAP'te kalma süreleri hem de serbest oksijen alma süreleri diğer bebeklerden daha uzundu (sırasıyla Z=4,257; p<0,00 ve Z=6,142; p<0,001).

Marshall ve ark. (80), Korhonen ve ark. (88), Cunha ve ark. (89) BPD gelişen vakalarda hava kaçağı sendromunun daha sık olduğunu bulmuşlardır. 371 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada Redline ve ark. (98), hava kaçağı sendromunun BPD gelişimini üç kat artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, sadece üç bebekte pnömotoraks görülmüştür ve bunların birinde BPD gelişmiştir. Olgu sayısının az olması bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda BPD gelişen gruptakilerin tamamının fototerapi aldığı, diğer gruptaki bebeklerin ise %84,2'sinin fototerapi aldığı görüldü (p=0,022). Preterm bebeklerde az gelişmiş olan antioksidan sistem fototerapiden de olumsuz etkilenerek BPD gelişimine

zemin hazırlayan bir risk faktörü olarak rol oynamış olabilir ancak BPD gelişimi üzerinde fototerapinin etkisi ile ilgili literatürde bilgiye rastlanmadı.

Çalışmamızda BPD gelişen bebeklerin tamamına eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştı ve BPD gelişmeyen bebeklerle kıyaslandığında bu bebeklere daha fazla sayıda eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($Z=3,732$; $p<0,001$). Sık transfüzyon yapılmasının nedenleri olarak BPD gelişen bebeklerin gebelik haftalarının daha küçük olması, daha uzun süre mekanik ventilatörde kalmaları ve tetkik amacıyla sık kan alınması olabilir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi Korhonen ve ark. (88), Ronquillo ve ark. (81) BPD gelişen vakalara daha sık transfüzyon yapıldığını, bu durumun ise BPD gelişiminde risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan transfüzyonla artan kan hacmi pulmoner akımı da artırarak BPD riskini artırıyor olabilir (81). Bununla birlikte preterm bebekler transfüzyonla alınan demir yüküyle baş edecek yeterli kapasiteye sahip değildir (88). Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit ile reaksiyona giren demir, toksik hidroksil radikallerinin oluşmasına neden olur. Meydana gelen bu oksidatif stresin hücresel ve moleküler değişiklikleri uyararak akciğerde kalıcı değişikliklere neden olduğu ve böylelikle BPD gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (81).

Marshall ve ark. (80) doğumdan sonra ilk beş gün sıvı alımı fazla olan pretermelerde BPD sıklığının daha fazla olduğunu ve BPD gelişen bebeklerin ilk günlerde tartı kayıplarının az olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde Cunha ve ark. (89) da doğum sonrası ilk yedi gün alınan sıvı miktarının BPD gelişimi ile ilişkili olabileceği görüşünü savunmuşlardır. Yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, Tammela ve Koivisto (99) bir ay süreyle düşük hacimde sıvı verilen ÇDDA pretermelerde BPD gelişme oranının daha az olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da BPD gelişen bebeklerin birinci

gün aldıkları sıvı miktarı BPD gelişmeyen bebeklere göre anlamlı oranda daha yüksekti ($Z=1,964$; $p=0,049$). İlk gün fazla miktarda sıvı alan bebeklerde BPD gelişme oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Literatürde D vitamini ile akciğer problemleri arasındaki ilişkiyi araştıran klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birinde Rehan ve ark. (100) akciğer adenokarsinom hücreleri ile yaptıkları çalışmada alveolar tip II hücreleri üzerinde $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün metabolizmasını ve $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün bir metaboliti olan $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}-3\text{-epi-D}_3$ 'ün etkilerini incelemişlerdir. Alveolar tip II hücrelerinde $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}-3\text{-epi-D}_3$ 'ün üretildiğini ve sürfaktan fosfolipid sentezini stimüle ettiğini, sürfaktan SP-B mRNA gen ekspresyonunu artırdığını ve sürfaktan SP-B protein sentezini artırdığını göstermişlerdir. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}-3\text{-epi-D}_3$ 'ün akciğer gelişimi ve fonksiyonunda önemli rol oynadığı görüşünü ortaya koymuşlardır.

Nguyen ve ark. (101) rat çalışmasında tip II pnömosit hücrelerinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spesifik VDR varlığını göstermişlerdir. Aynı zamanda insan tip II pnömosit hücrelerinde de bulunan fruktoz 1,6 bifosfataz'ın (F1,6BP) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından indüklenerek karbonhidrat olmayan prekürsörlerden glukoz 6 fosfat (G6P) sentezinin arttığını (glukoneogenez) ve bunun da postnatal dönemde sürfaktan sentezine katıldığını göstermişlerdir.

Klinik olarak yapılan çalışmalardan birinde De Roth ve ark. 1-18 ay arası akut alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 25 çocuğun sağlıklı kontrollerine göre D vitamini düzeylerinin anlamlı oranda düşük olduğunu bulmuşlardır (102).

D vitamini eksikliği ile alt solunum yolu enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışmadan biri olan Karatekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenen 25 yenidoğan bebeğin serum 25-OH vit D düzeylerinin sağlıklı kontrollerine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gösterilmiştir (103). Aynı zamanda D vitamini eksikliğinde üst solunum yolu enfeksiyonu ve tüberküloz riskinin arttığı, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümün (FEV₁) azaldığı gösterilmiştir (20).

Bizim çalışmamızda annelerin ve bebeklerin 25-OH vit D, Ca, P ve ALP düzeyleri belirlendi. 25-OH vit D, Ca, P ve ALP düzeylerinin BPD gelişen ve BPD gelişmeyen bebekler arasında anlamlı farklılık göstermediği görüldü. 25-OH vit D açısından tüm bebekler ve anneleri arasında kuvvetli ve doğrusal bir ilişkinin olduğu görüldü.

Çalışmamızda “25 hidroksi vitamin D” düzeyleri ile bronkopulmoner displazi arasında ilişki saptamadık. Bunda çalışmaya alınan bebek sayısının az olmasının rol oynamış olabileceği düşünüldü. Ancak annelerde ve bebeklerde D vitamini eksikliğinin Türkiye’de hala önemli bir problem olduğu görüldü. Bebeklerin %47’sinde (≤ 15 ng/mL) D vitamini eksikliği %7’sinde (≤ 5 ng/mL) ise ağır D vitamini eksikliği vardı. Bu nedenle D vitamini düzeyi ile bronkopulmoner displazi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

6 SONUÇLAR

1. Gebelik sayısı, doğum sayısı, anne yaşı, doğum şekli ve bebeğin cinsiyetinin BPD gelişmesi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı,
2. BPD gelişen bebeklerin gebelik haftalarının ($Z=3,756$; $p<0,001$) ve doğum ağırlıklarının ($Z=2,658$; $p=0,008$) daha düşük olduğu,
3. Yardımcı üreme yöntemi ile gebe kalan annelerin bebeklerin BPD oranı anlamlı oranda yüksek olduğu ($p=0,002$),
4. Multiparitenin tekil gebeliğe oranla BPD gelişme riskini artırdığı bulundu ($p=0,008$).
5. BPD gelişen bebeklerde postnatal 1. ve 2. gün vücut ağırlıkları değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p=0,265$), ancak 1. gün fazla miktarda sıvı alan bebeklerde BPD geliştiği,
6. Antenatal steroid uygulamasının BPD gelişmesi üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı bulundu ($p=0,835$).
7. RDS olan bebeklerin yaklaşık yarısında ilerleyen dönemde BPD geliştiği ($p<0,001$),
8. RDS nedeniyle sürfaktan verilen bebeklerin %52,5'inde BPD gelişmediği görüldü.
9. BPD gelişmeyen bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulundu (1. dakika için $Z=2,493$; $p=0,013$, 5.

dakika için $Z=2,332$; $p=0,020$).

10. Bebeklerin ilk kan gazındaki pH, CO₂ ve baz excess (BE) değerlerinin ve mekanik ventilatörde maruz kaldıkları maksimum PIP, PEEP, FiO₂ ve hız değerlerinin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. BPD gelişen bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kaldıkları görüldü ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($Z=1,417$; $p=0,164$).
11. BPD gelişen bebeklerin daha uzun süre nCPAP'ta kaldıkları ($Z=4,257$; $p<0,001$), daha uzun süre serbest O₂ aldıkları ($Z=6,142$; $p<0,001$) ve hastanede daha uzun süre kaldıkları ($Z=4,335$; $p<0,001$) görüldü.
12. BPD gelişen bebeklere daha fazla sayıda eritroist süspansiyonu verildiği ($p<0,001$) ve daha fazla oranla fototerapi aldıkları ($p=0,022$) görüldü.
13. Kafein yada aminofilin verilmiş olmasının BPD üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı görüldü ($p=0,313$).
14. Annelerin ve bebeklerin D vitamini düzeyi ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
15. Anneler ve bebekler arasında her iki grupta D vitamini düzeyi açısından kuvvetli ve doğrusal bir ilişkinin olduğu görüldü.

7 KAYNAKLAR

1. Kimball S, Fuleihan GE-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2008;45(4):339–414.
2. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2006;81(3):353–73.
4. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88(2):234–7.
5. Fleischman AR, Rosen JF, Cole J, Smith CM, Deluca HF. Maternal and fetal serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels at term. *The Journal of pediatrics*. 1980;97(4):640–2.
6. Wieland P, Fischer JA, Trechsel U, Roth HR, Vetter K, Schneider H, et al. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *American Journal of Physiology*. 1980;239(5):E385–90.
7. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta paediatrica*. 2007;96(7):969–74.
8. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062–72.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(2):73–5.
10. Nguyen M, Guillozo H, Garabédian M, Balsan S. Lung as a possible additional target organ for vitamin D during fetal life in the rat. *Biology of the Neonate*. 1987;52(4):232–40.
11. Nguyen TM, Guillozo H, Marin L, Tordet C, Koite S, Garabedian M. Evidence for a vitamin D paracrine system regulating maturation of developing rat lung epithelium. *American Journal of Physiology*. 1996;271(3 Pt 1):L392–9.
12. Marin L, Dufour ME, Tordet C, Nguyen M. 1,25(OH)₂D₃ stimulates phospholipid biosynthesis and surfactant release in fetal rat lung explants. *Biology of the Neonate*. 1990;57(3-4):257–60.
13. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH RT. Bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:99–110.

14. Jobe AH BE. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001
15. Bergman C, Gray-Scott D, Chen J-J, Meacham S. What is next for the Dietary Reference Intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2009;49(2):136–44.
16. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92(1):4–8.
17. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88(2):296–307.
18. Miller WL, Portale AA. Vitamin D biosynthesis and vitamin D 1 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrine Development*. 2003;6:156–74.
19. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results In Cancer Research Fortschritte Der Krebsforschung Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*. 2003;164:3–28.
20. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;158(1):20–5.
21. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug [cited 2011 Jun 15];122(2):398–417.
22. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008;29(6):361–8.
23. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(3):362–71.
24. Berger U, Wilson P, McClelland RA, Colston K, Haussler MR, Pike JW, et al. Immunocytochemical detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in normal human tissues. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988;67(3):607–13.
25. Askin FB, Kuhn C. The cellular origin of pulmonary surfactant. *Laboratory investigation a journal of technical methods and pathology*. 1971;25(3):260–8.
26. Brun P, Dupret JM, Perret C, Thomasset M MH. Vitamin D-dependent calcium-binding proteins (CaBPs) in human fetuses: comparative distribution of 9K CaBP mRNA and 28K CaBP during development. *Pediatr Research*. 1987;21(4):362–7.
27. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1740S-7S.

28. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1748S-51S.
29. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *American journal of diseases of children* 1911. 1985;139(11):1134-7.
30. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *The Journal of nutrition*. 1981;111(7):1240-8.
31. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;59(2 Suppl):484S-490S; discussion 490S-491S.
32. Mølgaard C, Michaelsen KF. Vitamin D and bone health in early life. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(4):823-8.
33. Pettifor JM. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. *The Indian journal of medical research*. 2008;127(3):245-9.
34. Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM. Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries. *Reviews in endocrine metabolic disorders*. 2008;9(3):181-92.
35. Shaw N, Pal B. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;86(3):147-9.
36. Delvin EE, Glorieux FH, Salle BL, David L, Varenne JP. Control of vitamin D metabolism in preterm infants: feto-maternal relationships. *Archives of Disease in Childhood*. 1982;57(10):754-7.
37. Delvin EE, Gilbert M, Pere MC, Garel JM. In vivo metabolism of calcitriol in the pregnant rabbit doe. *Journal Of Developmental Physiology*. 1988;10(5):451-9.
38. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, Heyns W, De Moor P. Influence of the Vitamin D-binding Protein on the Serum Concentration of 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*. 1981;67(3):589-96.
39. Can Gülay, Çoban Asuman, İnce Zeynep ÖM. Yenidoğan ve Hastalıkları. In: Neyzi Olcay ET, editor. *Pediyatri 1. cilt 4. baskı*. Nobel kitabevi; 2010. p. 335-505.
40. Stoll, Barbara J. A-CI. Prematurity and Intrauterin Growth Retardation. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. SBF, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18.th Ed. 2008. p. 701-10.

41. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Seminars in Perinatology*. 2001;25(4):223–35.
42. Horbar JD, Wright EC OL. Decreasing Mortality Associated with the Introduction of Surfactant Therapy: an Observational Study of Neonates Weighing 601- 1300 grams at Birth. *Pediatrics*. 1993;92:191–6.
43. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews Online*. 2009;3(3)
44. Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wisner WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(1 Suppl):85S-89S.
45. Thilo, Elizabeth H. RAA. The preterm infant. In: Ed. William W. Hay, Jr., MD R, Groothuis, MD, Anthony r. Hayward, MD, PhD, Myron J. Levin M, editors. “CURRENT, Pediatric Diagnosis & Treatment.”Prentice Hall International, New Jersey: 2003. p. 36–40.
46. Seri I., Ramanathan R. Evans J. Acid-base, fluid and electrolyte management. In: Taeusch H.W., Ballard R.A. GCA, editor. “Avery’s Diseases of the Newborn.”Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders Company; 2005. p. 372–97.
47. L. GT. Apnea and Periodic Breathing. In: *Neonatology. USA: Mc Graw Hill*; 2009. p. 411–5.
48. Stoll, Barbara J. A-CI. Nervous system disorders. In: Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. SBF, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia-U.S.A.: Saunders Elsevier Company; 2008. p. 713–22.
49. M. S. Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama. *Türkiye Klinikleri*. 2004;2(Pediatri):387–95.
50. Berseth CL PD. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA GC, editor. *Avery’s Disease of the newborn*. 8 th ed. Elsevier Saunders; 2005. p. 1123–33.
51. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics Of North America*. 1986;33(1):179–201.
52. Madan A GW. Disorders of the eye. In: Taeusch HW, Ballard RA GC, editor. *Avery’s Disease of the newborn*. 8 th ed. Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders; 2005. p. 1539–55.
53. Acunaş B, Egin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S PÖ. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1999;42:493–500.

54. S. A. Prematüre retinopatisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri*. 2004;2:382–6.
55. RI. C. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. In: Taeusch HW B, RA GC, editors. *Avery's Disease of the newborn*. 8 th ed. Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders; 2005. p. 816–26.
56. Bancalari E.H. WMC. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Martin R.J., Fanaroff A.A. WMC, editor. *Neonatal –Perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant* (8th ed). Elsevier Mosby; 2011. p. 1179–92.
57. Banks-Randall Beverly A. BRA. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA GC, editor. *Avery's Diseases of the Newborn 8th Ed*. Philadelphia-U.S.A.: Elsevier Saunders; 2005. p. 723–36.
58. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357–68.
59. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *The Journal of pediatrics*. 1979;95(5 Pt 2):819–23.
60. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82(4):527–32.
61. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(4):605–10.
62. Sosenko IRS BE. Bronchopulmonary dysplasia. In: Greenough A MA, editor. *Neonatal respiratory disorders*. London: Arnold; 2003. p. 399–422.
63. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305–11.
64. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, Bohl B, Hallman M, Strayer D, et al. Elastase and alpha 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. Role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Clinical Investigation*. 1983;72(2):656–66.
65. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS YB. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001;139:478–86.
66. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Seminars in neonatology SN*. 2003;8(1):1–8.

67. Koç E. Yeni Bronkopulmoner Displazi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2004;2(4):396–402.
68. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Seminars in neonatology SN.* 2003;8(1):39–49.
69. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biology of the Neonate.* 2001;79(3-4):205–9.
70. Li Y-H, Tullus K. Microbial infection and inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. *Microbes and infection Institut Pasteur.* 2002;4(7):723–32.
71. Sweet DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2002;3(2):140–6.
72. Bland RD. Neonatal chronic lung disease in the post-surfactant era. *Biology of the Neonate.* 2005;88(3):181–91.
73. Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archives of Disease in Childhood.* 1990;65(10 Spec No):1076–81.
74. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Seminar Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet.* 2006;367(29 April):1421–31.
75. Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clinical Pediatrics.* 2002;41(2):77–85.
76. Clapp DW. Developmental regulation of the immune system. *Seminars in Perinatology.* 2006;30(2):69–72.
77. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, Stotts C, Wong B, Hamdan H, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatric Research.* 1996;39(6):966–75.
78. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *The Newborn Lung Project.* 1991.
79. Elsmén E, Hansen Pupp I, Hellström-Westas L. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta paediatrica.* 2004;93(4):529–33.
80. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O’Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* 1999;104(6):1345–50.

81. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramírez V, Zapata-Pallagi JA da SO. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Arch Med Res.* 35(6):549–53.
82. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2003;269(1):40–4.
83. Arad I, Baras M, Gofin R, Bar-Oz B, Peleg O. Does parity affect the neonatal outcome of very-low-birth-weight infants ? *European Journal Of Obstetrics Gynecology And Reproductive Biology.* 2001;94(2):283–8.
84. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. 1972.
85. Boggess KA, Bailit JL, Singer ME, Parisi VM, Mercer BM. Projected benefits of universal or scheduled antepartum corticosteroids to prevent neonatal morbidity: a decision analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;193(4):1415–23.
86. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? 2001.
87. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999;180(1 Pt 1):114–21.
88. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Human Development.* 1999;54(3):245–58.
89. Cunha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in the first week of life. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2005;51(6):334–40.
90. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1995;173(1):322–35.
91. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *Jornal de Pediatria.* 2006;82(1):15–20.
92. Bancalari E, Del Moral T. Bronchopulmonary dysplasia and surfactant. *Biology of the Neonate.* 2001;80 Suppl 1:7–13.

93. AH J. Lung Development and Maturation. In: Martin R.J., Fanaroff A.A WMC, editor. Neonatal- Perinatal Medicine Disease of The Fetus and Infant. (9th Ed.). Elsevier Mosby; 2011. p. 1075–92.
94. Ni Chonghaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia: role in protective lung ventilatory strategies. *Current Opinion in Critical Care*. 2005;11(1):56–62.
95. Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants: relationship to cerebral palsy. *Acta paediatrica*. 1992;81(10):802–7.
96. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. 1999.
97. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(1):115–20.
98. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatric Research*. 2002;52(5):713–9.
99. Tammela OK, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first weeks of life improves the outcome of low-birth-weight infants. 1992.
100. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1 α ,25-dihydroxy-3-*epi*-vitamin D₃, a natural metabolite of 1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2002;76(1):46–56.
101. Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, Rehan VK, Besançon F, Cayre YE, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 bisphosphatase. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004;89-90(1-5):93–7.
102. Roth DE, Shah R, Black RE, Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh. *Acta paediatrica*. 2010;99(3):389–93.
103. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu O, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2009;63(4):473–7.