



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DURSUN ODABAŞTIP MERKEZİ

**32 HAFTA ALTINDA DOĞAN PREMATÜRELERDE BETAMETAZON VE
DEKSAMETAZONUN BEYİN VOLÜMÜ VE BRONKOPULMONERDİSPLAZİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. CEMAL KAYIRAN
ÇOUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ERDAL PEKER

VAN - 2016

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini her zaman hissettiğim, eğitimimde büyük katkıları olan tezimin hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım Doç. Dr. Erdal PEKER 'e, zorlu asistanlık eğitimim boyunca, klinik tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan ve bu meslekte şekillenmemizde çok büyük emeği olan hocalarım; Prof. Dr. Ahmet Faik Öner, Prof. Dr. Abdurrahman ÜNER, Prof. Dr. Fahrettin GÜLMEHMET, Prof. Dr. Oğuz TUNCER, Doç. Dr. Murat DOĞAN, Doç.Dr. Cihangir AKGÜN, Doç. Dr. Sinan AKBAYRAM, Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ, Doç. Dr. İbrahim ECE, Doç. Dr. Nihat DEMİR Yrd. Doç. Dr. Sultan KABA, Yrd. Doç. Dr. Lokman ÜSTYOL, Yrd. Doç. Dr. Nesrin CEYLAN, Yrd. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN, Yrd. Doç. Dr. Keziban BULAN, Yrd. Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN, Uzm. Dr. Sanem Keskin YILMAZ, Uzm. Dr. Serdar EPÇAÇAN'a;

Tez yazım aşamasında her türlü destek ve fedakârlığı gösteren Dr.Neşet AYDIN, Uzm. Dr. İbrahim DEĞER, Dr. Murat BAŞARANOĞLU 'na ve Uzm. Dr. Can EBİRİ'ye;

Tezimin istatistik çalışmalarında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Eğitimim boyunca aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme;

Destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, benim için çok zorlu olan asistanlık hayatımda her türlü fedakârlığa katlanan eşim Hatime KAYIRAN ve Kızım Deniz KAYIRAN' a teşekkür ederim.

Cemal KAYIRAN

VAN – 2016

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİTESİ.....	V
KISALTMALAR LİTESİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prematüre Yenidoğanlar	2
2.1.1. Prematüre Bebeklerin Sorunları	3
2.2. Bronkopulmoner Displazi.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji	9
2.2.2. Patofizyoloji	10
2.2.2.1. Normal akciğer gelişimi	10
2.2.2.2. Akciğerlerde Damarsal Gelişim	11
2.2.2.3. Bronkopulmoner displazide akciğer gelişiminde duraklama	12
2.2.2.4. Eski ve yeni bronkopulmoner displazi patofizyolojisi	14
2.2.2.5. Bronkopulmoner displazinin etiyojisi ve risk faktörleri.....	15
2.2.3. BPD’de Klinik Bulgular	21
2.2.4. Radyolojik Bulgular	22
2.2.5. Klinik Seyir ve Prognoz	22
2.2.6. Bronkopulmoner Displazinin Önlenmesi ve Tedavisi	23
2.2.6.1. Doğum öncesi tedaviler: doğum öncesi steroid kullanımı	23
2.2.6.2. Sürfaktan tedavisi	24
2.2.6.3. Patent duktus arteriyozusun kapatılması	25
2.2.6.4. Prematüre apnesinde kafein kullanımı	25
2.2.6.5. İn hale nitrik oksit.....	25
2.2.6.6. Beslenme	26
2.2.6.7. A vitamini	26
2.2.6.8. Sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi	27
2.2.6.9. Yüksek frekanslı ventilasyon.....	27

2.2.6.10. Nazal devamlı pozitif havayolu basıncı.....	27
2.2.6.11. Hedef saturasyon belirleme	28
2.2.7. Anti-inflamatuar Tedaviler.....	28
2.2.7.1. Sistemik kortikosteroidler	28
2.2.7.2. Sistemik steridlerin antenatal uygulamalarının etkileri.....	29
2.2.7.3. Sistemik steridlerin postnatal uygulamalarının etkileri.....	29
2.2.7.4. Erken (<7gün) postnatal kortikosteroid tedavisi	30
2.2.7.5. Sistemik ve inhale kortikosteroidler (kanıt düzeyi).....	31
2.2.7.6. Geç (> 7 gün) postnatal kortikosteroid tedavisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. İstatistik Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	53
7. KAYNAKLAR.....	54

TABLÖLAR LİTESİ

Tablo 1. Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı	10
Tablo 2. Eski ve yeni bronkopulmoner displazi patolojisindeki farklar	14
Tablo 3. Hastalığın kısa ve uzun dönemde istenmeyen sonuçları	23
Tablo 4. Steroidlerin terapötik potensleri (kortizolün potensine göre oranlanmıştır)	33
Tablo 5a. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	37
Tablo 5b. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	38
Tablo 6. Kontrol ve hasta grubundaki BPD, NEK, IVK, ROP, PDA ve ölüm oranları	38
Tablo 7. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	39
Tablo 8. Tüm hastaların (kontrol dahil) doğum haftası ortalamalarına göre volümler (ml)	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. BPD tanı ölçütleri.....	9
Şekil 2. Bronkopulmoner displazi gelişimine katkıda bulunan etmenler.....	16
Şekil 3. Hafif bronkopulmoner displazi (Yaygın puslu görünüm).....	22
Şekil 4. Ağır bronkopulmoner displazi (Aşırı havalanma ve heterojen görünüm)	22
Şekil 5. Gruplara göre hafta karşılaştırılması.....	40
Şekil 6. Gruplara göre total beyin (ml) karşılaştırılması.....	40
Şekil 7. Gruplara göre gri cevher (ml) karşılaştırılması.....	41
Şekil 8. Gruplara göre beyaz cevher (ml) karşılaştırılması.....	41
Şekil 9. Gruplara göre boss (ml) karşılaştırılması.....	42
Şekil 10. Gruplara göre serebellum (ml) karşılaştırılması.....	42
Şekil 11. Gruplara göre beyin sapı (ml) karşılaştırılması.....	43
Şekil 12. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher).....	43
Şekil 13. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher).....	44
Şekil 14. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher).....	44
Şekil 15. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher).....	45
Şekil 16. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher).....	45
Şekil 17. Doğum haftası ortalamalarına göre volümlerin grafiği.....	46

KISALTMALAR LİSTESİ

ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (Devamlı pozitif hava yolu basıncı)
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
DDA	: Düşük doğum ağırlıklı
EPH	: Endotelial projenitör hücre
EMR	: Erken membran rüptürü
FGF	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast büyüme faktörü)
FİO ₂	: Fraction of inspired oxygen (Alınan havanın oksijen yüzdesi)
GFP	: Green Fluorescent Protein (Yeşil floresan proteini)
GH	: Gebelik haftası
GM-IVK	: İntra ventriküler kanama
HİE	: Hipoksik iskemik ensefalopati
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IU	: İnternasyonal ünite
iNO	: İnhale nitrik oksit
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
KGC	: Kortikal gri cevher
MKH	: Mezenkimal kök hücre
NEC	: Nekrotizan enterokolit
OH-	: Hidroksil radikali
paO ₂	: Kısmi arteriyel oksijen basıncı

pCO ₂	: Kısmi karbondioksit basıncı
PDA	: Patent duktus arteriyosus
PECAM1	: Platelet and endothelial cell adhesion molecule
PEEP	: Positive end expiratory pressure (Ekspirasyon sonu pozitif basınç)
PIP	: Peak inspiratory pressure (İnspirasyon basıncının tepe değeri)
PPHN	: Persistant Pulmonary Hypertension (Yenidoğanın devamlı pulmoner hipertansiyonu)
PR	: Prematüre retinopatisi
PVK	: Periventriküler kanama
RDS	: Respiratuar distress sendromu
RKC	: Randomize kontrollü çalışma
ROP	: Prematüre retinopatisi
SOD	: Süperoksit dismutaz
TGF	: Transforming Growth Factor (Dönüştürücü büyüme faktörü) IX
VEGF	: Vacular endothelial grwth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
VLBW	: Very low and brith weight infants (Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek)

ÖZET

Modern yenidoğan tedavilerinde, Bronkopulmoner Displazi (BPD) en zorlu ve önemli problemlerden biridir. Enflamasyonun in utero aşamada başlaması, BPD patogenezinde önemlidir ve bu kronik durum için glukokortikoidlerin (Deksametazon gibi) yenidoğanda kullanılması mantıklı bulunmuştur.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar preterm bebeklerde kronik akciğer hastalığı nedeni ile deksametazon kullanımının serebral kortikal gri cevher gelişiminde ve nörogelişimsel yetersizliğe sebep olduğu bildirilmiştir. Hidrokortizon tedavisinin nörobilişsel verilere uzun süreli etkileri gösterilememiştir. Kronik akciğer hastalığı için hidrokortizon tedavisi alan preterm bebeklerde term döneme ulaştıklarında beyin volümünü değerlendirmek amacıyla prospektif bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 15 preterm bebek (n:15, n: 15 kontrol) doğumda gestasyonel yaşları bakımından karşılaştırıldı. Bebekler term ve eşdeğer yaşlarda çalışmaya dahil edildi. Tedavi uygulanan hastalar üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (n:5): Deksametazon 3 gün 0.2 mg/kg/gün 4 gün 0.1 mg/kg/gün intravenöz

Grup 2 (n:5): Deksametazon 7 gün 0.05 mg/kg/gün intravenöz

Grup 3 (n:5): Betametazon 7 gün 0.1 mg/kg/gün intramüsküler verildi.

Çekilen beyin manyetik rezonans (MR)'larda gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri ölçüldü

Her dört grupta da serebral doku volümleri bakımından herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Sonuç olarak kronik akciğer hastalığında steroidlerin beyin gelişimi üzerine herhangi bir etkisi olmayabileceği kanaatine varıldı.

Preterm bebeklerde kronik akciğer hastalığının tedavisi için kortikosteroidlerin (özellikle deksametazon) kullanımının fetal ve erken postnatal dönemde beyin gelişimi üzerine yan etkisi olduğu binmektedir. Uno ve arkadaşlarının Rhesus cinsi maymunlarda yaptıkları bir çalışmada hipokampal piramidal ve dentat granüler nöronlarda deksametazon kullanımına bağlı azalma ve dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra deksametazon ile tedavi edilen hayvanların 20 haftalık

olduklarında beyin MR'larında hipokampusün segmental ve uzunluk ölçümlerinde %30 azalma olduğunu göstermişlerdir. Kronik akciğer hastalığı nedeni ile tedavi edilen prematür bebeklerde neonatal deksametazon kullanımının uzun süreli yan etkileri ile ilgili olarak çok sayıda nörogelişimsel veri bulunmaktadır. Deksametazon tedavisi artmış serebral palsi riski ve öğrenme fonksiyonu üzerine olumsuz etki ile ilişkilidir. Ayrıca neonatal deksametazon tedavisinin bölgesel beyin gelişiminden etkilendiği gösterilmiştir. İlerlemiş MR görüntüleme teknolojileri ile deksametazon ile tedavi edilen yenidoğanlarda total beyin volümü (özellikle serebral kortikal gri cevher) ve serebellar volümde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular kronik akciğer hastalığının tedavisi için daha güvenilir alternatif tedavilere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Şimdiye kadar yayınlanmış ve diğer kortikosteroidlerin (hidrokortizon gibi) kullanıldığı veriler hala sınırlı sayıdadır. Wilhelmina çocuk hastanesinde 70'li yıllardan bu yana kronik akciğer hastalığının (KAH) tedavisi için hidrokortizon kullanılmaya başlanmıştır. Retrospektif gözlemsel bir çalışmada KAH tedavisinde hidrokortizonun eşit derecede etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca deksametazon verilen çocukların verilmeyenlere oranla daha fazla özel eğitime gereksinim duydukları gösterilmiştir. Dahası deksametazonun aksine yakın zamanda yapılan çalışmalar gösterdi ki hidrokortizon ile tedavi edilen ve edilmeyen çocuklar arasında uzun dönem bilişsel ve nöromotor sonuçlarda herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Ayrıca Lodygensky ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yenidoğan döneminde hidrokortizon tedavisi alan ve almayan çocuk hastaları 8 yaşındayken değerlendirmeye aldılar. Beyin doku volümleri ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından herhangi bir fark olmadığını gösterdiler. Kortikal gri cevher ve hipokampal volümler her iki grup için de karşılaştırılabilir idi. Önceki belirtilen tüm hidrokortizon çalışmaları gözlemsel ve retrospektif idi. Bu yüzden BPD için steroid tedavisi almış ve herhangi bir tedavi almamış olan preterm bebekleri aynı term yaş dönemine ulaştıklarında beyin gelişimlerini değerlendirmek ve 3 farklı steroid dozunun BPD'ye etkilerini değerlendirmek için prospektif bir çalışma yapmaya karar verdik.

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most difficult and persistent problems in modern neonatology. In utero onset of inflammation is an important mechanism for BPD pathogenesis and glucocorticoid use for this condition is found reasonable. Recent studies reported that using dexamethasone in preterm neonates for chronic lung disease causes cerebral cortical gray matter and neurodevelopment impairment. There were no long-term effects of hydrocortisone treatment according to neurocognitive data. We did a prospective study to evaluate brain development in preterm babies who have taken dexamethasone and betamethasone treatments for chronic lung disease and reached term. We compared 30 preterm babies (n:15, n:15 control) in birth for gestational ages. Term and equivalent aged babies were included in the study. We grouped patients according to their treatment to three groups:

Group 1 (n:5): 0.2 mg/kg/day intravenous dexamethasone for 3 days and followed 0.1/kg/day intravenous dexamethasone for 4 days

Group 2 (n:5): 0.05 mg/kg/day intravenous dexamethasone for 7 days

Group 3 (n:5): 0.1 mg/kg/day intramuscular betamethasone for 7 days

Gray matter, white matter, cerebellum, Cerebrospinal fluid (CSF), brain stem and total brain volumes were quantified with MRI. There were no difference for cerebral tissue volumes between four groups. As a result, it may be state that steroids used in BPD, have no effect on brain development.

Fetal and early postnatal adverse effect of corticosteroids (especially dexamethasone) used in preterm babies for chronic lung disease are widely known. Uno et al. reported, decrease and degeneration of hippocampal pyramidal and dentate granular neurons in dexamethasone administered Rhesus monkeys. They also showed that when dexamethasone treated animals reached 20 weeks of age, segmental and length measurements of hippocampus reduced %30 in brain MRI's. There is a lot of neurodevelopment data for long-term adverse effects of neonatal dexamethasone usage in premature babies treated for chronic lung disease (CLD). Dexamethasone treatment is also associated with cerebral palsy and learning impairment. With advanced MRI technologies, a decrease of total brain volume (especially cerebral cortical gray matter)

and cerebellar volume was shown in dexamethasone-treated neonates. These findings show that we may need safer alternative treatments for CLD. There is little published data for other corticosteroids (such as hydrocortisone). Hydrocortisone is used in Wilhelmina Child Hospital since the 1970's for CLD treatment. It is shown that hydrocortisone has equal effectiveness for CLD in a retrospective observational study. In this study it has also been shown that newborns who received dexamethasone required special education in a higher rate comparing to newborns who didn't receive. Moreover, unlike dexamethasone, there is no difference between hydrocortisone-treated children and who are not treated with hydrocortisone for long-term cognitive and neuromotor outcomes.

Lodugensky et al, evaluated newborns who are administered hydrocortisone treatment and those who didn't when they are 8 years old. They showed that there was no difference for brain tissue volumes and neurodevelopment outcomes. Cortical gray matter and hippocampal volumes were similar in both groups. The studies which are mentioned before were observational and retrospective. Because of this, we did a prospective study for brain development in preterm babies who recieved steroid treatment and preterm babies who didn't recieve any treatment for CLD, and evaluated effects of 3 different steroid doses to BPD.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bronkopulmoner displazi (BPD), erken doğan bebeklerde ölümlerinin ve sakatlıkların önde gelen nedenlerinden olup hastaya, ailesine ve topluma maddi ve manevi ağır yükler getirmektedir. BPD gelişen erken doğan bebekler uzun süre yoğun bakım ünitelerinde tedavi görmek ve taburcu olduktan sonra da sık sık hastaneye yatmak zorunda kalmaktadır. BPD görülme sıklığı, çeşitli toplumlara ve merkezler arasında tedavide uygulanan farklı protokollere göre değişiklik göstermekle birlikte, 1500 gr altındaki bebeklerde yaklaşık % 25 olarak bildirilmiştir (1, 2). Bu oran 1000 gram altındaki bebeklerde % 33'tür. BPD'nin önlenmesi kolay olmadığı gibi henüz kesin bir tedavisi de yoktur. Yakın zamana kadar BPD'de birçok tedavi seçeneği araştırılmış, bunlardan sadece kortikosteroidler ve A vitamininin etkinliği kanıtlanabilmiştir (3-5).

Doğum öncesi dönemde anneye kortikosteroid uygulaması, doğumdan sonra sürfaktan verilmesi ve prematüre apnesinde kafein uygulamaları BPD'yi azaltabileceği gösterilmiştir. E vitamini, C vitamini, antioksidan maddeler, inhale nitrik oksit, diüretik kullanımı, izin verilebilir karbondioksit yüksekliği uygulamaları, hacim hedefli ventilasyon, devamlı pozitif hava yolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) yüksek frekanslı ventilasyon uygulamaları, H2 reseptör blokerleri, solunum yolundaki Üreoplazma kolonizasyonunun makrolidlerle tedavisi gibi birçok tedavi şekilleri üzerindeki çalışmalarda bu uygulamaların BPD'yi azalttığını gösteren kanıtlar saptanmamıştır (6-7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Yenidoğanlar

Normal bir gebelik süresi, annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Bu süre 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. Matür ya da miadında doğan yeni doğanlar bu süreyi tamamlayarak dünyaya gelmiş olan bebeklerdir. Otuzyedinci gebelik haftasından erken doğan bebekler (<36 hafta + 6 gün) prematüre bebek olarak adlandırılır (8).

Prematüre bebekler gebelik yaşına ve doğum kilosuna göre sınıflandırılmıştır. Gebelik haftasına göre 36 hafta ve üzerinde olanlara sınırda prematüre, 32 - 36 hafta arasında olanlara orta derecede prematüre, 24-31 hafta arasında olanlara ise ileri derecede prematüre denilmektedir; doğum kilosuna göre 2500 gr -1501 gr arası doğan prematüreler düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, 1500 gr -1001 gr arası doğan prematüreler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yeni doğan, 1000 gr ve altında doğan prematüreler ise aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğan olarak adlandırılmaktadır (8, 9).

Prematüre doğumların sıklığı çeşitli ülkelerde farklı rakamlarda bildirilmektedir. Prematüre doğumlar tüm doğumların %10 kadarını oluşturmaktadır (10). Ülkemizde gerçek sıklık tam olarak bilinmemekle birlikte örneğin İstanbul Tıp Fakültesi'nde %15 kadar yüksek bir oran verilmektedir. Diğer taraftan ABD'de canlı doğan 1500 gr'ın altı bebeklerin oranı %1,1'dir. Türkiye'de üniversite hastanelerinde %4 gibi yüksek oranlar verilmektedir (11).

Prematüre doğumun belirlenebilen nedenleri arasında; fetal nedenler (çoğul gebelik, fetal distres, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops), anne ile ilgili nedenler (kronik hastalık, preeklampsi, enfeksiyon (*L.monocytogenes*, B Grubu streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koryoamniyonit), plasental nedenler (plasenta previa, abruptio plasenta), uterus ile ilgili nedenler (serviks yetersizliği, uterus anomalisi), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <16 olması, anne yaşının >35 olması, düşük sosyo-ekonomik düzey yer alır. Diğer nedenler ise polihidroamniyos, erken membran rüptürü ve bazı ilaçlardır (9).

Prematüre doğumlar, iyi bir beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi,

gebelik süresince izlem gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinden itibaren yapılabilecek takiplerle önemli ölçüde azaltılabilir (8). Ancak son yıllarda prenatal bakım kalitesinin, gebe beslenme programlarının ve prematüre doğumları önlemeye yönelik ilaçların artmasına rağmen prematüre doğum oranları artmıştır. İnfertilite tedavisindeki yenilikler ile artan çoğul gebelikler bu artışı açıklamaktadır (12, 13). Son 20 yılda ve özellikle son 10 yılda neonatolojideki hızlı gelişmeler, teknik olanakların çok gelişmesi, bilgi ve deneyim birikimi ile önceleri 28 hafta olan dış ortamda yaşayabilme yaşı son yıllarda 22 haftaya kadar düşürülmüştür (8).

2.1.1. Prematüre Bebeklerin Sorunları

Prematüre bebeklerin genel sorunları, daha sık olarak görülen ve en önde gelenleri; anemi, apne, asfiksi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperkalsemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipotermi, hiperbilirubinemi, enfeksiyonlar, bağışıklık ve genitouriner sistem problemleri, Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), kronik akciğer hastalığı (KAH), intravenriküler kanama (IVK), patent duktus arteriozus (PDA), prematüre retinopatisi (ROP) ve nekrotizan enterokolit (NEK) tir (8).

1) Apne

Ciddi bir sorun olan apne prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir. Periyodik solunum, bradikardi ve siyanoz olmaksızın 5-10 sn. süren solunum durmasıdır. Nedeni tam açıklanmamış olmakla birlikte solunum merkezinin ve interkostal kasların olgunlaşma eksikliği sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Apne, 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dakikanın altında olması) ve siyanoz ile birlikte olan solunum durmasıdır (8). Prematürelere enfeksiyonlar, konvülsiyonlar, hipoglisemi, hipokalsemi, intraventriküler kanama ve anemi apne nedeni olabilir. Eğer apne hipoksi ve bradikardi ile birlikte ise miyokardiyal hipoksiyi düşündürmelidir ve tedavi gereklidir (10). Santral, obstrüktif ve miks tip olmak üzere üç tipi apne vardır. Obstrüktif apne %10-20, santral apne %10-25, %50-70 oranında miks apne görülür. Bu nedenle miks apne en sık görülen şeklidir (14).

a) Obstrüktif apne: Prematürelere ağız ve burun boşluğundaki sekresyonlar önemli bir obstrüksiyon nedenidir. Bu bebeklerde hava yolunun açık tutulmasını

sağlayan kasların güçsüzlüğü ve işlevlerindeki koordinasyon eksikliği, üst havayollarında sekresyonların kolaylıkla birikmesi, inspiriyum sırasında fareksin kollebe olabilmesi hava yollarının kapanması ve apneye neden olabilmektedir (8).

b) Santral apne: İmmatüriteye bağlı solunum merkezi yeterli uyarılamamakta ve hipoksiye paradoksal yanıt oluşmaktadır (8).

c) Miks apne: En sık görülen tiptir. Apne atakları çoğu kez obstüriktif nedenlere bağlı olarak gelişir, kısa bir süre sonra santral komponent de eklenir (8).

2) Prematüre Anemisi

Prematüre anemisi genellikle gestasyon yaşı 32 haftalıktan küçük prematürelere 3-12. haftada ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır (15). Prematüre anemisi; eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, düşük demir depoları, laboratuvar testleri için sık kan alınması, hemoliz ve kanamalar, hızlı büyüme ve eritropoetin eksikliği nedeniyle gelişmektedir (11). Prematüre anemisinin ağırlık derecesi ve böylece eritrosit transfüzyon gereksinimi bazı önlemlerle azaltılabilir. Bunlardan birincisi, kan testlerinin uygun bir şekilde ve en az kan örneği gerektiren yöntemlerle yapılarak iyatrojenik kan kaybının azaltılmasıdır. İkincisi tüm prematürelere 4-6 haftadan başlayarak demir (3mg/kg/gün) veya demirden zengin formül sütler verilmesi ve folik asit desteği (50 microgram/gün) yapılmasıdır. Üçüncüsü ise gerektiğinde uygun dozlarda eritropoetin kullanımıdır (15).

3) Hipoglisemi ve Hiperglisemi

Tüm yenidoğanlarda plazma glikoz düzeyinin 47mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Prematüre yenidoğanlarda kas ve yağ kitlesinin glikojen depolarının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle term yenidoğanlara göre hipoglisemi daha sıktır (11). Plazma glikoz düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması hiperglisemidir. Glukoz düzenleyici sistemler henüz yeterince olgunlaşmadığı için prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler damardan verilen fazla miktardaki (>6m/kg/dk) glukozu tolere edemezler ve kolayca hiperglisemi gelişebilir. Aynı zamanda sepsis, NEK, IVK gibi patolojik sebebler ve strese yanıt olarak da hiperglisemi görülebilir (17).

4) Hipokalsemi

Prematüre bebeklerde iyonize kalsiyum düzeyinin 4 mg/dl veya total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olmasına hipokalsemi denir. Yaşamın ilk günlerinde oral alımın az olması, endojen fosfor yükünün yüksek olması, kalsitonin düzeylerindeki yükseklik, geçici hipoparatiroidizm gibi nedenler hipokalsemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (18).

5) Hipotermi

Prematürelere vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyi geniş ve derinin geçirgenliği fazla olduğu için term yenidoğana kıyasla konveksiyon, radyasyon, evaporasyon ve kondüksiyonla hızlı bir şekilde ısı kaybederler (9). Hipotermiye ikincil olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve İVK gelişebilir. Bu nedenle vücut ısılarını korumak için prematüre bebeklerin kütörde bakılmaları gereklidir (12).

6) Hiperbilirubinemi

Prematüre bebeklerde eritrosit ömrünün kısalığı, kanamalar, karaciğer enzim yetersizlikleri, enterohepatik dolaşımın artması ve kan grubu uyumsuzlukları nedenleriyle serum bilirubin düzeyi sıklıkla yükselir (11). Prematürelere term yenidoğanlara kıyasla bilirubin ensefalopatisi yönünden daha riskli bir gruptur (8).

7) Respiratuvar Distres Sendromu

Fetal akciğer gelişimi embriyonik (0-7 hafta), psödoglandüler (7-17 hafta), kanaliküler (17-27 hafta), sakküler (28-36 hafta) ve alveoler (36 hafta-2 yıl) olmak üzere beş evrede gerçekleşir. 24. gebelik haftası ile birlikte akciğerde tip I ve tip II pnömositleri farklılaşmaya ve lamellar inklüzyon cisimcikleri içinde surfaktan partikülleri belirmeye başlar. Böylece gaz değişimi için immatür bir platform oluşur. Surfaktan fosfolipidler, nötral lipidler ve proteinlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Önemli yapıtaşları dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, kolesterol ve apoproteinlerdir (surfaktan proteinleri SP-A, -B, -C, -D). Lamellar inklüzyon cisimcikleri içindeki surfaktan ekzositom ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salgılanır. Alveol içinde fosfolipidler SP-A ve SP-B ile birlikte tübüler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C fosfolipidlerin bu yapıdan serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir

film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır ve özellikle ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimde alveoler kollaps önlenir.

Respiratuar distres sendromu'nda akciğerlerde yetersiz ve immatür surfaktan nedeniyle ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir. Ekspirasyon sonunda, alveoller kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, akciğer kompliyansı azalır, tidal hacim azalır, fizyolojik l boşluk artar ve solunum içi çok artar. Alveoler ventilasyonu sürdürebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakika ventilasyonu artabilir, ancak alveoler ventilasyon yetersiz kalır (20).

Respiratuvar distres sırasında akut ve geç dönemde bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunların çoğu prematreliğin komplikasyonları ile i içedir. Hava kaçağı sendromları, sepsis, PDA, renal ve kardiyak yetmezlikler, intravenrikler-periventriküler kanama (İVK-PVK) erken komplikasyonları oluştururken; KAH, ROP, reaktif hava yolu hastalığı ve serebral fel geç komplikasyonlar arasında sayılabilir (21).

Klinik bulguları; doğumdan sonraki ilk 4 saat içinde başlayıp giderek artan, 24 saatten fazla solunum desteği gerektiren, çoğunlukla 48 saatten sonra şiddeti azalan retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve inleme ile karakterizedir. Radyoloji bulgular: Ciddiyetine göre akciğer filmi bulguları değişir (22).

- Evre I: Hafif RDS: Homojen ince buzlu cam görüntüsü
- Evre II: Orta Derece RDS: Yaygın hava bronkogramları
- Evre III: Birleşmeye eğilimli alveoler gölgelenme
- EvreIV: Opak akciğer, kalp sınırları gözlenmiyor.

RDS tedavisinin temel prensipleri; termoregülasyon, kardiyovasküler ve nutrisyonel destek, infeksiyonların önlenmesi ve tedavidir. Diğer yandan sürfaktan tedavisi, "Continuous Positive Airway Pressure" (CPAP) ve değişik modlarda mekanik ventilasyon ile solunum desteği yapılır. Sürfaktanın proflaktik kullanımı, tedavi amaçlı kullanıma göre mortaliteyi anlamlı oranda azaltır. Erken sürfaktan tedavisi geç tedaviye göre daha etkilidir. Sürfaktanın iki dozdan fazla kullanılmasının pnömotoraks insidansını kısmen azaltma dışında başka bir yararı yoktur (21).

8) Prematüre Retinopatisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocukluk çağındaki görme kayıplarının en önemli nedenlerinden biri prematüre retinopatisidir (25). Gebeliğin 16. haftasında retinal damarlanma başlar. Damarlanma optik diskten başlayıp, ora serrataya doğru ilerler. Ora serratanın nazal kısmına 35. haftada ulaşırken, temporal ora serrataya 40. haftada ulaşır (26). Bu yüzden prematüre bebeklerde retinal vaskülarizasyon tamamlanmaması nedeniyle periferde avasküler alanlar bulunur. Gestasyonel yaşı ne kadar küçükse avasküler alan da o kadar geniştir (25, 27). Oksijenin primer etkisi tam vaskülarize olmamış retinada vazokonstrüksiyondur. Oksijen etkisi kalkınca retinanın kapiler harabiyet bölgesinde yeni damarlar oluşur ve bunlar vitreusa doğru çoğalarak retina yüzeyinden dışarı doğru çıkar (8). Prematüre retinopatisi patogenezinde rol alan faktörlerden biri de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'dir, embriyogenez sırasındaki normal anjiyogenezde ve doğum sonrasında patolojik koşullarda retinanın anormal neovaskülarizasyonunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (28). Günümüzde yalnızca oksijenin değil tekrarlayan apne, immatürite, ağır sepsis, hızlı yapılan kan değişimi veya kan transfüzyonu, IVK, KAH, RDS ve PDA'nın da retinadaki dolaşımı olumsuz etkileyerek retinopati riskini artırdığı kabul edilmektedir (8).

2.2. Bronkopulmoner Displazi

BPD, erken doğan bebeklerde görülen akciğer dokusunda yangı, fibrozis ve alveollerde gelişim duraklaması ve/veya bozukluğu sonucu gelişen kronik bir akciğer hastalığıdır (29).

İlk tanımlamalar mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi alan bebeklerin klinik, radyolojik ve patolojik akciğer değişikliklerine göre yapılmıştır. Buna göre BPD klinik ve radyolojik olarak dört evreye ayrılmıştır:

- Evre 1 (1-3 gün): Klinik olarak respiratuar distress sendromu (RDS) bulguları vardır. Akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları izlenir.

- Evre 2 (4-10 gün): Klinik olarak oksijen ihtiyacında artma, çekilmeler ve raller vardır. Akciğer grafisinde hava bronkogramları, opak sahalar, genellikle interstisyel hava izlenir.

- Evre 3 (10-20 gün): Klinikte oksijen bağımlılığı devam eder. Grafide aşırı havalanmanın olduğu kistik alanlar ve atelektazik alanlar birlikte izlenir.

- Evre 4 (>30 gün): Kronik akciğer hastalığı bulguları; fıçı göğüs, ekspiratuar hışıltı ve raller vardır. Grafide konsolidasyon ve aşırı havalanma vardır.

Bu radyolojik bulgulara ek olarak; en az üç gün yardımcı solunum desteği gereksinimine yol açan solunum yetmezliği bulguları varlığında, gebelik yaşı 32 hafta ve üzerindeki erken doğanlarda doğumdan sonra 28. günde, gebelik yaşı 32 haftadan küçük erken doğanlarda döllenen sonra 36. haftada devam eden oksijen bağımlılığı tanıma eklenmiştir (30). Halen birçok Yenidoğan Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı bu tanımlamayı kullanmaktadır.

BPD, mekanik ventilatör ve oksijen tedavisi uygulanan RDS'si olan erken doğan bebeklerde bu tedavilere bağlı gelişen akciğer hastalığı olarak tanımlanmış olmakla birlikte başlangıçta akciğer hastalığı hafif olan çok küçük bebeklerde de görülmesi ile tanımlama düzenlenmiştir (31, 32).

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi enstitüsü, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Nadir Görülen Hastalıklar Bölümü'nün desteklediği çalışmalarla günümüzde geçerli olan BPD tanımı yapılmıştır.

BPD sıklığı tanıma göre değişkenlik göstermektedir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli çalışmasında doğum ağırlığı 500-1500 gram arası değişen erken doğan bebeklerde döllenen sonrası 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık % 3 ile % 43 arasında bulunmuştur (34).

BPD’de Güncel Tanı Kriterleri

Değerlendirme zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Gebelik Yaşı ≥32 hafta >28. gün<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PBV: pozitif basınçlı ventilasyon

Şekil 1. BPD tanı ölçütleri

BPD şiddeti:

Hafif Oda havası solumak Oda havası solumak

Orta <%30 oksijen gereksinimi <%30 oksijen gereksinimi

Ağır ≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi

≥%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi

2.2.1. Epidemiyoloji

Tüm doğumların yaklaşık % 10’u erken doğumdur (33).

NICHD’nin 1997-2002 yılları arasında 18.000 çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekte yaptığı çalışmaya göre doğum ağırlığı azaldıkça BPD sıklığı artmaktadır (1).

BPD 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanmış ve buna göre sıklık % 25 olarak saptanmıştır.

Tablo 1. Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı (5)

Doğum ağırlığı (gram)	Sıklık (%)
1251-1500	% 6
1001-1250	% 14
751-1000	% 33
501-750	%46

Ağır BPD oranında yeni doğan ünitelerindeki bakım ve tedavilerde düzelmelere (doğum öncesi dönemde steroid, doğum sonrasında sürfaktan, yoğun ventilatör ve oksijen tedavisinden kaçınma gibi) bağlı olan azalma izlenmiştir. Ancak, başlangıçta akciğer hastalığı hafif olan çok küçük (28. gebelik haftasından küçük) bebeklerde görülen, daha ılımlı seyreden akciğer hasarı tanımlanmış ve buna “yeni BPD” denmiştir. Günümüzde daha küçük bebeklerin yaşatılabilmesi ve yoğunbakım tedavilerinin düzelmeleriyle, ventilatör tedavisi ve oksijen toksisitesine bağlı gelişen eski BPD olgularının yerini yeni BPD olguları almıştır.

2.2.2. Patofizyoloji

2.2.2.1. Normal akciğer gelişimi

Daha önce de açıklandığı gibi insanlarda akciğerlerin fizyolojik gelişimi büyük histolojik değişimlerin olduğu birbiri içine geçen beş dönemde gerçekleşir (36, 37).

- Embiryonik dönem (döllenme sonrası 26. gün ile 7. gebelik haftası arası):

Primordiyal ön bağırsaktan köken alan ventral divertikül trakeayı oluşturur. Trakea dallanıp akciğerlere ana bronşlarını verir. Bu dönemde büyüme faktörleri önemli düzenleyici etkilere sahiptir.

- Psödoglandüler dönem (7-16. gebelik haftaları arası): Uç bronşioelleri oluşturacak dokular farklılaşır ve preasiner damarlar gelişmeye başlar.

- Kanaliküler dönem (16-26. gebelik haftaları arası): Broşiyal epitelden tip II epitel hücreleri farklılaşır ve küboidal hücrelere dönüşür. Solunumsal bronşiyoller oluşur. Özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) etkisiyle mezenkimal damarlanma artar. 20. haftada kapillerlerin vaskülogenez ile oluşması sonucu distal pulmoner dolaşım gelişir. İnterstisyel dokular

azalır ve ilerdeki gaz değişim üniteleri oluşur. Distal küboid epitelin tip I ve II epitelyal hücreye dönüşümü tamamlanır.

- Sakküler dönem (28-36. gebelik haftaları arası): Kesecik duvarlarının interstisyumunda azalma olur. Alveolar gelişimin öncülleri olan ikincil yarıklar silindirik keseciklere bölünür. Bu dönemde pulmoner parankim boyutları artar ve sürfaktan üreten sistem olgunlaşır. Apoptotik ve anti-apoptotik proteinlerin dengesiyle hava boşlukları arasında yer alan bağ dokusu incelikir.

- Alveolar dönem: 32-36. gebelik haftalarında başlayıp doğum sonrası iki yaşına kadar devam eder. Sakküler dönemde ikincil krestin belirmesiyle alveoller oluşmaya başlar. Alveolar septanın çift kapiller tabakasının tek tabakaya dönüşmesi ile mikrovasküler olgunlaşma gerçekleşir. 32. gebelik haftasında akciğerlerde olgun alveollere rastlanabilir, ancak tüm alveollerin olgunlaşması 36. haftaya kadar sürer (38).

Sürfaktan uygulanması sonrası bile 24-28. gebelik haftasında doğan bebekler BPD için yüksek risk altındadır. Bu dönemde geç kanaliküler veya sakküler dönemde olan gelişen akciğerde hava yolları ile akciğer damarları yan yanadır. Sürfaktan, erken doğan bebeğin akciğerinde biyokimyasal ve işlevsel değişiklik yapmakta ancak yapısal immatüriteye etki sağlamamaktadır. Bu nedenle kesecik, alveoller ve bunların altındaki kapiller ağın gelişiminin nasıl olduğunun ve BPD’de bu mekanizmaların nasıl duraklamaya uğradığının bilinmesi alveolar yapının bozulması ile giden akciğer hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynar (38, 39).

2.2.2.2. Akciğerlerde Damarsal Gelişim

Son zamanlarda akciğerlerin damarsal gelişiminin düzenlenmesine ve damarsal gelişimin akciğer gelişimindeki rolüne odaklanılmıştır. Pulmoner dolaşımın şekillenmesi iki temel olay olan vaskülogenezis ve anjiogenezise dayanır. Vaskülogenezis, kan damarlarının anjioblast veya endotelyal öncü hücrelerden yeni olarak şekillenmesidir. Bunlar bölgesel büyüme faktörleri ve hücre dışı matrikse cevap olarak göç edip farklılaşırlar. Anjiogenezis ise önceden var olan damarlardan yeni kan damarları oluşumudur. Kabul gören genel görüş; distal damar ağının vaskülogenezis ile oluştuğu, akciğer damar ağının anjiogenezis ile oluştuğu ise de bu halen tartışmalıdır (39).

Vaskülogenezis, farelerde embiyonik 9. günde (E9), embiryonik akciğer mezenşimindeki kan adacıklarından kan damarlarının yeniden şekillenmesi ile olur. Anjiogenezis, 12. günde (E12) merkezi akciğer damar gövdesinden arter ve venlerin filizlenmesi ile başlar (40).

Yaklaşık 14. günde (E14) çevresel sinüsoidlerin ve merkezi damarların filizleri birleşerek damar ağını oluşturur. Çevresel ve merkezi damarsal yapılardaki bu birleşmeye beraberinde hava yollarındaki dallanmanın da olduğu yaygın damarsal 7 dallanma eşlik eder. İnsan fetal akciğerinde yapılan çalışmalarda da hava yollarının pulmoner arterlerin gelişiminde bir şablon görevi gördüğü izlenmektedir (41).

Yapılan bir çalışmada akciğer morfogenezinin yeni mekanizmasının distal anjiogenezis ile birlikte olduğu ve bunun akciğer gelişimi başlangıcından (farelerde E9,5) psödoglandüler döneme (E13,5) kadar devam ettiği izlenmiştir. Bu modelde terminal tomurcuk etrafındaki kapiller ağ akciğer morfolojik bulgularından ilk ortaya çıkanıdır ve ardından akciğer tomurcuklarının büyümesi ile yeni kapillerler genişleyerek yayılır (39).

2.2.2.3. Bronkopulmoner displazide akciğer gelişiminde duraklama

Zamanından önce doğum ile akciğer gelişimindeki sıra kesintiye uğrar. Sonuç olarak izlenen histolojik bulgu; alveollerde basitleşme (büyük ama sayıca azalmış alveoller), septasyonda azalma, bozulmuş damarsal büyümedir. BPD'nin çeşitli hayvan modellerinde ve BPD nedeniyle ölen insan otopsilerinde sayıca azalmış küçük arterler ve distal akciğer damarlarında normal olmayan dağılım vardır (43, 44).

Uzun ve kısa süre mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin ölüm sonrası akciğerlerinde mikrovasküler büyümeyi niceliksel olarak değerlendiren bir çalışmada, damarsal dallanmanın azalmış olduğu doğrulanmıştır. Fakat ilginç olarak, bir endotelial hücre belirteci olan, akciğer trombosit endotelial hücre adhezyon molekülü-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1, PECAM-1) proteini kısa süre mekanik ventilasyon uygulanıp ölen bebeklerde azalmışken, uzun süre mekanik ventilasyon uygulananlarda artmıştır. Bu bulguya göre; damar sayısının azalmış olarak kalmasına rağmen endotel çoğalmasında geçici bir azalma, ardından ani bir çoğalma cevabı olmaktadır (45).

Öyleyse BPD’de bozuk biçimdeki akciğer büyümesi her zaman endotelial hücrelerin sayıca azalması ile sonuçlanmaz. BPD’de bozuk büyümeye ek olarak, akciğer damar yatağında hipertansif yapısal yeniden şekillenme vardır. Büyük arterlerin medial tabakasında aşırı büyüme ve küçük periferik arterlerde distal kas tabakasında artış izlenir (46).

Alveolarizasyona katkıda bulunan birçok yolak vardır; elastin, trombosit türevi faktör (Platelet-Derived Factor, PDF), fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast Growth Factor, FGF), dönüştürücü büyüme faktörü (Transforming Growth Factor, TGF) bunlardan bazılarıdır (47).

Normal alveolar gelişim için gereken mekanizmanın ve sinyal-iletim yolağının nasıl kesintiye uğradığı halen açık değildir. Öne sürülen hipotezlere göre, akciğer gelişiminin kritik döneminde anjiogenezde duraklama alveolarizasyonu bozmakta ve akciğerin az gelişmişliğine katkıda bulunmaktadır (48).

Buna göre:

- Anjiogenezde duraklama alveolarizasyonu bozmaktadır,
- BPD’de, damarlarda azalma ve şekil bozukluğu, alveollerde ve anjiogenik büyüme faktörlerinde azalma olmaktadır,
- Anjiogenezin artırılması ve endotelial kaybın önlenmesi, damarsal ve alveolar büyümeyi uyararak deneysel BPD modelinde akciğer yapısını iyileştirir (49-51).

Deneysel ve insan yenidoğan BPD çalışmalarında, distal hava yolunun koordinasyonunun ve damarsal büyümenin normal alveolarizasyon için temel olduğu belirtilmektedir. Birkaç anjiogenik faktör içinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) rolü kesinlikle çok önemlidir. VEGF etkin bir “endotelial hücreye özgü mitojen”dir. Damar büyümesini ve yeniden şekillenmesini uyarır. VEGF reseptörlerinin (VEGF-1 ve VEGF-2) her birinin baskılandığı alışmalarda ölümcül fenotipler oluşmuş, bunlarda endotelial hücrelerin düzeninin bozulduğu izlenmiştir. VEGF’in birçok izoformu (VEGF120, VEGF164, VEGF188) vardır (52).

2.2.2.4. Eski ve yeni bronkopulmoner displazi patofizyolojisi

Sümfaktan tedavisinden önceki dönemlerde BPD'nin baskın patolojik bulgusu hava yolu hasarı, yangı ve fibrozis idi. Son zamanlarda ise BPD'den ölen bebeklerin akciğer patolojilerinde daha az fibrozis ve daha fazla tek tip inflasyon izlenmektedir.

Büyük ve küçük hava yollarında belirgin epitelyal metaplazi, düz kas hipertrofisi ve fibrozis olmaksızın az sayıda, septasyonu azalmış ve genişlemiş alveoller vardır. Ayrıca akciğer mikrovaskülarizasyonda da azalma izlenir. Yaşayan bebeklerin akciğer biyopsi örneklerinde de benzer şekilde alveolarizasyonda azalma vardır (53-55).

Tablo 2. Eski ve yeni bronkopulmoner displazi patolojisindeki farklar

Sümfaktan önce “eski BPD”	Sümfaktan sonra “yeni BPD”
Atektatik ve aşırı havalanma alanlarının birlikteliği	Daha az heterojen bölgesel değişimler
Hava yolu epiteli hasarı ağır	Hava yolu epiteli hasarı önemsiz düzeyde (hiperplazi, skuamöz metaplazi gibi)
Hava yolu düz kas kalınlaşması artmış	Hava yolu düz kaslarında hafif kalınlaşma
Yaygın fibroproliferasyon	Hafif fibroproliferatif değişiklikler
Pulmoner arterlerde hipertansif yeni şekillenmeler	Azalmış ve şekli bozulmuş arterler
Alveolarizasyonda ve yüzey alanında azalma	Az sayıda, genişlemiş ve basitleşmiş alveoller

Atektatik ve aşırı havalanma alanlarının birlikteliği daha az heterojen bölgesel değişimler Hava yolu epiteli hasarı ağır Hava yolu epiteli hasarı önemsiz düzeyde (hiperplazi, skuamöz metaplazi gibi) Hava yolu düz kas kalınlaşması artmış Hava yolu düz kaslarında hafif kalınlaşma Yaygın fibroproliferasyon Hafif fibroproliferatif değişiklikler Pulmoner arterlerde hipertansif yeni şekillenmeler Azalmış ve şekli bozulmuş arterler Alveolarizasyonda ve yüzey alanında azalma Az sayıda, genişlemiş ve basitleşmiş alveoller Sümfaktan tedavisi uygulanan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde BPD'nin tipik patolojik bulgusu akciğer gelişiminde duraklama olup bu “yeni BPD” olarak tanımlanmaktadır (31, 46).

Bu hastaların akciğer patolojisinde azalmış septasyon ve alveolar az gelişmişlik olup daha az sayıda ve iç çapı artmış alveoller izlenir. Böylece gaz değişimi için gerekli yüzey alanı azalmış olur. Ayrıca akciğer damar yatağının gelişiminde ve alveolar kapillerlerde normal olmayan dağılım, akciğer arteriollerinin düz kas tabakasında

kalınlaşma ve bunun sonucu olarak artmış akciğer damar direnci vardır. Eski BPD ile karşılaştırıldığında yeni BPD’de hava yolu hasarı ve yangı daha az izlenir. Ayrıca yeni BPD’de elastik doku oluşumunda artma olup bu doku bozukluğu septasyonun ve kapillerlerin gelişiminin bozulmasına neden olur. Sürfaktan tedavisi öncesi dönemde görülen hava yolu hasarı, yangı ve fibrozis mekanik ventilasyon ve oksijen toksisitesine bağlı olup sürfaktan tedavisi alan ağır BPD’li bebeklerde de benzer bulgular izlenebilir. Ağır hastalığı olan bu bebeklerde fibrozis, düz kas kalınlaşması ve interstisyel ödem (eski BPD bulguları) yeni BPD’deki azalmış alveol ve kapiller sayısı üzerine eklenmektedir. Eski ve yeni BPD patolojisindeki farklar Tablo 3’te gösterilmiştir.

2.2.2.5. Bronkopulmoner displazinin etiyojisi ve risk faktörleri

Erkendoğan bebeğin akciğerinde yangı, akciğer gelişiminin duraklaması ve ağır hasara neden olarak BPD gelişimine yol açan doğum öncesi ve sonrası birçok etmen vardır (şekil 1).

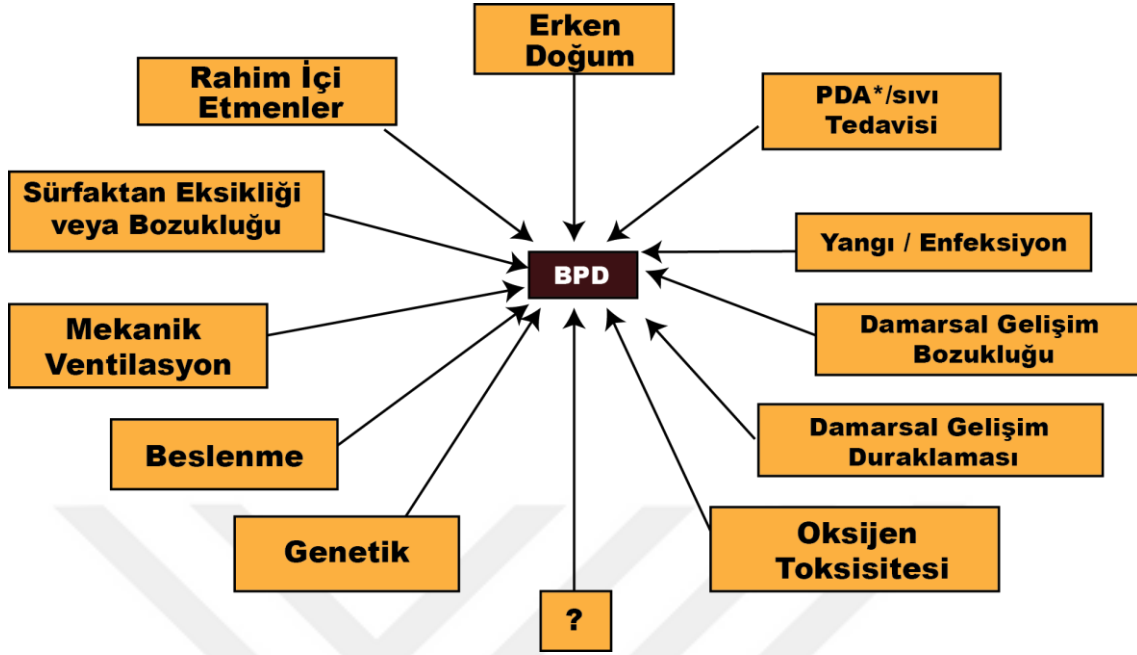
Bu etmenlerin etkileri birbiri üzerine eklenmektedir. Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı Olan Yenidoğanlar Çalışması (Extremely Low Gestational Age Newborns Study, ELGANS) grubunun yaptığı ileriye dönük çalışmada; bebeğin çok küçük olması (düşük gebelik yaşı), yaşamın ilk 14 gününde % 25’ten fazla oksijen ihtiyacının olması ve yaşamın ilk haftası boyunca mekanik ventilasyon gereksiniminin olması BPD gelişimi için tahmin değeri olan risk faktörleri olarak belirtilmiştir (57).

Kuzey Carolina’da 1244 ÇDDA bebekte yapılan çalışmada; yaşamın ilk 48 saatinde mekanik ventilasyon gereksinimi, hastane kaynaklı enfeksiyon, ilk iki günde artmış sıvı alımı BPD gelişmesinde önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (58).

İlk 48 saatinde yapay solutulan bebeklerde PDA’nın artmış saptanması BPD riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (59).

Son zamanlarda preeklampsinin tek başına BPD gelişimi için risk olduğu tanımlanmıştır.

Bronkopulmoner displazi gelişimine katkıda bulunan etmenler



*: PDA, patent duktus arteriyozus

Şekil 2. Bronkopulmoner displazi gelişimine katkıda bulunan etmenler

Sakküler evrede olgunlaşmamış akciğerlerin destek yapıları henüz gelişmemiştir, sürfaktan yetersizdir, genişleyebilme yeteneği azdır, antioksidan mekanizmalar yeterince gelişmemiştir ve yeterli sıvı temizlenmesi sağlanamaz (42, 61).

Olgunlaşmamış akciğerlerin yapısal ve işlevsel olarak olgun olmaması, alveollerin ve akciğer damarlarının gelişimindeki bozulmada diğer nedenlere göre daha önemli olan bir risk faktörüdür. Erkendoğan bebeklerde (özellikle 28. gebelik haftasından küçük olanlarda), fetal büyüme kısıtlılığının olması BPD için bağımsız risk faktörüdür (62).

Büyüme kısıtlılığının akciğer hasarı üzerinde önemli etkileri vardır.

Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyon; yüksek basınçlar nedeniyle barotravma, aşırı hacim uygulamaları ile volütravma, sürfaktan eksikliği olan alveollerde tekrarlayan açılıp kapanmalar ile atelektotravma ve sonuçta artmış proinflatuar sitokinler aracılığı ile biyotravmaya neden olarak akciğerde hasar oluşturur (63, 64).

Mekanik ventilasyon ile olan hasar, artmış hava yolu basıncından çok yüksek tidal hacim (volütravma) uygulanması ile hava yollarında ve alveollerde aşırı gerilmeye bağlıdır (65, 66).

Yoğun mekanik ventilasyonun BPD gelişimindeki önemi ile ilgili kanıtlar olup günümüzde daha nazik ventilasyon yaklaşımları (yüksek tidal hacimden kaçınma gibi) uygulanmaktadır. Bu nedenle eski BPD'deki tipik hava yolu hasarı bulguları yeni BPD'nin ancak ağır olanlarında görülmektedir. Mekanik ventilasyona bağlı olan akut akciğer hasarı aşırı genişlemeden dolayı olmaktadır. Olgunlaşmamış akciğerlere en yüksek akciğer kapasitesine yakın hacimlerin uygulanması BPD'deki bu kronik değişimlerin kaynağıdır. Yüksek tidal hacimler ile yoğun ventilasyon sonucu düşük karbondioksit düzeylerinin olması BPD gelişme riskini arttırmaktadır (67-69).

Pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), tipik bronşiyal lezyonlara neden olur (70).

Hava yolu gelişiminde duraklama tedavinin erken dönemlerinde oluşur ve bu kendini akciğer direncinde artış olarak gösterir (71).

Yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk beş günü mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerden ilerde BPD gelişenlerde, BPD gelişmemiş olan gruba göre akciğer direncinin belirgin şekilde yüksek olduğu izlenmiştir (72).

Bir başka çalışmada ise sürfaktan ile tedavi edilen maymunlardan yaşamın ilk beş günü invaziv mekanik ventilasyon uygulanan grup ile bir gün mekanik ventilasyon ve ardından devamlı pozitif hava yolu basıncı (İnvasive Positive Airway Pressure, CPAP) uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan grupta akciğer mekanikleri ve solunum işlevlerinde bozulma (azalmış arteriyel-alveolar oksijen oranı, yüksek parsiyel karbondioksit basıncı), artmış histopatolojik bulgular (hücrel bronşiolit, peribronşiyal alveolar duvarda kalınlaşma, lavaj sıvısında artmış sitokinler) saptanmıştır (73).

Oksijen Toksisitesi

Yüksek yoğunlukta oksijen uygulanmasının akciğerlere hasar verdiği bilinmekle beraber bunun güvenli seviyesinin ve maruziyet süresinin ne olduğu halen açık değildir.

Hücrel hasar, sitotoksik reaktif oksijen metabolitlerinin (örneğin; süperoksit serbest radikali, hidrojen peroksit, hidroksil serbest radikali ve tek atomlu oksijen) aşırı

üretiminden kaynaklanmaktadır. Üretilen miktar yenidoğanın olgunlaşmamış antioksidan sisteminin temizleyeceğinden fazladır.

Oksidatif stresin oluşumu

Erken doğan bebeklerde besinsel antioksidanların (vitamin A ve E, demir, bakır, selenyum, çinko) yeterince alınamaması veya olgunlaşmamış antioksidan enzim sistemleri (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz) nedeniyle oksidan ajanlara karşı savunma yetersizdir (75).

Erkendoğan bebeklerin kordon kanında zamanında doğan bebeklere göre katalaz, glutatyon peroksidaz, Cu/Zn süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi daha düşük bulunmuştur (76).

Antioksidan savunmanın genetik çeşitliliği ile ilgili kanıtlar vardır. Örneğin; daha az etkin glutatyon-S-transferaz-P1 izoformuna sahip bebeklerde oksijen toksisitesine ve BPD gelişimine yatkınlık olduğu gösterilmiştir (77).

Oksijene maruz kalma süresi ve yoğunluğu ile paralel olarak akciğer endotel ve epitel hücrelerinde apoptoz ve/veya nekroz gelişmektedir (78).

Hiperoksi distal hava yollarında dallanmayı baskılayarak gelişimin duraklamasına neden olmaktadır (79).

TGF- α 65 ve lökotrien β 6 düzeylerini arttırması, hücre çekirdeğinde yangı, koagülasyon ve fibrinoliz yapması, hücre döngüsü genleri üzerinde olumsuz etkisinin olması ve endotelin-1 düzeylerini arttırması sayılabilir (80-81).

Enfeksiyon, yangı, proinflamatuvar sitokinlerde artış ve bu sitokinlerden reaktif oksijen türlerinin üretilmesi, oksidan strese katkıda bulunur. Oksidan stres ile proteinlerin oksidasyonu sonucu bunların ürünleri olan karboniller, karbonhidratların oksidasyonu sonucu oluşan hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu sonucu oluşan plazma aldehit ve malondialdehitler ortaya çıkar. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gelişir. Oksidan stresin akciğerlerdeki patolojik etkileri, matriks metalloproteinleri aracılığı ile fibrozis gelişmesi şeklinde olup klinik sonucu BPD'dir (82).

Enfeksiyonlar

Doğum öncesi ve sonrası gelişen enfeksiyonlar BPD ile ilişkilidir. Avustralya'da ortalama gebelik yaşı 27 hafta 4 gün olan 798 erken doğan bebeklerde yapılan çalışmada; yenidoğan sepsisinin BPD riskini arttırdığı, kandidemisi olan bebeklerde bu riskin en yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (83).

BPD gelişim riski, sepsisin semptomatik PDA ile birlikteliğinde artış göstermektedir. Başlangıçta solunum sıkıntısı olmayan veya hafif olan 119 ADDA'lı bebekte yapılan çalışmada; sepsis ile PDA birlikteliğinde BPD gelişmesi, sadece PDA'sı veya sadece sepsisi olanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur.

Doğum öncesi gelişen enfeksiyonlar da BPD gelişimine katkıda bulunurlar. BPD gelişen bebeklerin amniyon sıvısında proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-1 β , IL-8) yoğunluğu artmış olarak bulunmuştur (84).

Özellikle Ureaplasma urealyticum enfeksiyonlarında yangısal cevabın bozulduğu ve bunun akciğer gelişimini bozarak BPD gelişimine neden olduğu izlenmiştir (85-86).

Yangı

BPD gelişen bebeklerin kanında BPD gelişmeyenlere göre proinflamatuvar sitokinler ve kemotaktik faktörler daha yüksek bulunmuştur (84, 87-89).

Bu faktörlerin varlığı; kompleman aktivasyonu, artmış damarsal geçirgenlik, protein sızıntısı, nötrofillerin interstisyel ve alveoler mesafeye göçü ile ilişkilidir (90).

Aktive nötrofillerden reaktif oksijen köklerinin, elastazın ve kollojenazın salınımı akciğer hasarı ile sonuçlanır. Proinflamatuvar sitokinlerin (makrofaj inflamatuvar protein-1, IL-8 gibi) üretiminin devam etmesi, karşıt düzenleyici sitokinlerin (IL-10, IL-17 gibi) azalması sonucu düzensiz ve süreğen bir yangı olur (31).

Bazı bebeklerde BPD gelişimi, olasılıkla koryoamniyonitten dolayı, proinflamatuvar sitokinlere doğum öncesi dönemde maruz kalınması sonucu doğumdan önce başlayabilir. Ağır koryoamniyoniti olan anne bebeklerinin kordon kanında proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 artmış olup bu artış ile BPD gelişimi arasında ilişki vardır (91).

Son zamanlardaki çalışmalar bu yangısal maddelerin hücre sinyali yolağında değişimler yapılarak, akciğer dallanmasını ve bunun düzgün şeklini geliştirebilmeye yönelmiştir. Fibroblast büyüme faktörü-10 (Fibroblast Growth Factor-10, FGF-10) akciğer gelişiminde çok önemli olan mezenkimal büyüme faktörü olup hava yolu gelişimi ve dallanmasını uyarır. Nükleer faktör- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), BPD gelişimi ile ilgili bazı genlerin ekspresyonundan sorumludur. Hücresel stres ile NF- $\kappa\beta$ 'nin aktive olması sonucu fetal akciğer mezenşiminde FGF-10'un normal ekspresyonu ve akciğer şekillenmesi baskılanır (92).

Koryoamniyonitin olmadığı mekanik ventilatöre bağlı akciğer hasarında da sitokin aracılı bir yıkım vardır ve bu konağın savunma mekanizmasına göre düzenlenir. BPD gelişim riski olan RDS'li bebeklerin trakeal aspiratlarında artmış sitokin seviyeleri olup özellikle IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve interferon- γ (IFN- γ) seviyelerinde artış, IL-17 seviyesinde azalma BPD gelişimi için öngörüşel değere sahiptir (93).

Dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1) sinyalindeki değişikliklerin BPD gelişimi ile ilişkisi gösterilmiştir. Bronkoalveolar lavaj sıvısında TGF- β 1'in artmış olması BPD gelişimi ve oksijen desteği gereksiniminin devamı için öngörüşel değere sahiptir. Yenidoğan sıçanların akciğerine TGF- β 1 geni verilmesi ile BPD benzeri histopatolojik değişimler izlenmiştir. Son zamanlardaki çalışmalar amniyotik sıvıda TGF- β 1 seviyesi, koryoamniyonit ve fetal akciğer hasarı ilişkisine odaklanmıştır (94).

Genetik

Genetik yatkınlık BPD gelişimini etkileyebilir. Gebelik yaşı 30 haftadan küçük olan tek ve çift yumurta ikizlerinin karşılaştırıldığı çalışmada; tek yumurta ikizlerinden birinde BPD varlığında diğerinde de olma olasılığı çift yumurta ikizlerine göre yüksek bulunmuştur (95).

Tümör nekroz faktörü (TNF- α), Toll-like reseptör-10 (TLR-10) ve VEGF'de genetik çeşitlilik BPD gelişiminde rol oynamaktadır (96).

Sürfaktan proteinleri, sürfaktan aktivitesini ve doğal konak direncini düzenlemekte önemli olup, sürfaktan proteinlerindeki genetik farklılıkların da BPD gelişimine katkısı vardır.

Son zamanlardaki çalışmalarda BPD ile ilişkili olan, sürfaktan proteini-B (SP-B) ailesinin sorumlu 10 haplotipi tanımlanmıştır.

Geç Sürfaktan Eksikliği

Doğum sonrası sürfaktan eksikliğinin geç dönemde de devam etmesi veya düzelmesinde gecikme olması BPD patogeneğinde rol oynar. Gebelik yaşı 23-30 hafta olan, ventilatöre bağımlı 68 erkendoğan bebekte yapılan bir çalışmada alınan trakeal aspirat örneklerinin % 75'inde normalin altında olan düşük yüzey gerilimi saptanmıştır (97).

Bu örneklerde sürfaktan proteini A, B, C sırasıyla % 50, % 80, % 72 oranında azalmış bulunmuştur. Ayrıca düşük yüzey gerilimi ile enfeksiyon gelişim sıklığı ve solunumsal kötüleşme atakları arasında da ilişki izlenmiştir. Bu sonuçlar sürekli solunum desteği gereken erkendoğan bebeklerde, kliniğe de yansıyan, geçici sürfaktan fonksiyon bozukluğu veya eksikliği olduğunu düşündürmüştür.

2.2.3. BPD'de Klinik Bulgular

ELGANS çalışması kapsamında, 28. gebelik haftasından küçük 1340 bebekte doğum sonrası ilk iki hafta içinde ortaya çıkan üç solunumsal kliniğın BPD gelişimi ile ilgisi üzerinde durulmuştur:

- Sürekli % 25'ten fazla oksijen gereksinimi olan, dirençli akciğer işlev bozukluğu olarak tanımlanan bebekler grubun % 40'ı olup bunların üçte ikisinde BPD gelişmiştir,

Yaşamın ilk 14 gününde % 25'ten çok oksijen ihtiyacı olan, akciğer işlevlerinde bozukluk olarak tanımlanan bebekler grubun % 40'ı olup bunların yarısında BPD gelişmiştir,

- Sürekli % 25'ten çok oksijen ihtiyacı olmayan, çok az akciğer işlev bozukluğu olarak tanımlananlar ise tüm grubun % 20'si olup % 17'sinde BPD gelişmiştir (57).

2.2.4. Radyolojik Bulgular

BPD ilk kez Northway tarafından radyolojik bozukluklar olarak tanımlanmıştır.

Northway hastalığın ağırlık derecesine göre dört radyolojik evre tarif etmiştir:

Evre I (1-3 gün): RDS'ye benzer bulgular; hava bronkogramları ve retikülogranüler görünüm vardır.

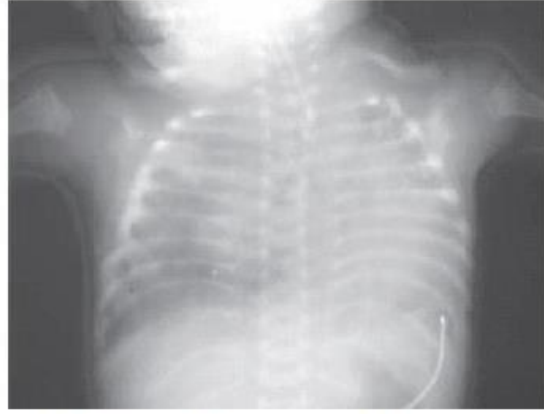
Evre II (4-10 gün): Parankimde opasiteler, akciğer hacminde azalma. Yaygın akciğer ödemi veya sıvı yüklenmesinden ayırdedilemez.

Evre III (11-30 gün): Aşırı havalanma ve kistik alanlarla atelektatik alanların birlikteliği vardır.

Evre IV (1. aydan sonra): Heterojen görünüm vardır. Yer yer aşırı havalanan bölgeler ve kistik alanlar, yer yer opasiteler, düzensiz fibröz bantlar ve kalpte büyüme bulunur. BPD gelişmekte iken akciğer grafisinde yaygın puslu görünüm baskındır. Bu, atelektazi, yangı ve/veya akciğer ödemi yansıtır. Atelektatik alanlar yanında, hava yolunun salgılar veya epitel artıkları ile tıkanması sonucu hava tuzaklanması olan alanlar bulunur (98, 35).



Şekil 3. Hafif bronkopulmoner displazi (Yaygın puslu görünüm)



Şekil 4. Ağır bronkopulmoner displazi (Aşırı havalanma ve heterojen görünüm)

2.2.5. Klinik Seyir ve Prognoz

Birçok bebek 2-4 ayda iyileşir. Solunumsal işlevler düzeldikçe CPAP'ten oda havası ile yeterli oksijenasyon sağlanana kadar yardımcı yapay solunum gerekmeden sadece oksijen desteğine geçilir. Ağır BPD'li bazı bebekler uzun süre ventilatöre bağlı kalır. Genelde bu süre 4-6 haftadan sonra klinikte akut bozulmayı izleyen yeniden

ventilasyon ihtiyacı gelişimi şeklinde olur. Bu ağır etkilenen bebeklerde pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişir. Artmış akciğer damar direnci, akciğerlerin lenfatik direnancının bozulmasına ve interstisyel ödeme neden olur. Bazı olgularda akciğer damarları ve sistemik damarlar arasında anastomoz gelişir ve pulmoner hipertansiyon daha da artar (99).

Tablo 3. Hastalığın kısa ve uzun dönemde istenmeyen sonuçları (36)

Yenidoğan Dönemi	Uzun Dönem
Uzamış mekanik ventilasyon ve oksijen gereksinimi	Geç dönemde artmış ölüm oranları
Hava yolu aşırı duyarlılığı	Bozulmuş kalp-akciğer işlevleri
Pulmoner hipertansiyon	Azalmış egzersiz toleransı
Sistemik hipertansiyon	Nörogelişimsel gerilik
Hastanede kalış süresinde uzama	Sık hastaneye yatışlar
Büyüme geriliği	Büyüme geriliği

2.2.6. Bronkopulmoner Displazinin Önlenmesi ve Tedavisi

BPD tanıldıktan sonraki tıbbi bakımlar solunum tedavilerindeki akciğer hasarını en aza indirmeye, beslenmeyi ve büyümeyi en iyi hale getirmeye odaklanmıştır.

BPD'nin ciddi ve uzun dönemli bir sağlık sorunu olmasından dolayı hastalığın tedavisinden çok önlenmesi çalışmaları önem kazanmıştır. BPD sıklıkla RDS'den dolayı akciğerlerin erken dönemde hasarlanmasıyla ilişkili olduğundan RDS'nin önlenmesi veya hafifletilmesi için çabalanmıştır. PDA varlığı BPD gelişimine katkıda bulunduğu için PDA tedavisine, apne ve prematürite gibi direk akciğer kaynaklı olmayan durumların BPD'ye neden olduğunun bilinmesinden dolayı erken doğumun önlenmesine odaklanılmıştır. BPD patogenezinin sorumlu faktörler çok çeşitli olduğundan BPD'yi önlemeye yönelik çalışmalar birçok alanı ilgilendirir (64, 100).

2.2.6.1. Doğum öncesi tedaviler: doğum öncesi steroid kullanımı

Erken doğum riski olduğunda gebeye glukokortikoid uygulamanın bebekte

RDS'yi, dolayısıyla ventrikül içi kanama (VİK) ve ölümü azalttığı gösterilmiştir.

Doğum öncesi dönemde steroid alan annelerin erkendoğan bebeklerinde, BPD için önemli risk faktörü olan mekanik ventilasyona ve oksijene ihtiyaç daha az olmaktadır.

Yedi gün içinde erken doğum riski olan, membranları açılmamış, 24-34 gebelik haftasındaki gebelere steroid uygulanır (64).

Doğum öncesi steroid tedavisi ile erkendoğan bebeklerin yaşam şansının artmış olması sonucu ölümlerde azalma olmuş ancak bu tedavi BPD sıklığını azaltmamıştır.

Zamanından Önce Doğumun Erken Sorunlarının ve Hastalıklarının Önlenmesi

2.2.6.2. Sürfaktan tedavisi

Sürfaktan ürünlerindeki gelişmeler, bu ürünlerin kullanımı ile BPD sıklığının azalacağı umudunu doğurmuştur. Sürfaktan tedavisi özellikle doğumdan hemen sonra koruyucu olarak verildiğinde, RDS tanımlandıktan sonraki uygulamaya kıyasla ölüm sıklığını ve pnömotoraks gelişimini azalttığı için, akciğer hasarı gelişimini azaltmaktadır (101).

Ancak bu uygulama BPD sıklığında azalma sağlamamıştır (102, 103).

Orijinal sürfaktan çalışmalarında iki sürfaktan tedavi yöntemi tanımlanmıştır (37).

Birinci yöntem; kendiliğinden soluyabilen bebeklere sürfaktan verip mekanik ventilasyon uygulanması zorunlu değilse ekstübe etmek (entübasyon, sürfaktan uygulama, ekstübasyon) şeklindedir (104).

Üç çalışmada bu yöntemin yararlı olduğu gösterilmiştir (105-107).

Ancak bu çalışmaların hiçbirinde BPD'nin istatistiksel olarak azaldığı izlenmemiştir.

Bir Cochrane toplu çözümlemesinde doğumdan kısa süre sonra verilen sürfaktan tedavisinin geç uygulamaya göre hava kaçağı ve BPD'yi (BPD 28. günde oksijen gereksiniminin devam etmesi olarak tanımlanmış) azalttığı izlenmiştir (108).

Sürfaktan uygulamadaki ikinci yöntem; yaşamın ilk haftasında ikincil nedenlere bağlı gelişen sürfaktan işlev bozukluğu oluşunca yapılan tedavidir. Bu uygulamanın

yapıldığı bebeklerde BPD riski yüksektir. Bu yöntem ile oksijen ihtiyacında azalma sağlanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Ayrıca gruplar arasında ölüm ve BPD gelişimi açısından da fark izlenmemiştir (97).

Sonuçta; sürfaktan tedavisi RDS'den dolayı olan hava kaçağı ve ölümleri azaltmakta ancak BPD sıklığında değişiklik yapmamaktadır. Erken sürfaktan tedavisi ile RDS tanımlandıktan sonra yapılan sürfaktan tedavisi arasında BPD'yi önleme açısından farklılık olduğuna dair yeterli kanıt yoktur.

2.2.6.3. Patent duktus arteriyozusun kapatılması

Erkendoğan bebeklerde PDA sık görülür ve BPD'yi de kapsayan yenidoğan dönemi sorunlarıyla ilişkilidir (58).

Sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kan akımının artması ile akciğer genişleyebilme yeteneğinde azalma, ventilasyon gereksiniminde artma, ventilatör aracılı akciğer hasarı ve dolayısıyla BPD gelişimi söz konusudur (109, 110).

PDA ve BPD arasında ilişki olmasına rağmen PDA'nın ilaçla veya cerrahi olarak düzeltilmesinin BPD sıklığını azaltmadığı izlenmiştir.

2.2.6.4. Prematüre apnesinde kafein kullanımı

Bir metilksantin olan kafein prematüre apnesi tedavisinde kullanılmaktadır.

Büyük randomize kontrollü çalışmalarda 500-1250 gram arasında olan erkendoğan bebeklerde kafein tedavisinin ikincil sonuçları kafein kullanımının BPD sıklığını azaltmasına yönelik olup kafein grubundaki bebeklerde BPD sıklığı azalmış olarak saptanmıştır (kafein grubunda % 36, plasebo grubunda % 47, $p<0,001$) (100). Kafeinin BPD'yi azaltmadaki mekanizması belirsizdir. Kafein verilen bebeklerde pozitif hava 21 yolu basıncı uygulama süresi kısalmıştır (112). Kafein mekanik ventilasyon süresini kısaltarak ventilatör aracılı akciğer hasarını azaltıyor olabilir.

2.2.6.5. İnhal nitrik oksit

İnhal nitrik oksit (iNO), zamanında veya zamanına yakın doğan, çeşitli nedenlerle (mekonyum aspirasyon sendromu, sepsis, idiopatik persistan pulmoner

hipertansiyon) solunum yetmezliği gelişen bebeklerde oksijenlenmeyi düzeltmektedir (118).

iNO'nun BPD'yi önlemede açık bir rolü olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Risk grubu tanımlamasına göre bazı durumlarda faydalı olabilir ama henüz kullanılacak grubun, risklerin ve yaşın ne olduğu tanımlanmamıştır (40).

2.2.6.6. Beslenme

Enerji kaynaklarının niteliksel ve niceliksel eksikliği erken doğan bebekte akciğer iyileşmesinde gecikmeye neden olarak BPD'yi olumsuz yönde etkiler. Erkendoğan bebekler zamanında doğan bebeklere göre düşük glikojen ve yağ deposuna sahip olduğundan besinsel eksikliklerden daha kolay etkilenir. Solunumsal hastalık sürecinde düşük kalori alımı, solunum kaslarında güçsüzlüğe ve mekanik ventilatörde daha uzun süre kalmaya neden olur (122).

Bir vaka-kontrollü çalışmada BPD gelişen bebeklerdeki temel enerji alımının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (123).

1500 gram altı 125 erkendoğan bebeğin alındığı bir çalışmada standart damar yoluyla beslenme uygulanan (en fazla 2 gr/kg/gün lipid, 2,5 gr/kg/gün aminoasit ve % 10 dekstroz sıvısı ile standart enteral beslenme artışları) ve yoğun beslenme uygulanan (en fazla 3,5 gr/kg/gün lipid, 3,5 gr/kg/gün aminoasit ve % 15 dekstroz sıvısı ile yoğun ağız yoluyla beslenme programı) gruplar karşılaştırılmıştır. Yoğun beslenme grubunda kilo artışı ve hızlı büyüme izlenmiş ancak solunumsal sonuçlarda (mekanik ventilasyon süresi, BPD gelişimi, 36. haftaya ulaştığında oksijen ihtiyacı) gruplar arasında fark izlenmemiştir (124).

2.2.6.7. A vitamini

A vitamini türevlerinin yağda çözünenleri retinoid olarak adlandırılır. Retinoidler akciğer hastalıklarının seyrinde önemli bir role sahiptir. Bu ürünler akciğer epiteliyal hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında, akciğer hasarının onarımında önemlidir (4, 5).

Hayvanlarda, A vitamini eksikliği varlığında hiperoksiye uzun süre maruz kalındığında akciğer gelişiminde bozulmalar izlenmiştir. Erkendoğan bebeklerde doğumda A vitamini seviyesi düşüktür ve bu durum artmış BPD riski ile ilişkilidir (125).

Bu nedenle A vitamini desteği BPD'yi önleme stratejilerinden biri olarak gelişmiştir.

2.2.6.8. Sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi

Akciğerlerde aşırı sıvı olması akciğer mekaniklerini bozarak gaz değişimini önler, bu da artmış oksijen ve ventilatör desteğine neden olur. Bu mekanizmalardan dolayı, aşırı akciğer sıvısının varlığı BPD gelişiminde rol oynuyor olabilir. Yaşamın ilk günlerinde sıvı kısıtlanması BPD gelişimini önlemeye yardımcıdır. Bu olasılık 1382 ADDA'lı bebekte yapılan kohort çalışmada gösterilmiştir (126, 127).

Bronkopulmoner Displaziye Önlemede Koruyucu Ventilatör Yöntemleri

İzin Verilebilir Karbondioksit Yüksekliği Uygulanması

Mekanik ventilasyon bazı erkendoğanlar için yaşamsaldır, akciğer hasarı ve BPD için ise risk faktörüdür. Geçmişe dönük çalışmalar yaşamın ilk günlerinde yüksek karbondioksit (CO₂) seviyesinin düşük BPD riski ile ilişkisini göstermiştir (68).

2.2.6.9. Yüksek frekanslı ventilasyon

Bazı klinisyenler yüksek frekanslı ventilasyonun (High Frequency Ventilation, 25 HFV) bazı tiplerini geleneksel mekanik ventilasyona tercih etmektedir. Seçilen bebeklerde HFV ile daha az akciğer hasarı olduğu izlenmiştir (128, 129).

Ancak BPD'yi önlemede HFV'nin kullanımını destekleyen kesin kanıtlar henüz yoktur.

2.2.6.10. Nazal devamlı pozitif havayolu basıncı

Nazal devamlı pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) kullanımı bazı bebeklerde mekanik ventilasyon uygulamadan kaçınmada

başarılı bir yöntem olup BPD riskini azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir (130, 131).

Gözlemsel bir kohort çalışmada erken CPAP kullanımı ile BPD riskinde azalma izlenmiştir (74).

Ancak rutin CPAP kullanımının mekanik ventilasyondan kaçınma ve BPD'yi önlemede etkin olduğunu destekleyen randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş kesin kanıtlar yoktur.

2.2.6.11. Hedef saturasyon belirleme

BPD patogeneğinde oksijenin zararlı etkisinin rolü iyi bilinmektedir. Özellikle DDA'lı (düşük doğum ağırlıklı) ve ÇDDA'lı bebeklerde hedef oksijen saturasyon aralığının ne olduğu ise henüz açık değildir. Yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı 1250 gram altında ve 29 haftadan küçük bebeklerde % 88-92, doğum ağırlığı 1250 gram ve üzerinde olup 29 haftadan büyük olan bebeklerde % 88-95 aralığının güvenli olabileceği bildirilmiştir. paO_2 'yi (kısmi arteriyel oksijen basıncı) 40-80 mmHg olarak sağlayabilen hedef saturasyon ölçümünün % 90 civarında olduğu bildirilmiş ve bu düzey önerilmiştir (132).

2.2.7. Anti-inflamatuvar Tedaviler

2.2.7.1. Sistemik kortikosteroidler

Glukokortikoidler perinatal ve neonatal tıp uygulamalarında profilaksi ve tedavi amacıyla iki temel alanda kullanılır. Antenatal dönemde glukokortikoid uygulaması ile erken doğum riski olan gebelerde fetal akciğer matürasyonunu arttırmak ve prematür eylem sonucunda doğan bebekleri respiratuvar distres sendromundan (RDS) koruyarak fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amaçlanır. Glukokortikoidler neonatal dönemde ise en sık bronkopulmoner displazi (BPD) profilaksi ve tedavisi için kullanılır (133).

2.2.7.2. Sistemik steridlerin antenatal uygulamalarının etkileri

Antenatal dönemde fetal akciğer matürasyonu için en çok kullanılan kortikosteroid preparatı betametazondur. Daha az kullanılan diğer bir ilaç ise deksametazondur. İntramusküler olarak 24 saat arayla iki kez 12 mg dozunda uygulanan betametazon veya altı saat arayla dört kez 6 mg dozunda uygulanan deksametazon “bir kür antenatal glukokortikoid tedavi protokolünü” oluşturur. Moleküler yapı olarak birbirine çok benzeyen betametazon ve deksametazon arasındaki tek fark steroid molekülünün 16. pozisyonundaki metil grubunun yerleşimidir (134).

Kortikosteroidlerin fetal akciğere olan etkilerini P-adrenerjik reseptörler aracılığı ile cAMP üretimini arttırarak yaptığına inanılmaktadır. Antenatal steroid uygulaması fetal surfaktan proteinlerinin üretimini arttırır, fosfatidilkolin aktivitesini arttırarak fosfolipid sentezini hızlandırır (135, 136). Kortikosteroidler fetal akciğerde alveolizasyonu hızlandırır da toplam alveol sayısında azalmaya neden olur. Hücre matürasyonu ve farklılaşmasını stimüle edebilir ve DNA sentezini inhibe ederek interstisyel doku içeriğinde değişikliklere neden olabilir (137). Bu nedenle kortikosteroidler yalnız surfaktan üretimini arttırmaz, aynı zamanda akciğerlerin yapısal matürasyonunda da hızlanmaya neden olur (138).

Toplam 4629 olgu içeren 21 prospektif randomize kontrollü çalışmanın (RKC) meta-analizi ile antenatal steroidlerin kullanımının RDS, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (IVK) ve neonatal mortaliteyi azalttığı, ancak BPD sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir.1 Yine, 10 prospektif RKC'nin meta-analizi ile antenatal deksametazonun, betametazona göre İVK ile daha az ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (139).

2.2.7.3. Sistemik steridlerin postnatal uygulamalarının etkileri

Kronik akciğer hastalığı tedavisinde en çok kullanılan anti-inflamatuar ilaç kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler akciğer işlevlerini ve akciğer hastalığını birkaç mekanizmayla etkilemektedir. Fetal maruziyet sürfaktan sentezini arttırmakta ve akciğerlerin epitelyal farklılaşmasını sağlamaktadır. BPD'deki düzenleyici etki yangıyı azaltma şeklindedir. Kortikosteroidler ayrıca akciğer hasarı sonrası fibronektin üretimini

önleyerek onarımı düzenlemekte, ardından gelen fibrozisi azaltmakta ve retinol miktarında artışa neden olmaktadır.

Kısa süreli dekzametazon tedavisinin ekstübasyonu hızlandırdığı ve kronik akciğer hastalığı (KAH) olduğu kesinleşmiş bebeklerde geçici bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ancak, uzun dönemde maliyet ve ölüm üzerine düzeltici etki sağlanmamıştır. Ayrıca birçok çalışmada dekzametazon tedavisi ile bedensel büyümede ve beyin büyümesinde duraklama olduğu bildirilmiştir.

Son 25 yıldır yapılan klinik çalışmalarda kortikosteroidlerin BPD'yi önleme ve tedavi etmedeki rolü incelenmektedir. Çoğunda, akciğer işlevlerinde kısa dönemde düzelme gösterilmiştir. İki Cochrane toplu çözümlemesinde sistemik kortikosteroidlerin BPD tedavisindeki sonuçları toparlanmıştır. Erken tedavi doğum sonrası sekizinci günden önce başlanan, geç tedavi yedinci günden sonra başlanan tedavi olarak tanımlanmıştır (113-117).

Erken tedavi ile ilgili 3740 bebeğin alındığı, 20'sinde dekzametazon ve sekizinde hidrokortizon kullanılan 28 çalışmada, erken tedavinin faydaları arasında 28. gün ve dölleme sonrası 36. haftada BPD gelişmesi riskinde azalma olduğu, ölüm sıklığında değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Çalışmaların 20'sinde kortikosteroidlerin nörogelişimsel sonuçlara etkisi incelenmiş ve beyin felci riskinde artış gösterilmiştir. Erken tedavide motor işlevlerde bozulma riski olduğu günümüzde bilinmektedir. Geç tedavi ile ilgili 1345 bebeğin alındığı 19 çalışmada, 28. günde ve dölleme sonrası 36. haftada BPD gelişmesi riskinde ve ölüm sıklığında azalma izlenmiştir.

2.2.7.4. Erken (<7gün) postnatal kortikosteroid tedavisi

- Kortikosteroidlerin erken postnatal (<8 gün) kullanımı erken ve gec dönemde olumsuz yan etkiler ile ilişkili bulunduğu için, orta derecede erken postnatal dönemde (7-14 gün) kullanılmaları daha yararlı ve daha az yan etkili olabilir.

- Bir meta-analizde yaşamın 7-14. günü arasında yüksek riskli premature bebeklerde sistemik kortikosteroid tedavisi etkilerinin araştırıldığı 7 RKC değerlendirilmiştir.

- Klinik prognoz parametreleri olarak mortalite, BPD (kortikosteroidler ile gec “kurtarma” ve ev oksijen tedavisi gereksinimini icerecek şekilde), mortalite ve BPD, ekstubasyon başarısızlığı, ilk hospitalizasyon sırasındaki komplikasyonlar (enfeksiyon, hiperglisemi, hipertansiyon, pulmoner hava kacağı, PDA, ağır IVK, PVL, NEK, gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon, ağır ROP, ve uzun sureli prognoz (korluk, sağırılık, serebral palsy (SP) ve major norosensoriyel bozukluk) incelenmiştir.

- Bu meta-analizde 669 prematüre bebek incelenmiştir. Orta derecede erken steroid tedavisi 28. Günde mortaliteyi, 28. gunde ve postmenstruel yaş 36. Haftada BPD’yi, 28. gun ve postmentruel yaş 36. Haftada mortalite ve BPD riskini azaltmıştır. Erken ekstubasyon hızlanmıştır.

- Pnömotoraks, ağır ROP veya NEK sıklığı değişmemiştir.
- Yan etkiler hipertansiyon, hiperglisemi, gastrointestinal kanama, hipertrofik kardiyomyopati ve enfeksiyon olarak belirlenmiştir.
- Steroid tedavisi alan bebeklerde deksametazon ile geç kurtarma gereksinimi azalmıştır.
- 4 çalışmada uzun süreli izlem yapılmıştır ve çalışma grubunda olumsuz norogelişimsel prognoz riskinde artış belirlenmemiştir.

Sonuçta; nisbeten düşük riske sahip erken doğanlarda BPD’yi önlemek için kortikosteroid kullanımını destekleyen kanıtlar yoktur. Amerikan Pediatri Akademisi’nin (American Academy of Pediatrics, AAP) önerileri, nörogelişimsel bozulma olmadan BPD’yi azaltacağımız gruplarda steroid kullanımı yönündedir (116).

Ancak bu grubu tanımlayan ölçütler henüz belli değildir. BPD’yi önlemek için steroid kullanımını destekleyen kanıtlanmış bir yöntem de henüz yoktur.

2.2.7.5. Sistemik ve inhale kortikosteroidler (kanıt düzeyi)

- Pulmoner enflamasyon BPD patogeneğinde önemli roloynar.
- Kortikosteroidler anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle premature bebeklerde BPD’nin tedavisinde kullanılmıştır.

- Prematüre bebeklerde postnatal sistemik kortikosteroidler ile pulmoner enflamasyonun azaltılması BPD riskini ve şiddetini azaltır ancak olumsuz norogelişimsel prognoz riskinde artış ile ilişkili olabilir.

- Kortikosteroidlerin inhalasyon ile lokal olarak verilmesi etkili ve güvenilir bir yol olabilir (139).

2.2.7.6. Geç (> 7 gün) postnatal kortikosteroid tedavisi

- Bir meta-analizde yaşamın 7. gününden sonra yüksek riskli premature bebeklerde sistemik kortikosteroid tedavisinin etkilerinin araştırıldığı 19 RKC değerlendirilmiştir.

- Bu meta-analizde toplam 1345 bebek incelenmiştir. Geç steroid tedavisi mortaliteyi 28. günde azaltmasına rağmen taburculukta azaltmamıştır.

- Geç steroid tedavisinin olumlu etkileri 3., 7. veya 28. günde ekstubasyon başarısızlığı, 28. günde ve postmenstruel 36. haftada BPD sıklığı, deksametazon ile geç kurtarma tedavisine gereksinim, ev oksijen tedavisi ve 28. günde veya 36. haftada mortalite sıklığında azalma olarak belirlenmiştir.

- Enfeksiyon ve gastrointestinal kanama risklerinde artış eğilimi olmasına rağmen bu durum NEK için geçerli değildir.

- Kısa dönem yan etkileri hiperglisemi, glukozüri ve hipertansiyon olarak bildirilmiştir.

- Ağır ROP sıklığı artmasına rağmen körlük sıklığı artmamıştır.

- 5 çalışmada (247 bebek) ağır IVK sıklığında azalma eğilimi belirlenmiştir.

- Çalışma ve kontrol grupları arasında mortalite+SP birleşik prognozu, major norosensoriyel bozukluk ve major norosensoriyel bozukluk+mortalite birleşik prognozu açısından önemli fark bulunmamıştır.

- Çalışma ve kontrol grupları arasında geç çocukluk döneminde solunumsal durum, kan basıncı ve buyume açısından önemli fark belirlenmemiştir (139).

Tablo 4. Steroidlerin terapötik potensleri (kortizolün potensine göre oranlanmıştır)

Steroid	Anti-İnflamatuar Glukokortikoid Etki	Büyüme Geriliğine Etki	Su Tutucu Mineralokortikoid Etki	Plazma Yarı Ömrü (dakika)	Biyolojik Yarı Ömrü (saat)
Kortizol (Hidro kortizon)	1.0	1.0	1.0	80-120	8
Kortizon Asetat (Ağızdan)	0.8	0.8	0.8	80-120	8
Kortizon Asetat (Kas İçi)	0.8	1.3	0.8		18
Prednizon	3.5-4	5	0.8	200	16-36
Prednizolon	4		0.8	120-300	16-36
Metil Prednizolon	5	7.5	0.5		
Betametazon	25-30		0	130-330	
Triamsinolon	5		0		
Deksametazon	30	80	0	150-300	36-54
9 - α Fluorokortizon	15		200		
DOC Asetat	0		20		
Aldesteron	0.3		200-1000		

Kaynak: Modified from Sperling MA. Pediatric Endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2008:476.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Nisan 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun odabaşı tıp merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapıldı. 32. gebelik haftasından önce doğan ve 1250 gram altında olan 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 sözlü ve yazılı bilgi verilerek yazılı onayları alındı.

Hastaların prenatal öykülerinden anne yaşı, annede diyabet, preeklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü (EMR), koriyoamniyonit, gebelik sayısı, çoğul gebelik olup olmadığı, antenatal steroid uygulaması araştırıldı.

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

Ayrıca doğum ağırlıkları, RDS gelişip gelişmediği, postnatal sürfaktan uygulaması, mekanik ventilasyon gerekip gerekmediği, mekanik ventilasyona alınma zamanı ve süresi, mekanik ventilasyonda uygulanan PIP, PEEP, hız, FiO2 değerleri, CPAP ihtiyacı ve süresi, serbest oksijen tedavi süresi, hava kaçağı sendromu gelişimi, PDA olup olmadığı, vücut ağırlıkları, hastanede kalma süreleri, bebeklerin prognozları, eksitus olmuşsa günü ve nedeni kaydedildi.

Yenidoğan Yoğunbakım Ünitimizde 32 hafta altında doğan prematüre bebeklerin 10. günde hala nazal veya entübe olarak mekanik ventilatöre bağlı olup oksijen ihtiyacı olan hastalar BPD öngörülen hasta olarak kabul edildi. Çalışma grubunda farklı tedavi uygulanan 3 grup, kontrol olarak bir grup olmak üzere toplam 4 grup alındı.

Tedavi uygulanan hastalar üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (n:5): Deksametazon 3 gün 0.2 mg/kg/gün 4 gün 0.1 mg/kg/gün intravenöz

Grup 2 (n:5): Deksametazon 7 gün 0.05 mg/kg/gün intravenöz

Grup 3 (n:5): Betametazon 7 gün 0.1 mg/kg/gün intramüsküler verildi.

Hastaların postnatal 7. günden itibaren tedavi bitimine kadar ventilasyon parametreleri, açlık kan şekerleri, kan gazları tansiyon takipleri, kilo alımları, kalp tepe atımları ve satürasyonları kaydedildi. Postnatal 40. Haftaya ulaşan hastaların beyin MR'ları çekildi.

Kontrol grubu (Grup 4, n:15) olarak 32 hafta altında doğan mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan bebekler çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki bebeklerinde postnatal 40. haftada beyin MR'ları çekildi.

Çekilen beyin MR'larda gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri ölçüldü.

1,5 Tesla MR magnetom syphony ile Fov:164 phase 100, thickness 1mm,TR:7304, TE:86 m/sn parametrelerini kullanarak çekilen Dicom modundaki kesitsel MR görüntüleri Radyoterapide anatomik yapıların konturlanması ve tedavi planlaması amacıyla kullanılan CMS XIO planlama sistemine aktarıldı. Bu axial kesit görüntüler üzerine radyoloji uzmanı ile birlikte beyin total volumu, gri cevher, beyaz cevher, cerebellum, BOS yapıları her bir hasta için, tüm kesitler boyunca konturlandı. Konturlanan yapıların anatomik doğruluğu için CMS XIO sisteminde yapılar ve konturları sagittal ve coronal görüntülerde de tüm kesitler boyunca kontrol edildi. Konturlama işlemi tamamlandıktan sonra konturlanan tüm yapıların volum değerleri ml biriminde her hasta için ayrı ayrı hesaplatılarak elde edildi.

3.1. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özellikler için Tanımlayıcı İstatistikler; Medyan Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Her grupta ilk 3 gün ile son 7 günü karşılaştırma Wilcoxon testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Nisan 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesinde 32 hafta altında doğan prematüre bebeklerin 10. günde hala nazal veya entübe olarak mekanik ventilatöre bağlı olup oksijen ihtiyacı olan hastalar BPD öngörülen hasta olarak kabul edildi. Çalışma grubunda farklı tedavi uygulanan 3 grup, kontrol olarak bir grup olmak üzere toplam 4 grup alındı.

Tedavi uygulanan hastalar üç gruba ayrıldı.

Grup 1 (n:5): Deksametazon 3 gün 0.2 mg/kg/gün 4 gün 0.1 mg/kg/gün intravenöz

Grup 2 (n:5): Deksametazon 7 gün 0.05 mg/kg/ gün intravenöz

Grup 3 (n:5): Betametazon 7 gün 0.1 mg/kg/gün intramüsküler verildi.

Grup 4 (n:15): Kontrol grubu

Hastaların postnatal 7. günden itibaren tedavi bitimine kadar ventilasyon parametreleri, açlık kan şekerleri, kan gazları, tansiyon takipleri, kilo alımları ve kalp tepe atımları kaydedildi. Postnatal 40. Haftaya ulaşan hastaların beyin MR' ları çekildi.

Kontrol grubu olarak 32 hafta altında doğan mekanik ventilatör ihtiyacı ve 10. günde halen O₂ ihtiyacı olmayan bebekler çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki bebeklerin de postnatal 40. haftada beyin MR'ları çekildi.

Çekilen beyin MR'larda gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri ölçüldü.

Kontrol grubundaki hastaların ortalama doğum haftası 30,3 hafta, 1. Grup hastaların doğum haftası ortalaması 26 hafta, 2. Grup hastaların doğum haftası ortalaması 26,75 hafta 3. Grup hastaların doğum haftası ortalaması ise 27,5 haftaydı. Tedavi grupları arasında doğum haftası olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen kontrol grubu ve tüm tedavi grupları arasında istatistiksel olarak doğum haftasında anlamlı bir fark mevcuttu. Tedavi grubundaki hastaların tedaviye başlanmadan 3 gün önce ve tedavi başladıktan sonraki 7 günde ventilasyon parametreleri, açlık kan şekerleri, kan

gazları, tansiyon takipleri, kilo alımları ve kalp tepe atımları kaydedildi. İstatistik değerlendirmesi tedaviden önceki 3 gün ve tedavi süresi olan 7 gün arasında yapıldı.

Tablo 5a. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Grup 0 (n:15)	Grup 1 (n:5)	Grup 2 (n:5)	Grup 3 (n:5)	P
Doğum haftası	30,33	26,75	27	27,5	0,007
Doğum ağırlığı	980,24	865,33	890,67	952,67	0,225
Doğum Boyu	39,54	38,43	38,52	38,65	0,225
Kız	15(%100)	2(%40)	3(%60)	3(%60)	0,167
Erkek	0(%0)	3(%60)	2(%40)	2(%40)	0,167
Doğum öncesi anneye Steroid uygulanması	15(%100)	5(%100)	5(%100)	5(%100)	1
1.dk.Apgar sıkoru	6	5	5	5	0,76
5.dk.Apgar sıkoru	9	8	9	8	0,75
Sürfaktan uygulanması	3(%20)	5(%100)	5(%100)	5(%100)	0,04
PDA	0(%0)	2(%40)	1(%20)	1(%20)	0,068
NEK	2(%13,3)	0(%0)	1(%20)	1(%20)	0,129
Sepsis	2(%13,3)	1(%20)	1(%20)	1(%20)	0,738
IVK	0(%0)	1(%20)	1(%20)	1(%20)	0,264
Annede Preeklamsi	3(%20)	1(%20)	1(%20)	1(%20)	1
Annede koryoamnionit	3(%20)	2	1(%20)	1(%20)	0,56
BPD	3(%20)	1(%20)	2(%40)	1(%20)	1
ROP	0(%0)	1(%20)	1(%20)	0(%0)	0,264

Gruplar arasında, kontrol grubunun doğum haftası diğer gruplara göre yüksekti yine kontrol grubunda sürfaktan uygulanan hasta sayısı diğer gruplara kıyaslandığında daha azdı, ancak diğer demografik veriler açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaların ilk 3 günde açlık kan şekerleri, kilo alımları, sistolik ve diastolik tansiyonları arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi.

Bununla birlikte 7 günlük tedavi süresince 1. grupta kalp tepe atımları diğer gruplara kıyasla daha fazla düşme gösterdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca deksametazon 0,05 mg/kg/ gün i.v. tek doz 7 gün süre ile ve betametazon 0.1 mg/kg/gün i.m tek doz uygulananlarda FiO₂ üzerine anlamlı bir düşüş olduğu görüldü.

İstatistiksel olarak hastaların tedavi öncesi 3 gün ve tedavi süresince 7 günlük Wilcoxon testi karşılaştırılması tablo şeklinde verildi.

Tablo 5b. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	grup	Tedavi öncesi 3 gün				Tedavi süresi boyunca (7 gün)				p *
		Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	
KTA	1	164,73	5,19	157,33	169,00	158,37	6,09	150,57	163,57	,043
	2	162,80	12,36	149,33	180,33	156,94	5,65	151,00	165,43	,225
	3	154,60	5,05	148,00	161,00	153,60	6,95	143,29	160,71	,686
Ağırlık (kilo alımı)	1	865,33	222,77	656,67	1163,33	898,29	259,19	700,00	1267,14	,225
	2	890,67	272,66	723,33	1373,33	900,57	245,00	741,43	1327,14	,343
	3	952,67	298,40	683,33	1463,33	944,00	324,58	671,43	1505,71	,498
FiO ₂	1	40,67	3,46	38,33	46,67	36,20	8,93	29,43	48,57	,223
	2	39,67	8,53	31,67	53,33	29,43	8,73	21,00	43,57	,043
	3	36,53	4,69	31,67	43,33	24,91	3,59	21,00	29,29	,043
TA Sistol	1	73,33	4,55	68,33	78,67	75,06	4,20	70,14	79,86	,500
	2	73,07	11,65	62,33	86,00	77,89	6,74	69,00	85,57	,465
	3	69,00	5,46	60,33	75,33	74,71	6,57	67,14	84,71	,345
TA Diastol	1	39,93	5,87	33,00	47,67	42,00	2,68	39,29	44,86	,345
	2	38,60	7,55	31,00	48,00	43,74	4,31	37,71	49,00	,053
	3	36,67	4,32	31,00	43,00	41,09	5,36	33,14	47,71	,225
AKŞ	1	120,47	36,88	80,67	165,33	121,33	40,53	84,00	167,67	,893
	2	145,47	65,19	95,67	242,33	149,53	72,39	102,00	267,67	,893
	3	109,80	26,30	73,00	138,67	104,60	23,90	80,33	138,67	,500
TKŞ	1	129,26	35,34	90,86	182,57	120,31	34,12	88,00	171,71	,893
	2	136,80	28,27	101,29	171,71	151,69	42,92	104,43	215,57	,893
	3	105,40	18,67	79,29	128,00	109,46	21,42	79,57	140,00	,893

(p<0.05)

Tablo 6. Kontrol ve hasta grubundaki BPD, NEK, IVK, ROP, PDA ve ölüm oranları

Hastalar	BPD	NEK	IVK	ROP	PDA	ÖLÜM
Kontrol grubu n:15	3	2	0	0	0	0
Grup1 (n:5)	2	0	1	1	1	1
Grup2 (n:5)	2	1	1	1	1	1
Grup 3 (n:5)	1	1	1	0	1	3

Kontrol grubuna alınan hastalardan 3 (%20) hastada BPD gelişti. BPD gelişen 3 hastada PDA, IVK, ROP yoktu. Kontrol grubundaki hastalardan 2 tanesinde NEK, ROP gelişti. Yine kontrol grubunda 40. Haftaya kadar ölen olan hasta olmadı.

Grup 1'deki hastaların 2 (%40) tanesinde BPD gelişti. BPD gelişen hastalardan 1 tanesi 40. Haftaya ulaşmadan öldü. Yine 1. Grup hastalardan kaybedilen hastada IVK, ROP, NEK ve PDA mevcuttu.

Grup 2'deki hastalardan 2 (%40) tanesinde BPD gelişti. Grup 2'deki BPD gelişen hastalardan 1 tanesi öldü. Ölen hastada yine ROP ve PDA da mevcuttu. Grup 2 de ölen hasta dışında IVK gelişen hasta olmadı.

Grup 3'teki hastalardan 1 (%20) tanesinde BPD gelişti. BPD gelişen hasta 40. Haftaya ulaşmadan öldü, aynı hastada ayrıca PDA, NEK ve IVK mevcuttu. Fakat 2

hasta taburcu olduktan sonra 40. Hafta MR çekilmesi için hastaneye çağırıldığında evde öldüğü öğrenildi. Grup 3'teki hastaların hiçbirinde ROP gelişmedi.

Kontrol grubu hastaları ile tedavi verilen hastaların beyin volümleri kıyaslandı. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubu ile tedavi grubu arasında gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Kontrol grubu: Grup 0

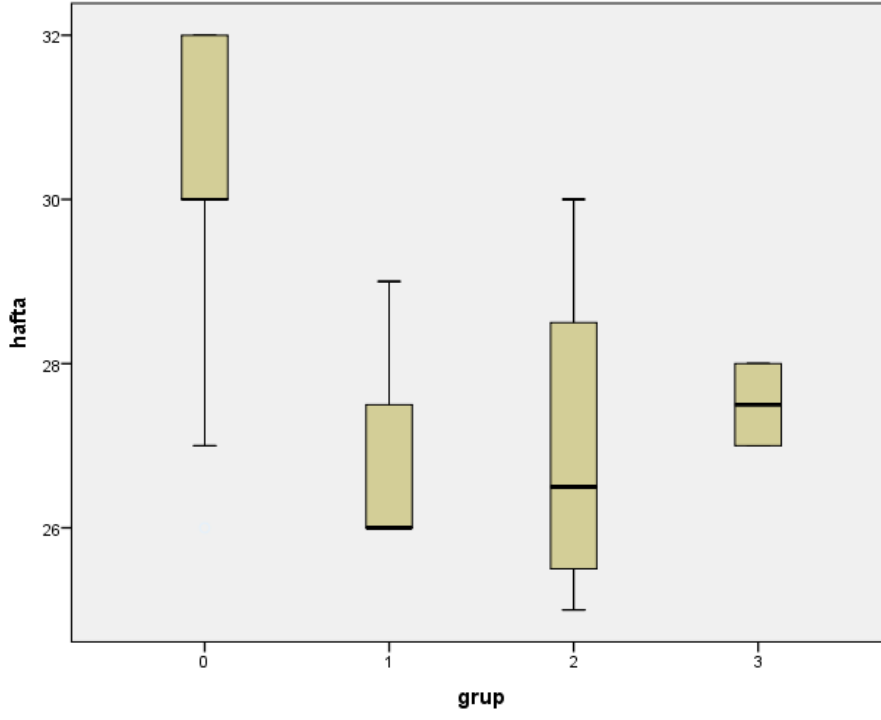
Deksametazon 0.2 mg/kg/gün i.v tek doz 3 gün, 0,1 mg/kg/gün i.v. tek doz 4 gün: Grup 1

Dexametazon 0.05 mg/kg/gün i.v. tek doz 7 gün: Grup 2

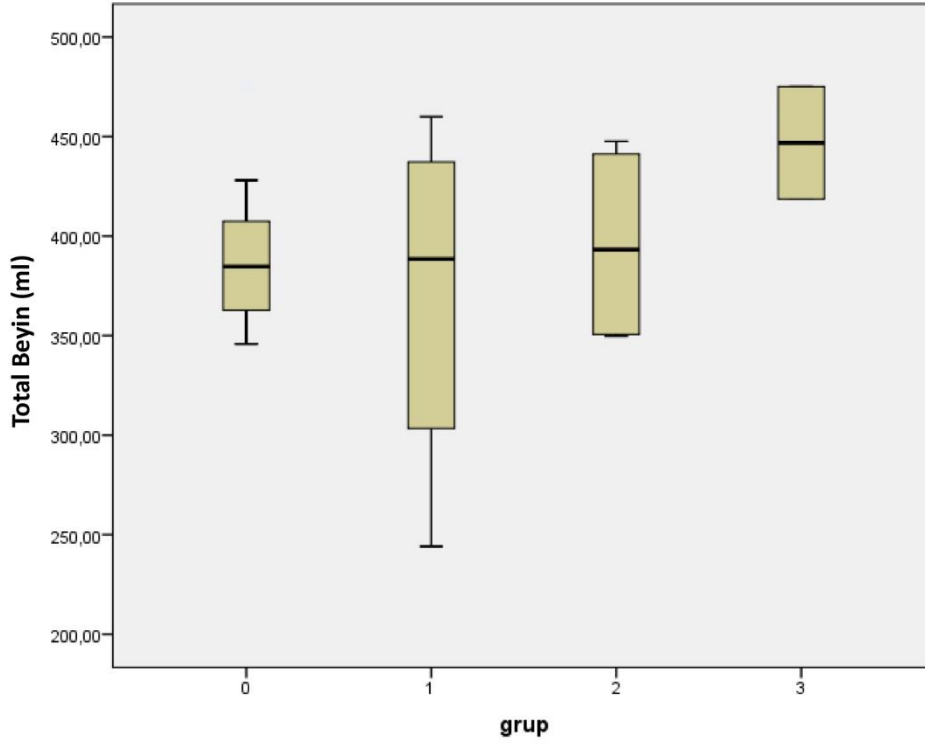
Betametazon 0.1 mg/kg/gün i.m. tek doz 7 gün: Grup 3

Tablo 7. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

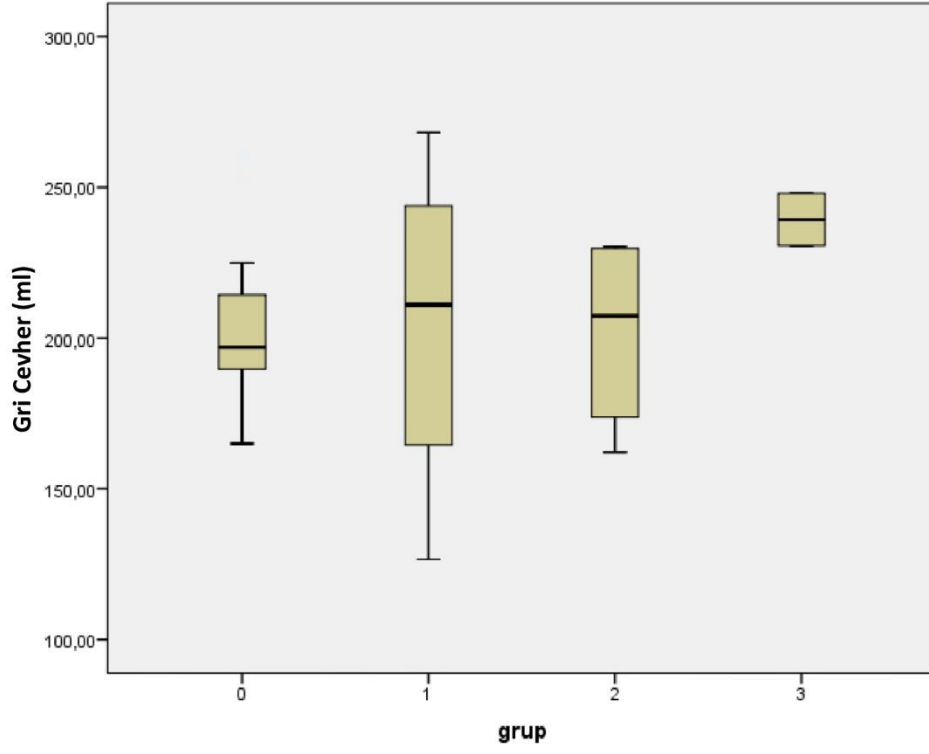
	Grup	Ort.	St. Sap.	Min.	Mak.	p
Hafta	0	30,33	1,80	26,00	32,00	,007
	1	26,75	1,50	26,00	29,00	
	2	27,00	2,16	25,00	30,00	
	3	27,50	,71	27,00	28,00	
Total Beyin	0	389,62	34,14	345,78	476,15	,397
	1	370,28	93,06	244,06	459,94	
	2	395,94	52,60	349,70	447,68	
	3	446,90	39,97	418,63	475,16	
Gri Cevher	0	203,20	26,93	164,98	260,34	,366
	1	204,23	58,78	126,55	268,23	
	2	201,78	33,68	162,10	230,31	
	3	239,30	12,25	230,64	247,96	
Beyaz Cevher	0	125,13	21,91	63,45	156,43	,960
	1	119,90	32,50	84,90	153,91	
	2	128,43	19,47	105,69	149,65	
	3	122,13	15,06	111,48	132,78	
BOS	0	38,99	10,74	23,75	62,31	,062
	1	26,22	14,30	10,17	40,54	
	2	44,27	5,53	38,44	51,71	
	3	66,09	25,04	48,38	83,79	
Serebellum	0	18,16	3,81	10,60	25,13	,789
	1	15,98	5,25	11,24	23,49	
	2	17,34	2,49	14,66	19,81	
	3	18,04	8,62	11,94	24,13	
Beyin Sapı	0	4,15	,89	2,19	5,40	,877
	1	3,96	,73	2,92	4,62	
	2	4,11	,74	3,06	4,79	
	3	3,85	,04	3,82	3,87	



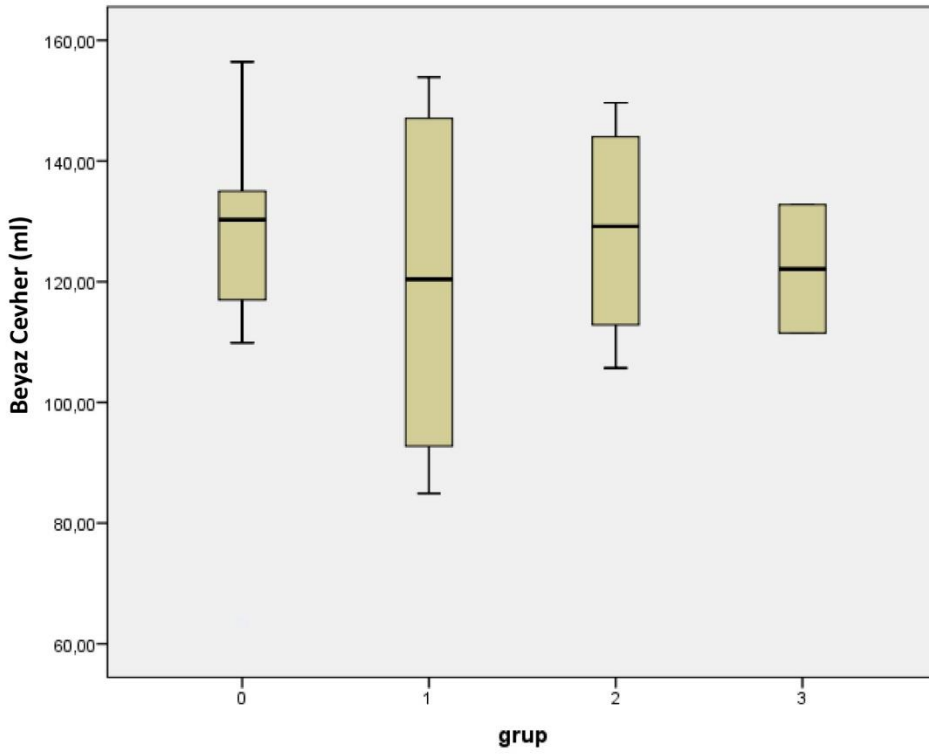
Şekil 5. Gruplara göre hafta karşılaştırılması



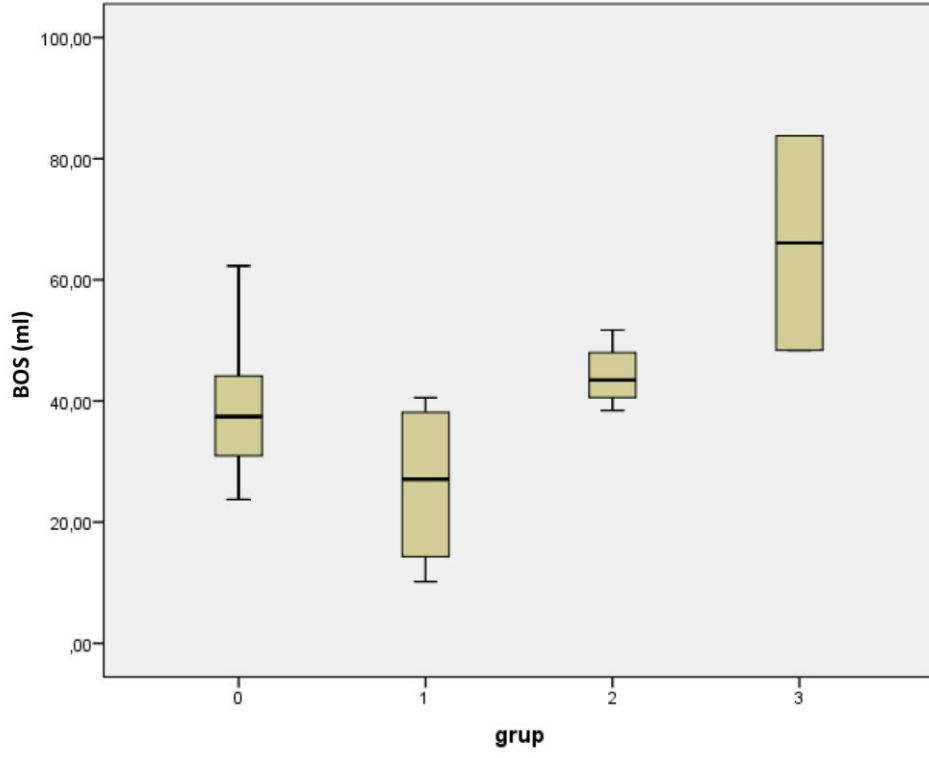
Şekil 6. Gruplara göre total beyin (ml) karşılaştırılması



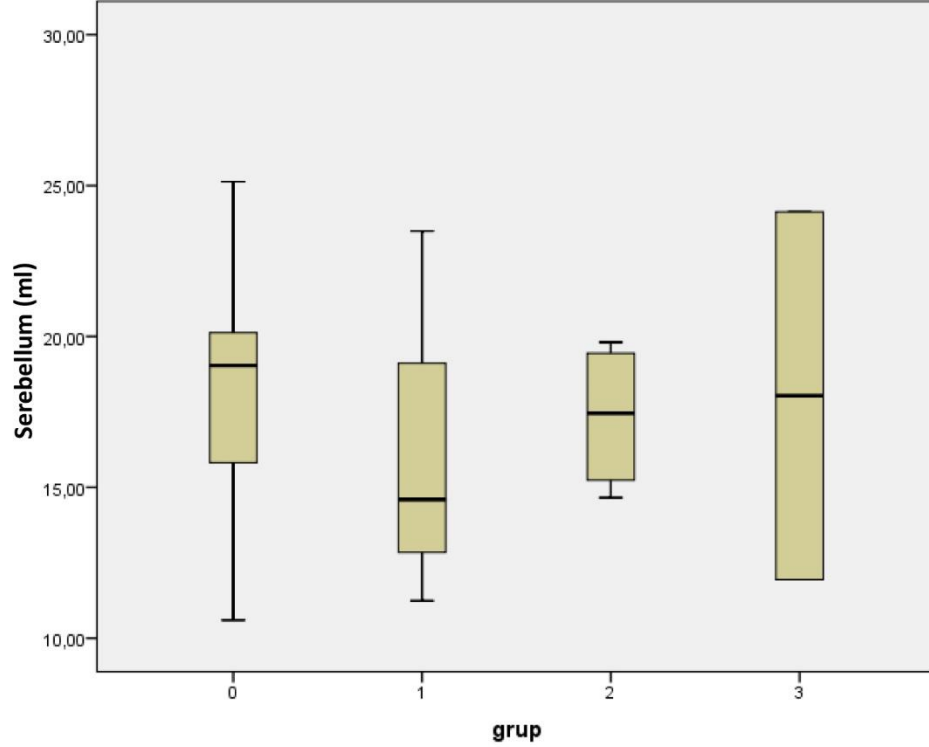
Şekil 7. Gruplara göre gri cevher (ml) karşılaştırması



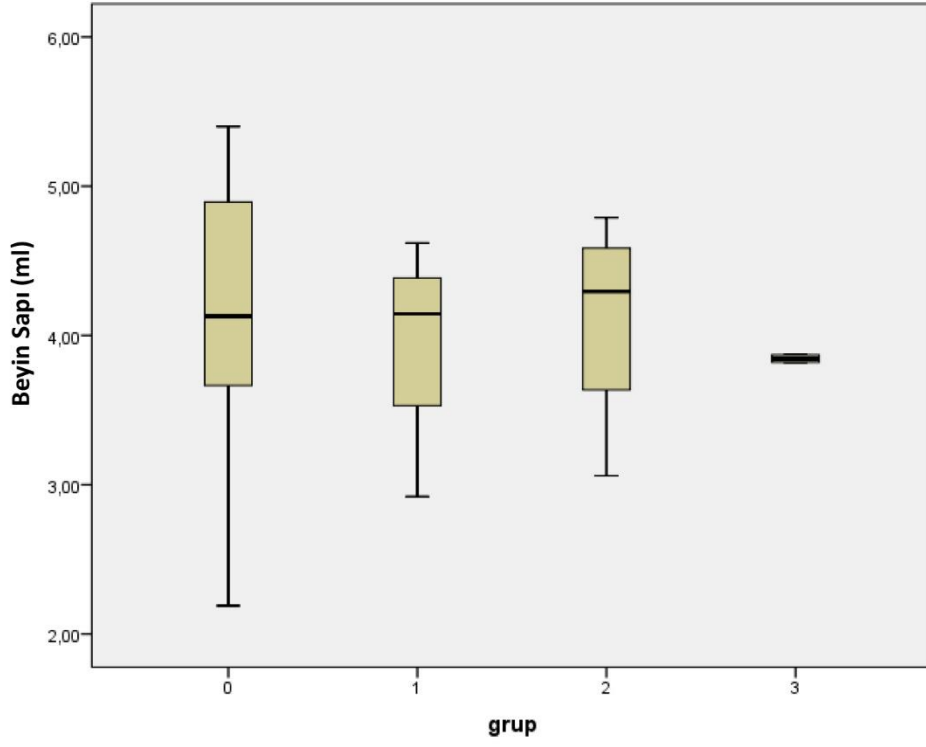
Şekil 8. Gruplara göre beyaz cevher (ml) karşılaştırılması



Şekil 9. Gruplara göre BOS (ml) karşılaştırılması



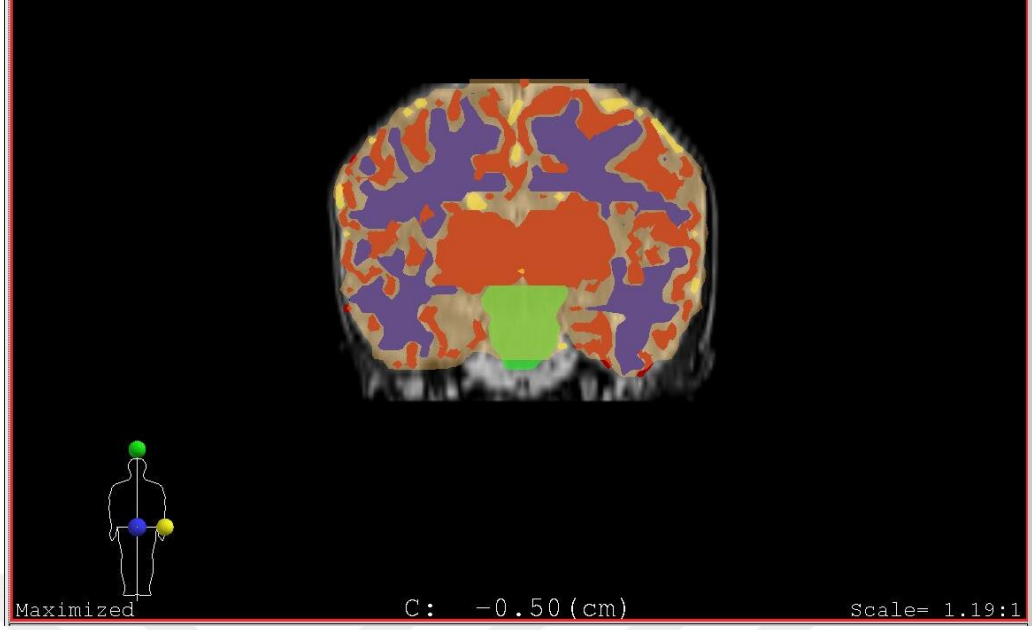
Şekil 10. Gruplara göre serebellum (ml) karşılaştırılması



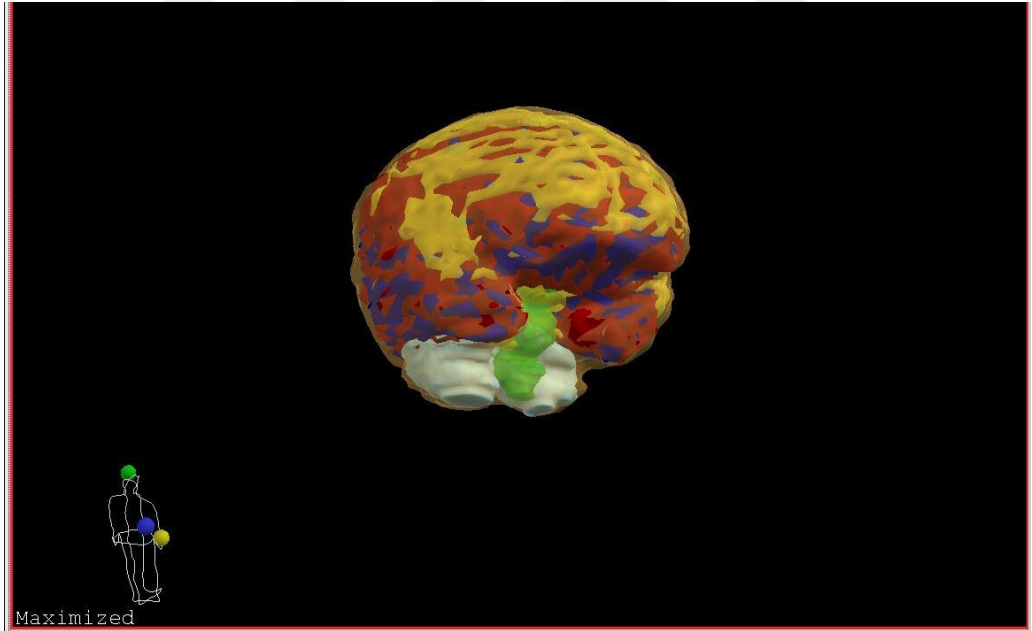
Şekil 11. Gruplara göre beyin sapı (ml) karşılaştırılması



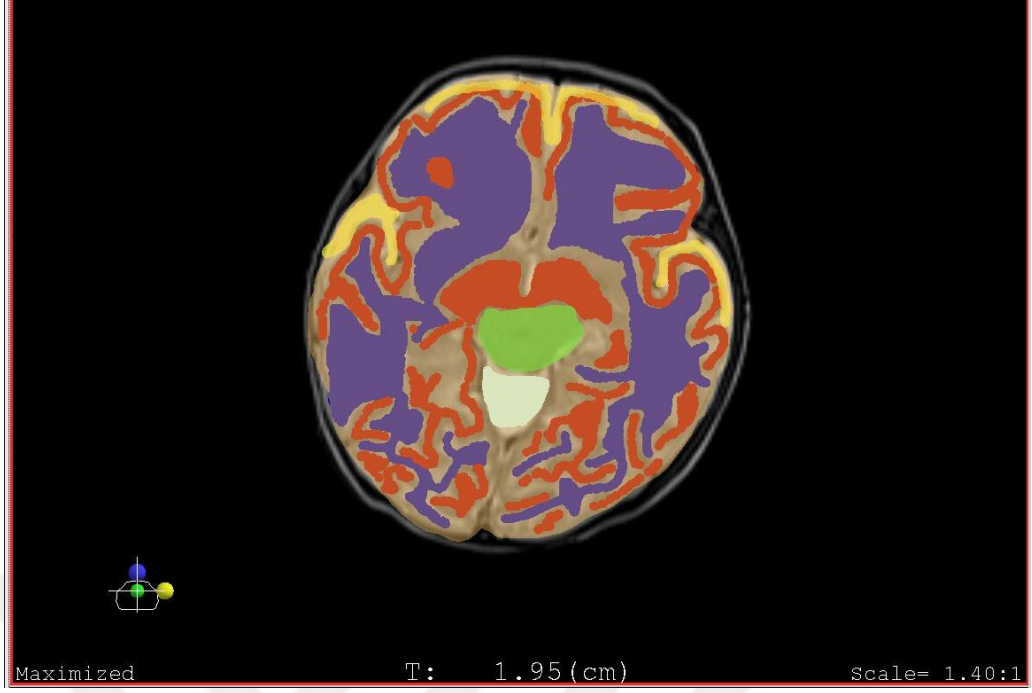
Şekil 12. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher)



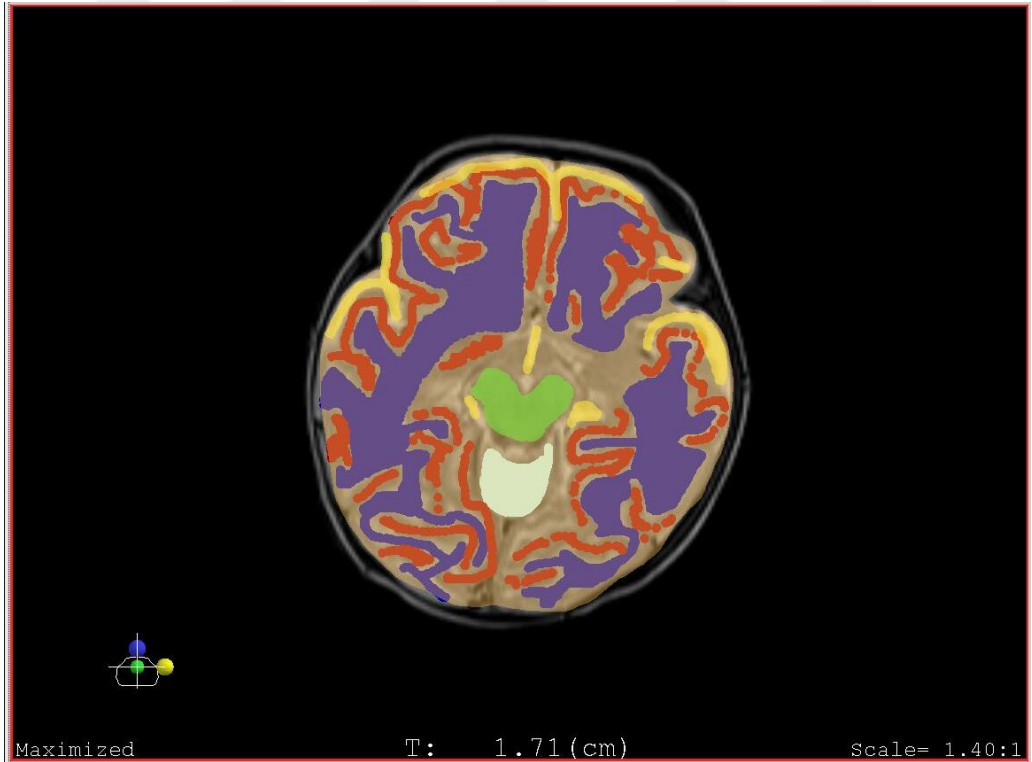
Şekil 13. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher)



Şekil 14. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher, Yeşil: Beyin sapı, Beyaz: Serebellum)



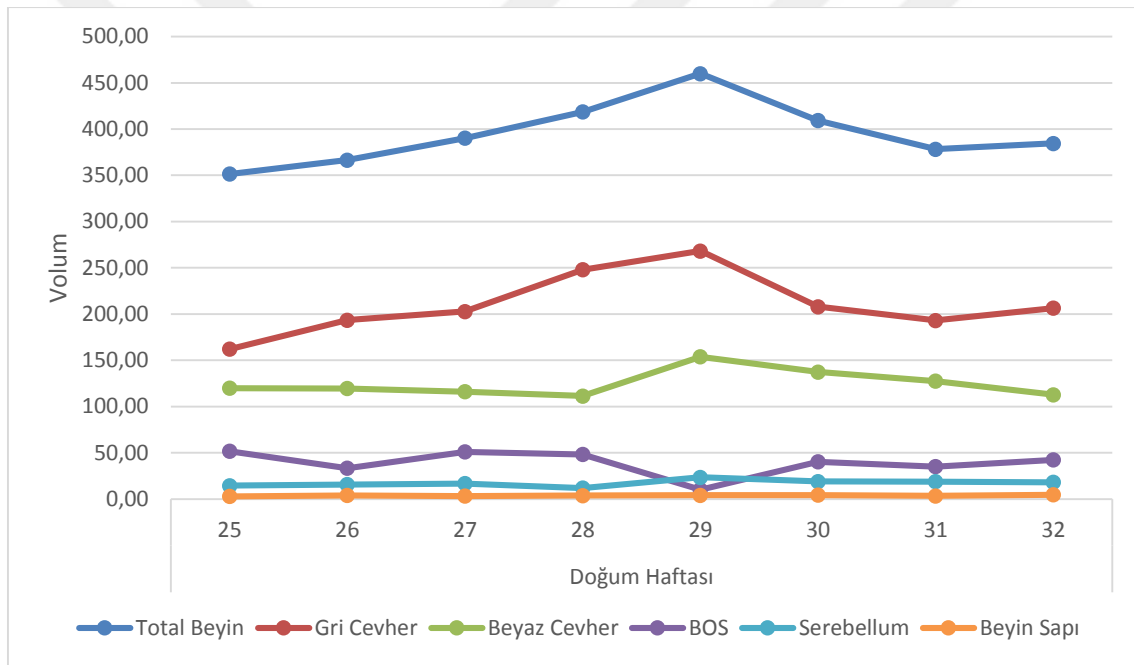
Şekil 15. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher, Yeşil: Beyin sapı, Beyaz: Serebellum)



Şekil 16. T2 aksiyel MR görüntüsü (Sarı: BOS, Turuncu: Gri Cevher, Mor: Beyaz Cevher, Yeşil: Beyin sapı, Beyaz: Serebellum)

Tablo 8. Tüm hastaların (kontrol dahil) doğum haftası ortalamalarına göre volümler (ml)

		Total Beyin	Gri Cevher	Beyaz Cevher	BOS	Serebellum	Beyin Sapı
Doğum Haftası	25	351,54	162,10	120,01	51,71	14,66	3,06
	26	366,48	193,56	119,65	33,50	15,71	4,08
	27	390,21	202,79	116,11	51,06	16,85	3,41
	28	418,63	247,96	111,48	48,38	11,94	3,87
	29	459,94	268,23	153,91	10,17	23,49	4,14
	30	409,33	208,10	137,50	40,43	19,01	4,29
	31	378,27	193,17	127,62	35,13	18,93	3,44
	32	384,49	206,44	112,79	42,51	18,16	4,63



Şekil 17. Tüm hastaların (kontrol dahil) doğum haftası ortalamalarına göre volümler (ml) grafiği

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, BPD gelişmesi öngörülen prematür yenidoğanlarda betametazon ve deksametazonun (iki ayrı dozda) kullanımını, glukokortikoidlerin beyin gelişimi (gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri) üzerine ve ventilasyon parametreleri, açlık kan şekerleri, kan gazları, tansiyon takipleri, kilo alımları, kalp tepe atımları üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Hastaların tedavi başlanmadan önceki ilk 3 günde açlık kan şekerleri, kalp tepe atımları, kilo alımları, sistolik ve diastolik tansiyonları arasında yapılan ölçümler her üç grupta da benzerdi. kan şekerlerinin deksametazon 0,2 mg/kg/gün 3 gün daha sonra 0,1mg/kg/gün 4 gün ve deksametazon 0,05 mg/kg gün 7 gün süre ile verilenlerde yükselmesine rağmen 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak bir fark tespit edilmedi.

Bu farklılığın olmamasının nedeni 1. ve 2. tedavi grubunda kan şekerleri yükselen hastalara 0,05 ü/kg'dan başlanan insülin tedavisine bağlanabilir.

Bununla birlikte 7 günlük tedavi süresince 1. grupta kalp tepe atımları açısından diğer gruplarla kıyaslandığında belirgin fark saptandı. Buradan yola çıkarak deksametazonun 3 gün 0.2 mg/kg/gün ve 4 gün 0.1 mg/kg/gün dozunda kullanılmasının 7 günlük 0.05 mg/kg/gün dozunda deksametazon ve 0.1 mg/kg/gün betametazon kullanımına kıyasla kalp tepe atımını daha etkili şekilde düşürdüğü düşünülebilir.

32 hafta altı prematürelere 7 günlük 0.05 mg/kg/gün dozunda deksametazon ve 7 gün 0,1 mg/kg'dan betametazon kullanılmasının, deksametazonun 3 gün 0.2 mg/kg/gün ve 4 gün 0.1 mg/kg/gün dozunda kullanımına kıyasla fio2'yi daha etkili şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Bu bulgular prematüre bebeklerde postnatal sistemik kortikosteroidler olan betametazon ve deksametazon kullanımı ile pulmoner enflamasyonun azaltılması bu sayede oksijen gereksinimini azalttığına dair literatür bilgilerini desteklemektedir. Buradan yola çıkarak grup 2 ve grup 3'teki steroid uygulamasının oksijen gereksinimini daha belirgin şekilde azalttığı ve BPD üzerindeki iyileştirici etkisinin daha fazla olduğu söylenebilir.

40. haftaya ulaşan ve 3 farklı şekilde tedavileri verilen hastaların çekilen beyin MR'larında gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri bakımından kontrol grubu ile kıyaslandığında tedavi verilen 3 grupta da

anlamli bir fark saptanmadı. Yakın zamanda insan ve koyunlarda yapılan alışmalar, İ.V. Betametazon sonrasında serebral kan akımında azalma gösterilmiştir (140, 141).

Prematürite periyodunda (gestasyonel yaş 24-37 hafta arası) ve erken postterm periyodunda serebellum dramatik bir biçimde büyümeye uğrar. Sadece hacimce değil aynı zamanda yüzey alanı olarak da büyür (142-143). Bu dramatik büyüme dönemi serebellumu, gelişimini engelleyebilecek faktörlere karşı savunmasız bırakabilir. Serebellum beyindeki en yüksek seviyede glukokortikoid reseptörlerine sahip bölge olduğu için, serebellumda glukokortikoidlerin gelişime olan etkisi araştırmak için önemli bir konudur (144).

Hidrokortizon ve deksametazon, fare modellerinde gelişim periyodunda external granüler tabakanın granül hücrelerinde proliferasyonda azalmaya ve apoptozda artmaya sebep olur. Bu preterm insanlarda benzerlik gösterir (145-146). Deksametazon, hidrokortizon ve kortikosteron dahil tüm glukokortikoidler hayvan modellerinde test edilmiş; fare, sıçan ve tavuklarda granül hücre ölümüne benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (146-148). Doğrusu, neonatal serebellum beyinde en yüksek glukokortikoid reseptörlerine sahip bölgedir. Bunlar eksternal granüler tabakaya yerleşmiştir (146). Bu sonuçlar glukokortikoidlerin serebellum gelişimine etki ettiğini gösterir.

İnsan alışmaları, bununla birlikte preterm beyin üzerine farklı glukokortikoidlerin çeşitli değişen etkileri olduğunu gösterir. Postnatal deksametazona maruz kalmış 11 yenidoğan ve maruz kalmamış 30 yenidoğanın kıyaslandığı bir çalışmada, maruz kalanların serebellar hacimde dahil, total beyin hacminin eşdeğer term yaşına göre daha küçük olduğu görülmüştür (149). Erken postnatal deksametazon tedavili rastgele kontrollü bir deneyde, deksametazon maruziyetine kalanların, 8 yaşında yapılan motor ve bilişsel testlerde daha kötü sonuçlarla birlikte, azalmış ağırlık ve kafatası çevresi bulunmuştur (150). Sonuç olarak Amerikan Pediatri Akademisi 2010 yılında yüksek doz deksametazon kullanımına karşı özel bir tavsiyede bulunmuştur (151).

Deksametazona zıt olarak, hidrokortizon tedavisi sonrası çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Benders ve arkadaşları; kronik akciğer hastalığı için hidrokortizon tedavisi alan 19 gestasyonel yaşı eşleşen infantı kıyaslamış ve ortalama serebellar hacimde 1cm^3 düşüş gözlenmiştir (152). Akabinde 25'i hidrokortizon tedavili, kronik

akciğer hastası 60 preterm yenidoğanda, 8 yıllık beyin gelişimi ve nörolojik sonuçlar hiç bir farklılık göstermemiştir ama serebellum bu analizde ayrıca belirlenmemiştir (153). Akabinde 8 yıllık 226 preterm infantın 8. yılında gestasyonel yaş, boy, kütle, cinsiyet, mekanik ventilasyon için yapılan düzeltmeden sonra motor ve bilişsel fonksiyonlarda hiçbir fark olmadığı gösterimiştir (154). Bununla birlikte 2 yıl arayla farklı kohort araştırmalarında tedavi süresi göz önüne alındığı zaman, uzun süreli (7 günden uzun) hidrokortizon tedavisi daha kötü gelişimsel sonuçla ilişkilidir (155).

Yine Son zamanlarda yapılan çalışmalar preterm bebeklerde kronik akciğer hastalığı nedeni ile deksametazon kullanımının serebral kortikal gri cevher gelişiminde ve nörogelişimsel yetersizliğe sebep olduğu bildirilmiştir (156). Biz çalışmamızda böylesi bir sonuç elde etmemekle beraber daha geniş, randomize klinik çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Amerika'da, 5000-12000 yenidoğan her yıl BPD geliştirmektedir, serebral palsy ve nörogelişimsel gerilik riskini artmaktadır (157, 158). Ek olarak, ventilasyon tedavisinin her 10 günü, serebral palsy riskini %20 arttırmaktadır (159). Preterm yenidoğanları mekanik ventilasyondan en kısa zamanda ayırma önerilir, BPD'nin ilerlemesini sınırladığı anda bebek ekstube edilmelidir. Genel olarak, BPD tedavisi destekleyici ve ampiriktir. Geleneksel uzun dönem yüksek doz Deksa metazon tedavisi kronik akciğer hasarını önlemede etkilidir. Ancak nörolojik komplikasyonların, yetersiz kilo alımı ve kan şekeri seviyelerinde yüksekliğin artmış riski açısından güvensizdir (160-161). Bu yüzden, hem ekstubasyonu kolaylaştıran hem oksijen kullanımını azaltan ve aynı zamanda güvenilir bir tedavi stratejisi için araştırma yaptık. Postnatal betametazon tedavisi BPD gelişen prematüre bebeklerde yeni bir yaklaşım olabilir.

Deksa metazon'un rutin kullanımındaki asıl endişe, premature bebeklerdeki potansiyel olumsuz nörolojik etkilerine ek olarak hipertansiyon, hiperglisemi ve kilo alımında azalma olmuştur (162).

Benzer fakat randomize çalışmalarda düşük doz Deksa metazon protokolü (0,15 mg/kg -1/ gün başlangıç dozu 10 gün azalan dozla; total maruziyet: 0,88 mg/kg -1), 35 ELBW yenidoğanda Glukokortikoid, 35 hastaya plasebo uygulandı. Hormon verilen grupta görülenler: 1) Ventilator den ayrılma kolaylaştı 2) Kan glukozunda veya kan basıncında belirgin artış gözlenmedi 3) Postnatal ağırlık artışı azaldı (%50 kontrol

grubundan daha düşük). FiO_2 değişikliklerin büyüklüğü ve zamanlaması mevcut raporda elde edilenlere yaklaşmıştır (163). Daha da önemli, düzeltilmiş yaş 2 iken hastalar, somatik büyümede veya serebral palsi insidansında uzun dönem yan etkilerinde farklılık gözlenmedi (164).

Başka bir yayında, 24 ventilatör bağımlı VLBW yenidoğanda; yüksek doz Dekametazon alan 23 hastaya kıyasla akciğer kompliansı düşük doz deksametazon ile iyileşmiştir (165). Bu araştırmacılar ayrıca düşük doz grubunda % 43 az hiperglisemi epizodu ve % 30 az kan basıncı değişimi tespit etmişlerdir.

Uno ve arkadaşlarının (166) Rhesus cinsi maymunlarda yaptıkları bir çalışmada hipokampal piramidal ve dentat granüler nöronlarda deksametazon kullanımına bağlı azalma ve dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra deksametazon ile tedavi edilen hayvanların 20 haftalık olduklarında beyin MR'larında hipokampusün segmental ve uzunluk ölçümlerinde %30 azalma olduğunu göstermişlerdir. Kronik akciğer hastalığı nedeni ile tedavi edilen prematür bebeklerde neonatal deksametazon kullanımının uzun süreli yan etkileri ile ilgili olarak çok sayıda nörogelişimsel veri bulunmaktadır (167-169). Dekametazon tedavisi artmış serebral palsi riski ve öğrenme fonksiyonu üzerine olumsuz etki ile ilişkilidir (167-169). Ayrıca neonatal deksametazon tedavisinin bölgesel beyin gelişiminden etkilendiği gösterilmiştir (166). İlerlemiş MR görüntüleme teknolojileri ile deksametazon ile tedavi edilen yenidoğanlarda total beyin volümü (özellikle serebral kortikal gri cevher) (170) ve serebellar volümde azalma olduğu gösterilmiştir (171). Biz çalışmamızda böyle bir fark tesbit etmedik. Şimdiye kadar yayınlanmış ve diğer kortikosteroidlerin (hidrokortizon gibi) kullanıldığı veriler hala sınırlı sayıdadır. Wilhelmina çocuk hastanesinde 70'li yıllardan bu yana kronik akciğer hastalığının (KAH) tedavisi için hidrokortizon kullanılmagelmiştir. Retrospektif gözlemsel bir çalışmada KAH tedavisinde hidrokortizonun eşit derecede etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (172). Bu çalışmada ayrıca deksametazon verilen çocukların verilmeyenlere oranla daha fazla özel eğitime gereksinim duydukları gösterilmiştir. Dahası deksametazonun aksine yakın zamanda yapılan çalışmalar gösterdi ki hidrokortizon ile tedavi edilen ve edilmeyen çocuklar arasında uzun dönem bilişsel ve nöromotor sonuçlarda herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir (173-175).

Ayrıca Lodygensky ve arkadaşlarının (173) yaptıkları bir çalışmada yenidoğan döneminde hidrokortizon tedavisi alan ve almayan çocuk hastaları 8 yaşındayken değerlendirmeye aldılar. Beyin doku volümleri ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından herhangi bir fark olmadığını gösterdiler. Kortikal gri cevher (KGC) ve hipokampal volümler her iki grup için de karşılaştırılabilirdi. Önceki belirtilen tüm hidrokortizon çalışmaları gözlemsel ve retrospektif idi.

Halen prematür bebeklerde KAH tedavisinde yan etkisi gösterilmesine rağmen düşük dozda deksametazon kullanılmaktadır. Fakat deksametazon yerine hidrokortizon kullanılması gerektiğini gösteren birkaç neden bulunmaktadır. Glukokortikoidlerin gelişmekte olan beyin üzerine etkileri nöronlar ve mikroglial hücreler üzerindeki mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin ekspresyonuna bağlıdır (176, 177). Hidrokortizon esas olarak mineralokortikoid etkiye sahip olmakla beraber deksametazon ile kıyaslandığında çok daha kısa yarılanma ömrüne sahiptir (8-12 saat). Deksametazon ise esas olarak glukokortikoid etkiye sahip olmakla beraber 48 saatin üzerinde yarılanma ömrüne sahiptir. Deksametazon hidrokortizona kıyasla 25-30 kat daha fazla anti-enflamatuvar etkiye sahiptir (178). Bunun yanı sıra hayvan çalışmalarında glukokortikoid reseptörlerinin aktivasyonunun hipokampüsteki granüler hücreler gibi nöronlarda apoptotik aktiviteyi başlattığı gösterilmiştir (166). Glukokortikoid reseptörlerinin aksine mineralokortikoid reseptörleri anti-apoptotik proteinleri upregüle etmek suretiyle apoptozise karşı koruyucudurlar. Burada önemli bir rol oynayabilecek diğer bir mekanizma ise: fetal beyin ve neonatal beynin birçok yerinde yüksek ekspresyonu olan 11-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi bir hidrojenaz gibi davranır. Kortizolü (hidrokortizon ile denktir) dehidrokortizon ve kortizona çevirmek suretiyle inaktive eder. Bu sayede ekzojen kortikosteroidleri bağlayarak aşırı mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerine karşı korur. 11-B-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enziminin fetüs ve fetüs kaynaklı dokulardan kaybının serebellum gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (179, 180). Deksametazon dozunu azaltarak glukokortikoid reseptör bağlanmasını önlemeye çalışmak her ne kadar Parikh ve arkadaşlarının (181) çalışmasında bir strateji olarak kullanılmışsa da bu dozlarda bile beyin dokusunu etkilediklerini söylemelerine rağmen; Biz çalışmamızda düşük doz deksametazon ve betametazonun böyle bir etkisine rastlamadık.

Eğer kortikosteroid tedavisi gerekli ise deksametazona göre daha güvenilir ve daha düşük dozlarda betametazonun bir alternatif olabileceğini düşündük. Bulgularımızı desteklemek için daha fazla sayıda çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Mevcut çalışmanın major sınırlaması, özellikle ilaç verilen her üç grupta vaka sayısının az oluşudur. Glukokortikoidlerin BPD ve beyin gelişimi üzerine etkilerini belirgin şekilde ortaya koymak için daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışma, BPD gelişmesi öngörülen prematür yenidoğanlarda betametazon ve deksametazonun (iki ayrı dozda) kullanımını, glukokortikoidlerin beyin gelişimi (gri cevher, beyaz cevher, serebellum, bos, beyin sapı ve total beyin volümleri) üzerine ve ventilasyon parametreleri, açlık kan şekerleri, kan gazları tansiyon takipleri, kilo alımları, kalp tepe atımları üzerine etkilerini tanımlamak amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışma Nisan 2015 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun odabaşı tıp merkezi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapıldı. 32. gebelik haftasından önce doğan bebekler çalışmaya alındı.

Çalışmamızda

1- Gruplar arasında kan basınçları, kilo alımları ve kan şekerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı,

2- 1. Grupta kalp tepe atımı üzerine 2. ve 3. gruba kıyasla anlamlı bir azalma olduğu,

3- 2. ve 3. grupta FiO₂ düzeyleri arasında 1.gruba kıyasla anlamlı bir azalma olduğu,

4-1. gruptaki hastalarda tartı alımının daha fazla olduğu fakat anlamlı bir fark olmadığı,

5- Her üç grupta, kontrol grubuna kıyasla beyin volümleri, bos, serebellum, beyin sapı ve total beyin volümleri arasında anlamlı bir fark olmadığı,

6- Mevcut çalışmanın major sınırlaması, özellikle ilaç verilen her üç grupta vaka sayısının az olduğu,

7- Glukokortikoidlerin bronkopulmoner displazi ve beyin gelişimi üzerine etkilerini belirgin şekilde ortaya koymak için daha fazla sayıda çalışmaya gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:147.e1-8.
2. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, Richardson DK. Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J Pediatr* 2005; 146:469-473.
3. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7:95-100.
4. Veness-Meehan KA. Effects of retinol deficiency and hyperoxia on collagen gene expression in rat lung. *Exp Lung Res* 1997; 23:569-81.
5. Veness-Meehan KA, Bottone FG Jr, Stiles AD. Effects of retinoic acid on airspace development and lung collagen in hyperoxia-exposed newborn rats. *Pediatr Res* 2000; 48:434-44.
6. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the states of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells* 2007; 25:2896-2902.
7. Stewart DJ, Zhao YD, Courtman DW. Cell therapy for pulmonary hypertension: what is the true potential of endothelial progenitor cells? *Circulation* 2004; 109:e172-e173.
8. Can G, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatric 1*"de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.367-85.
9. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Philadelphia: Elsevier; 2003. s.547-59.

10. Magny JF, Rigourd V, Kieffer F, Voyer M. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1):36-46.
11. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneğ Tıp Kitapevi; 2004. s.123-9.
12. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9(6):429-35.
13. Fanaroff AA. Neonatal Mortality and Morbidity. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (Eds). *Rudolph's Pediatrics*. Philadelphia: The McGraw-Hill Companies; 2002. s.56-61.
14. Perk Y. Prematürite apnesi. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneğ Tıp Kitapevi; 2004. s.759-60.
15. Çoban A. Yenidoğanda Hematolojik Bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler), *Pediatric 1*"de. Ėstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.491-504.
16. Acunağ B. Eritrosit Hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneğ Tıp Kitapevi; 2004. s.581-601.
17. Pati NK, Maheshwari R, Pati NK, Salhan RN. Transient neonatal hyperglycemia. *Indian Pediatr* 2001;38(8):898-901.
18. Rigo J, Curtis MD. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (Eds). *Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. s.1491-523.
19. Van LM, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988;68(2):374-455.
20. Jobe AH. Lung development and maturation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (Eds). *Neonatal –Perinatal Medicine*. 7th Ed. St. Louis: Mosby; 2002. s. 973-91.
21. Yiğit G. Respiratuvar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji*"de. Ankara: Güneğ Tıp Kitapevi; 2004. s.439-43.

22. Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR. Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (Eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. s.505-15.
23. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1723-9.
24. Sarıcı Ü. Bronkopulmoner displazi: tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görümler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:60-7.
25. Smith LEH. Pathogenesis of Retinopathy of Prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8(6):469-73.
26. Roth AM. Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol* 1977; 84(5):636-40.
27. Stout AU, Stout JT. Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin of N Am* 2003;50(1):77-87.
28. Penn JS, Madan A, Caldwell RB, Bartoli M, Caldwell RW, Hartnett ME et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(4):331-71.
29. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.67.
30. Shennan AT, Dunn MS, Ohlson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527-532.
31. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729.
32. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641-643.
33. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.

34. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:502-506.
35. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, Blackmon L, Jobe A. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006; 117:52-56.
36. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8:73-81.
37. Groenman F, Ungre S, Post M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Biol Neonate* 2005; 87:164-177.
38. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30:179-184.
39. Parera MC, Van Dooren M, Van Kempmen M, de Krijger R, Grosveld F, Tibboel D, Rottier R. Distal angiogenesis: a new concept for lung vascular morphogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288:L141-L149.
40. deMello DE, Sawyer D, Galvin N, Reid LM. Early fetal development of lung vasculature. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16:568-581.
41. Hall SM, Hislop AA, Pierce CM, Haworth SG. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries: formation and smooth muscle maturation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23:194-203.
42. Burri P. Lung development and pulmonary angiogenesis: In: Gaultier C, Bourbon JR, Post M, Eds. Lung development. *New York: Oxford University Press*, 1999:122-151.
43. Coalson JJ. Pathology of chronic lung disease of early infancy. In: Bland R, Coalson JJ, Eds. Lung biology in health and disease: chronic lung disease in early infancy. *New York: Marcel Dekker*, 2000: 85-124.68.
44. Thebaud B, Ladha F, Michelakis ED, Sawicka M, Thurston G, Eaton F, Hashimoto K, Harry G, Haromy A, Korbitt G. Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents

- alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation* 2005; 112:2477-2486.
45. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, Rubin SE, DeKoninck P, Appel N, Dixon M, Gundugan F. Growth of pulmonary mikrovasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:204-211.
 46. Hislop AA, Haworth SG. Pulmonary vasculare damage and development of cor pulmonale following hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9:152-161.
 47. Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanism of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2005; 57:38R-46R.
 48. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:623-661.
 49. Asikainen TM, Waleh NS, Schneider BK, Clyman RI, White CW. Enhancement of angiogenic effectors through hypoxia-inducible factor in preterm primate lung in vivo. *Am J Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291:L588-L595.
 50. Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, Morgan D, Montgomery G, Grover TR, Abman SH. Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289:L529-L535.
 51. Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, Seedorf G, Gien J, Abman SH. Recombinant human VEGF treatment transiently increases lung edema but enhances lung structure after neonatal hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291:L1068-L1078.
 52. Ng YS, Rohan R, Sunday ME, Demello DE, D'Amore PA. Differential expression of VEGF isoforms in mouse during development and in the adult. *Dev Dyn* 2001; 220:112-121.

53. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1333-1346.
54. Hussain NA, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29:710-717.
55. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics* 2000; 106:1452-1459.69.
56. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357:1946.
57. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009; 123:1124-1131.
58. 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. *Pediatrics* 1999; 104:1345-1350.
59. Rojas MA, Gonzale A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-610.
60. Langstone C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 607-613.
61. Randell SH, Young SI. Unique features of immature lung that make it vulnerable to injury. In: Bland RD, Coalson JJ, Eds. *Marcel Dekker, New Your* 2000:377.
62. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, Ekrenkranz RA, Boggess K, Leviton A. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009; 124:e450-458.

63. Atar MA, Donn SM. Mechanism of ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Semin Neonatol* 2002; 7:353-360.
64. D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. *Pediatr Drugs* 2004; 6:303-330.
65. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* 1989; 66:2364-2368.
66. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* 1990; 69:577-583.
67. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989; 115:115.
68. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 146:617-622.
69. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC and end -inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1194-1203.70.
70. Nilson R, Grossmann G, Robertson B. Lung surfactant and pathogenesis of neonatal bronchial lesions induced by artificial ventilation. *Pediatr Res* 1978; 12:249.
71. Robertson B. The evolution of neonatal respiratory distress syndrome into chronic lung disease. *Eur Respir J Suppl* 1989; 3:33s.
72. Goldman SL, Gerhardt T, Sonni R, Feller R, Hehre D, Tapia JL, Bancalari E. Early prediction of chronic lung disease by pulmonary function testing. *J Pediatr* 1983; 102:613-617.

73. Thomson MA, Yoder BA, Winter WT. Delayed extubation to nasal continuous positive airway pressure in the immature baboon model of bronchopulmonary dysplasia: lung clinical and pathological findings. *Pediatrics* 2006; 118:2038.
74. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, Susser M, Paneth N, Leviton A. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105:1194-1201.
75. Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110:9-14.
76. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103:136-139.
77. Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphism with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2004; 24:30-35.
78. Dieperink HI, Blackwell TS, Prince LS. Hyperoxia and apoptosis in developing mouse lung mesenchyme. *Pediatr Res* 2006; 59:185-190.
79. Sue RD, Belperio JA, Burdick MD. CXCR2 is critical to hyperoxia-induced lung injury. *J Immunol* 2004; 172:3868.
80. Wagenaar GT, ter Horst SA, van Gastelen MA, Leijser LM, Mauad T, van der Velden A, de Heer E, Hiemstra PS, Poorthuis BJ, Walther FJ. Gene expression profile and histopathology of experimental bronchopulmonary dysplasia induced by prolonged oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2004; 36 (6):782-801.
81. Habre W, Petak F, Ruchonnet-Metrailler, Donati Y, Tolsa JF, Lele E, Albu G, beghetti M, Barazzone-Argiroffo C. The role of endothelin-1 in hyperoxia-induced lung injury in mice. *Respir Res* 2006; 7:45.
82. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8:39-49.

83. Goodman G, Perkin RM, Anas NG. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988; 112:67.
84. Yoon BH, Romero R, Jun JK. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and interleukin-8) and the risk for the development bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:825.
85. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H. Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F162.
86. Viscardi RM, Hasday JD. Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatr Res* 2009; 65:84R.
87. Ozdemir A, Brown MA, Morgan WJ. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:292-306.
88. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: A sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 96:796-797.
89. Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, McDonald SA, Das A, Schendel D, Thorsen P, Higgins RD. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123:1132-1141.
90. Davies PL, Spiller OB, Beeton ML, Maxwell NC, Remold-O'Donnell E, Kotecha S. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity. *Thorax* 2010; 65:246-251.72.
91. Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009; 154:39-43.
92. Van der Meer, Blackwell TS, Lawrence S. Fibroblast growth factor-10 expression through inhibition of Sp-1 mediated NF- κ B activation limits airway branching. *J Immunol* 2010; 185:4896-4903.

93. Vento G, Capoluongo E, Matassa PG. Serum levels of seven cytokines in premature ventilated newborns: correlations with old and new forms of bronchopulmonary dysplasia. *Intensive Care Med* 2006; 32:723-730.
94. Ichiba H, Saito M, Yamano T. Amniotic fluid transforming growth factor-beta1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2009; 96:156-161.
95. Lovie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to consensus statement of the national institute of health. *Pediatrics* 2008; 122:479-485.
96. Mailaparambil B, Krueger M, Heizmann U. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers* 2010; 29:1-9.
97. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez MH, Troug WE, Ballard PL. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004; 56:918-926.
98. S. Ümit Sarıcı. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
99. Goodman G, Perkin RM, Anas NG. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988; 112:67.
100. Kinsella JP, Greenough a, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367:1421-1431.
101. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000510.
102. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001149.
103. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001079.

104. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003063.73.
105. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborn less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103:E24.
106. Verder H, Robertson B, greisen G. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:1051-5.
107. Reininger A, Khalak R, Kendig JW. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005; 25:703-8.
108. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003063.
109. Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA. Closure of ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome. Effects of pulmonary compliance and ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:236-239.
110. Yeh TF, Luken JA, Thalji A. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus--a double-blind controlled study. *J Pediatr* 1981; 98:37-45.
111. Schmidt B, Roberts RS, Davis P. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007; 357:1893-902.
112. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical

- ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32:1-10.
113. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8:83-91.
 114. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001146.
 115. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001145.
 116. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics* 2005; 115:655-61.
 117. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early ministration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001969.74.
 118. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at term or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000399.
 119. Saugstad OD. Update on oxygen radical disease in neonatology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13:147-153.
 120. Mondal N, Bhat BV, Banupriya C, Koner BC. Oxidative stress in perinatal asphyxia in relation outcome. *Indian J Pediatr* 2010; 77:515-517.
 121. Ward PA. Oxidative stress: acute and progressive lung injury. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1203:53-59.
 122. Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:725-9.

123. Wilson DC, McClure G, Halliday HL. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1991; 66:37-8.
124. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL. Randomized controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:F4-11.
125. Kennedy KA. Epidemiology of acute and chronic lung injury. *Semin Perinatol* 1993; 17:247-52.
126. Oh W, Poindexter BB, Perritt R. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147:786-90.
127. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000503.
128. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM Jr, deLamos RA. Prospective randomized comparison of high frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:5-12.
129. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32:1-10.
130. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008; 358:700-8.
131. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airway pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000143.75.
132. Castillo A, Sola A, Baquero H, Neira F, Alvis R, Deulofeut R, Critz A. Pulse oxygen saturation levels and arterial oxygen tension values in newborn receiving oxygen therapy in the neonatal intensive care unit: is % 85 to % 93 an acceptable range. *Pediatrics* 2008; 121:882-889.

133. Magny JF. Perinatal corticosteroid therapy: modalities, efficacy, consequences. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30 Suppl 1: 34-46.
134. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F154-F157.
135. Kallio J, Karlsson R, Toppari J, Helminen T, Scheinin M, Kero P. Antenatal dexamethasone treatment decreases plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatr Res* 1998; 43: 801-807.
136. Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: F147-F150.
137. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 76-91.
138. Beck JC, Mitzner W, Johnson JW, et al. Betamethasone and the rhesus fetus: effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res* 1981; 15: 235-240.
139. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001145.
140. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, Hanquinet S, Pfizenmaier M, Hüppi PS 2004 Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 56:132–138.
141. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, Yurman S, Dolfen T, Kogan A, Dollberg S, Arbel E, Goldberg M, Gur I, Naor N, Sirota L, Mogilner S, Zaritsky A, Barak M, Gottfried E 2000 Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83:F177–F181.
142. Dobbing J, Sands J. Quantitative growth and development of human brain. *Arch Dis Child*. 1973; 48:757–767. [PubMed: 4796010].

143. Limperopoulos C, et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics*. 2005; 115:688–695. [PubMed: 15741373].
144. Pavlik A, Buresova M. The neonatal cerebellum: the highest level of glucocorticoid receptors in the brain. *Brain Res*. 1984; 314:13–20. [PubMed: 6697248].
145. van der Heide-Jalving M, Kamphuis PJ, van der Laan MJ, Bakker JM, Wiegant VM, Heijnen CJ, Veen S, van Bel F 2003 Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr* 92:827–835.
146. Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Grobbee DE, van Bel F 2008 Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neo-natal Ed* 93:F58–F63.
147. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, Gex-Fabry M, Lieftink AF, Lazeyras F, Groenendaal F, de Vries LS, Huuppi PS 2005 Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 116:1–7.
148. Karemaker R, Heijnen CJ, Veen S, Baerts W, Samsom J, Visser GH, Kavelaars A, van Doornen LJ, van Bel F 2006 Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone. *Pediatr Res* 60:745–750.
149. Parikh NA, et al. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007; 119:265–272. [PubMed: 17272615].
150. Yeh TF, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004; 350:1304–1313. [PubMed: 15044641].

151. Watterberg KL. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010; 126:800–808. [PubMed: 20819899].
152. Benders MJ, et al. Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease. *Pediatr Res*. 2009; 66:555–559. [PubMed: 19851225].
153. Lodygensky GA, et al. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005; 116:1. [PubMed: 15995023].
154. Rademaker KJ, et al. Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children. *J Pediatr*. 2007; 150:351–357. [PubMed: 17382109].
155. Needelman H, Hoskappal A, Roberts H, Evans M, Bodensteiner JB. The effect of hydrocortisone on neurodevelopmental outcome in premature infants less than 29 weeks' gestation. *J Child Neurol*. 2010; 25:448–452. [PubMed: 20139411].
156. Karina J. Kersbergen et al. Hydrocortisone Treatment for Bronchopulmonary Dysplasia and Brain Volumes in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. Vol. 163, No. 3. September 2013.
157. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ et al. Very low birth weight outcomes of National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107, Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/e1>.
158. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007; 357(19): 1946–1955.
159. Aly H. Mechanical ventilation and cerebral palsy. *Pediatrics* 2005; 115: 1765–1767.
160. Bhuta T, Ohlsson A. Systemic review and meta-analysis of early postnatal dexamethasone for prevention of chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F26–F33.

161. Arias-Camison JM, Lau J, Cole CH, Frantz III ID. Meta-analysis of dexamethasone therapy started in first 15 h of life for prevention of chronic lung disease in premature infants. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 167–174.
162. Doyle L, Davis P. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 101–107.
163. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330–338.
164. Doyle LW, Gavis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, and the DART Study Investigators. *Pediatr* 2006; 117(1): 75–83.
165. Doyle LW, Gavis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, and the DART Study Investigators. *Pediatr* 2007; 119(4): 716–721.
166. Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, DeJesus O, Holden J 1994 Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 28:336–348.
167. O’Shea TM, Washburn LK, Nixon PA, Goldstein DJ 2007 Follow-up of a random-ized, placebo-controlled trial of dexamethasone to decrease the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: neurodevelopmental outcomes at 4 to 11 years of age. *Pediatrics* 120:594–602.
168. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH 2004 Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350:1304–1313.
169. Barrington KJ 2001 Postnatal steroids and neurodevelopmental outcomes: a problem in the making. *Pediatrics* 107:1425–1426.
170. Murphy BP, Inder TE, Hu¨ppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, Jolesz FA, Volpe JJ 2001 Impaired cerebral cortical gray matter growth after

- treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 107: 217–221.
171. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, Tyson JE 2007 Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 119: 265–272.
 172. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Venema MM, Van Bel F, Beek FJ, et al. Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children. *J Pediatr* 2007; 150: 351-7.
 173. van der Heide-Jalving M, Kamphuis PJ, van der Laan MJ, Bakker JM, Wiegant VM, Heijnen CJ, et al. Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr* 2003;92:827-35.
 174. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;120:40-8.
 175. Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Grobbee DE, Van Bel F. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental followup. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F58-63.
 176. Almeida OF, Conde' GL, Crochemore C, Demeneix BA, Fischer D, Hassan AH, Meyer M, Holsboer F, Michaelidis TM 2000 Subtle shifts in the ratio between pro-and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuro-nal fate. *FASEB J* 14:779–790.
 177. Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF 2008 Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 57:561–570.
 178. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM 2004 *Pediatric Dosage Handbook*. 11th ed. Lexi-Comp, Hudson, OH.
 179. Holmes MC, Seckl JR 2006 The role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the brain. *Mol Cell Endocrinol* 248:9–14.

180. Holmes MC, Sangra M, French KL, Whittle IR, Paterson J, Mullins JJ, Seckl JR 2006 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 protects the neonatal cerebellum from deleterious effects of glucocorticoids. *Neuroscience* 137:865–873.
181. Durand M, Mendoza ME, Tantivit P, Kugelman A, McEvoy C. A randomized trial of moderately early low-dose dexamethasone therapy in very low birth weight infants: dynamic pulmonary mechanics, oxygenation, and ventilation. *Pediatrics* 2002; 109: 262–268.

