T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÇOK RİSKLİ PREMATÜRELERDE BRONKOPULMONER DİSPLAZİ SIKLIĞI, ETİYOPATOLOJİK RİSK FAKTÖRLERİ, KLİNİK SEYİR VE PROGNOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Klinik Şefi :Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU

Dr. Turgay ÇOKYAMAN

İstanbul-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemizde değerli katkıları bulunan hastanemiz başhekimi Klinik Şefi Dr. Rengin ŞİRANECİ'ye

Çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinin her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen Klinik Şefim Sayın Dr.Sultan Kavuncuoğlu'na ,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Klinik Şeflerim Sayın Dr.Erdal Adal, Sayın Dr.Gönül Aydoğan'a,

Çalışmanın yürütülmesinde büyük emeği olan Sayın Dr.Hayrettin Yıldız'a,

Uzmanlık eğitimime katkısı olan bütün şef yardımcısı, uzman doktorlarıma ,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde çalışan bütün hemşire ve diğer sağlık personellerine

Çalışmam da yardımlarını esirgemeyen akrabalarım Murat Çokyaman ve Ülkü Korkmaz'a

Yaşamımın her anında sevgisini ve yardımını eksik etmeyen sevgili eşim ve aileme

Sonsuz Teşekkürler…

İÇİNDEKİLER

BÖLÜMLER	SAYFANO
GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-43
GEREÇ VE YÖNTEM	44-46
BULGULAR	47-54
TARTIŞMA	55-63
SONUÇ	64-65
ÖZET	66-68
KAYNAKLAR	69-80

KISALTMALAR

BPD	Bronkopulmonar displazi
CP	Serebral palsi
HMH	Hyalin membran hastalığı
NICHD	National Institute Of Child Health and Human Development
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
VON	Vermont Oxford Network
GWU	George Washington Universty
GNPI	German-Austrian ‘’Society for Neonatology and Pediatric İntensive Care Medicine’’
ATS	American Thoracic Society
BOOTS	Benefits of Oxygen Saturation Targeting
SPO_2	Oksijen satürasyonu
P_aO_2	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
P_aCO_2	Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
LBW	Low Birth Weight
VLBW	Very Low Birth Weight
ELBW	Extremely Low Birth Weight
NEK	Nekrotizan Enterokolit
CLD	Chronic Lung Disease
RDS	Respiratory Distress Syndrome
İKK	İntrakraniyal Kanama
PDA	Patent Ductus Arteriosus
PVL	Periventriküler Lökomalazi
EMR	Erken membran rüptürü
IUGR	Intrauterin growth retardtaion
RSV	Respiratory syncytial virus
USG	Ultrasonografi
EKG	Elektrokardiografi
GH	Gebelik haftası

PIP	Peak inspiratory pressure
PEEP	Positive end ekspiratory pressure
DSS	Dakika solunum sayısı
NCPAP	Nasal continuous positive airway pressure
SNIPPV	Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation
FVC	Forced vital capacity
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second
HFOV	High frequency oscyllatory ventilation
RV	Residual Volume
TLC	Total Lung Capacity
HFV	High frequency ventilation
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid
TBAF	Tracheobrochial aspiration fluid
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alfa
IFN-γ	İnterferon gamma
Th-1	T Helper-1 hücresi
Th-2	T Helper-2 hücresi
IL-1 ra	İnterlökin-1a reseptör antagonisti
IL-1	İnterlökin -1
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İntelökin-8
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
LTB_4	Lökotrien B_4
C5a	Kompleman C5a (anaflatoksin)
MIP-1a	Makrofaj enflamatuar protein 1a
PAF	Trombosit aktive edici faktör
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

PDGF	Plateled Deriveded Growth Factor
PGE_2	Prostoglandin E-2
α_1AT	Alfa-1 Antitripsin
Cu-Zn SOD	Bakır-çinko süperoksit distmutaz
Mn SOD	Manganez superoksit distmutaz
gr	Gram
IU	International Unit
OR	Odds ratio (risk katsayısı)
ark	Arkadaşları

1.GİRİŞ

Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerin yaşatılması diğer morbiditelerde olduğu gibi bronkopulmoner displazinin (BPD) de sıklığını göreceli olarak arttırmaktadır (1). Çok düşük doğum ağırlığı ve gelişmemiş akciğer zemininde; intraamniyotik enfeksiyon, mekanik ventilasyon sonucu baro-volu-travma, oksijen toksisitesi, postnatal akciğer ve/veya sistemik enfeksiyonlar, patent duktus arteriyozus ve gastroözofageal reflü gibi risk faktörleri BPD gelişmesinde rol oynarlar (2).

Hastalık ilk kez 1967 yılında Northway, Rosan ve Porter tarafından tanımlanmıştır. Sürekli pozitif basınçlı yapay solunum ve %80'den daha yüksek konsantrasyonda oksijen ile tedavi edilen respiratuar distres sendromlu (RDS) yenidoğanlarda gelişen kronik solunum disfonksiyonunun klinik, radyolojik ve patolojik tarifini yapmışlar ve bu durumu BPD olarak adlandırmışlardır (3). Takip eden yıllarda ise enfeksiyonun, mekonyum aspirasyonunun ve yapay solunum yöntemleri ile tedavi gerektiren apne gibi patolojilerin bir komplikasyonu olarak oluşabileceği hatta prematüre olmayan yenidoğanlarda da gelişebileceği gösterilmiştir (4). Son dönemlerde ise bazı araştırmacılar tarafından kronik akciğer hastalığı tanımı kullanılmaktadır. 2000 yılında National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD)/ National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) tarafından bir toplantıda BPD'nin derecelendirilmesi ve tanı kriterleri yeniden belirlenmiştir (5).

Biz çalışmamızda Ocak 2006 ve Aralık 2008 tarihleri arasında 1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip, ünitemize yatırılarak tedavi edilen prematüre bebeklerimizin BPD sıklığını, hastalığın gelişimesinde etkili risk faktörlerini ve BPD'nin diğer prematüre morbiditelerine etkilerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1. Tanımlar :

Bronkopulmoner displazi hastalığı prematürelerin kısa ve uzun süreli izleminde önemli bir akciğer sorunudur, term bebeklerde nadiren görülür (1). Hastalık ilk kez 1967 yılında Northway tarafından tanımlandı. Klasik BPD olarak bilinen hastalığın günümüze kadar tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve kliniği hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Northway ve ark. 1967 yılında yardımcı mekanik ventilasyon ve oksijen destek tedavisi uygulanan ağır RDS'li 32 bebeğin değerlendirildiği çalışmalarında BPD'yi klinik, patolojik ve radyolojik bulguların tümüyle birlikte tanımlamışlardır (3). Araştırmacılar hastalığı 30-37 gebelik haftasında doğmuş prematürelerin RDS nedeniyle sürekli yüksek basınçlı yapay solunum ve %80'den daha yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi sonucu akciğerlerinde oluşan patolojik ve radyolojik değişiklikler olarak tanımlamışlar ve 4 evreye ayırarak incelemişlerdir.

Evre-1; İlk 3 gün RDS'nin akut fazına denk gelir, başlangıçtaki klinik ve radyolojik bulguları gösterir.

Evre-2; Bu evrede hastaların önemli düzeyde oksijen bağımlılığı vardır. Yüksek oksijen satürasyonunu (%80-100) düşürülmeye çalışılır, 4-10 gün sürer.

Radyografide her iki akciğerde opasifikasyon artar. Bu evrede bebek kaybedilirse nedeni erken dönemindeki bronşiyoler ve alveoler epitelyum ile kalınlaşmış eksudanın havayolunu tıkamasındandır.

Evre-3; Kronik akciğer hastalığına geçiş aşamasıdır, göğüs radyografisinde pulmoner fibrozis ve atelektazik alveollere komşu amfizematöz alveollerin küçük yuvarlak radyolusent alanlarının neden olduğu retiküler ağ görüntüsü oluşur. 10 ile 20. günler arasındaki dönemdir ve kronik hastalığa ilerleme dönemidir.

Evre-4; Kronik akciğer hastalığı tablosu yerleşir. Patolojik olarak amfizemle birlikte akciğer interstisyumunda kalınlaşma, tip 1 pulmoner epitelin tip 2 pnömositlerle yer değiştirmesi, skuamöz metaplazi, bronşioler düz kas hipertrofisi ve periarteriyoler kalınlaşma ile birlikte pulmoner hipertasiyonun neden olduğu erken damarsal lezyonlar görülür. Birinci ayın sonunda oluşan tabloda kronik solunum yetmezliği ve oksijen bağımlılığı söz konusudur. EKG de sağ ventrikül hipertrofisi ve radyografide görülen ventrikülomegali kronik akciğer hastalığının önemli bulgularıdır (3,6).

Takip eden yıllarda 1970'lerin sonu ve 1980'lerin başında BPD nin ilk tanımlandığı yıllarda nadir görülen ancak daha da kötüleşen radyolojik bulgulara dikkat çekilmiştir ve birçok araştırmacı BPD'nin klinik özelliklerini bir aylık bebeklerde anormal veya karakteristik göğüs radyografisi ile ilişkilendirip tanımlamaya çalışmışlardır (7).

Bronkopulmoner displazi 1990'larda ise klinik ve radyolojik bulgulara dayalı olarak 36. gebelik haftasında oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlamıştır. Shennan ve ark. 605 vakalı araştırmalarında 1500gr ve altı doğum ağırlığına sahip, anormal pulmoner bulguları olan 32. gebelik haftasından küçük bebeklerde, 36. gebelik haftasında oksijen ihtiyacı veya oksijen tedavisi almayı BPD tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı kabuletmişlerdir (8).

1990 yılında Northway ve ark. enaz bir hafta mekanik ventilasyon uygulanmış prematüre bebeklerin oksijen ihtiyacının bir aylık olduğunda devam ediyor olması ve akciğer grafisinde radyolusent alanlarının varolması halinde bu olguya BPD tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir (9).

Çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) prematürelerde ve ELBW grupta BPD; mortalitenin ve uzun dönem morbiditenin önemli nedenlerinden birisidir. İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (ELBW) bebeklerin yaşam oranının artması BPD tanımının doğruluk geçerliliğinin tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur. Son dönemlerde tanı kriterlerinin çoğu 36. gebelik haftasında oksijen destek tedavilerine dayanılarak yapılmaktadır ve beraberinde spesifik radyolojik aranmamaktadır. İkibin yılında NIHCD/ NHLBI tarafından hastalığın tanısı ve şiddeti hakkında yeni kriterler önerildi. Bronkopulmoner displazi pediatrik ve erişkin diğer kronik akciğer hastalıklarından farklı olduğu için ''bebeklerdeki kronik akciğer hastalıkları'' tanımı yerine BPD tanımına dönülmesi önerildi. Otuziki gebelik haftasından daha küçük prematüreler için önerdiği BPD tanı kriterlerinin prediktif geçerliliğini, düzeltilmiş yaş 18 ve 22. aylarda pulmoner, nörogelişimsel ve büyüme-gelişme düzeylerine bakarak belirlemeyi amaçladı ve BPD tanı kriterleri tablo 1 de gösterildi (10).

Bu tanımlamada; bronkopulmoner displazi 32 gebelik haftasından küçük ve 32 ve üzeri gebelik haftasından büyük prematürelerde oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Otuziki gebelik haftasından küçük prematürelerde en az 28 gün ve üzeri %21'den fazla konsantrasyonda oksijen destek tedavisi almak koşuluyla değerlendirme postmenstrual 36. haftada veya eve taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) yapılır. Hafif BPD de postmenstrual 32. haftada veya eve taburculukta oda havası ile solunumun devam etmesi kriter iken orta BPD de postmenstrual 32. haftada veya eve taburculukta %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği esas alınır. Ağır BPD tanımında ise postmenstrual 32. haftada veya eve taburculukta %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereken hasta grubu işaret edilir (10).

Otuziki ve üzeri gebelik haftasında doğan prematürelerde yine en az 28 gün ve üzeri sürede %21 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde oksijen desteği almak koşuluyla değerlendirme postnatal 28. günden sonra (fakat postnatal 56. günü aşmadan) veya taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) yapılır. Otuziki ve üzeri gebelik haftasından büyük prematürelerde; Hafif BPD de postnatal 56. güne kadar veya taburculukta oda havası ile solunum kriterdir. Orta BPD de postnatal 56. günde veya taburculukta %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği esas

alınır. Ağır BPD de postnatal 56. günde veya taburculukta %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği ihtiyacı değerlendirilir (10).

Tablo 1: Yeni BPD tanı kriterleri tablo edilmiştir. Enaz 28 gün %21 ve üzeri oksijen desteği almak koşuluyla 32. gebelik haftasından önce ve 32 ve üzeri gebelik haftasından sonra doğan prematüreler de hafif, orta ve ağır BPD tanı kriterleri belirtilmiştir.

BPD derecesi	**Prematüreler < 32 GH**	**Prematüreler ≥ 32 GH**
Hafif BPD	Postmenstrual 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) oda havası solunumu yeterlidir.	Postnatal 56. güne kadar veya taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) oda havası ile solunum yeterlidir.
Orta BPD	Postmenstrual 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir.	Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) %30 konsantrasyondan daha düşük düzeylerde oksijen desteği gereklidir.
Ağır BPD	Postmenstrual 36. haftada ve taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) %30 ve üzeri konsantrasyonda ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereklidir.	Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisine önce ulaşılırsa) %30 konsantrasyondan daha yüksek düzeylerde ve/veya pozitif basınçlı oksijen desteği gereklidir.

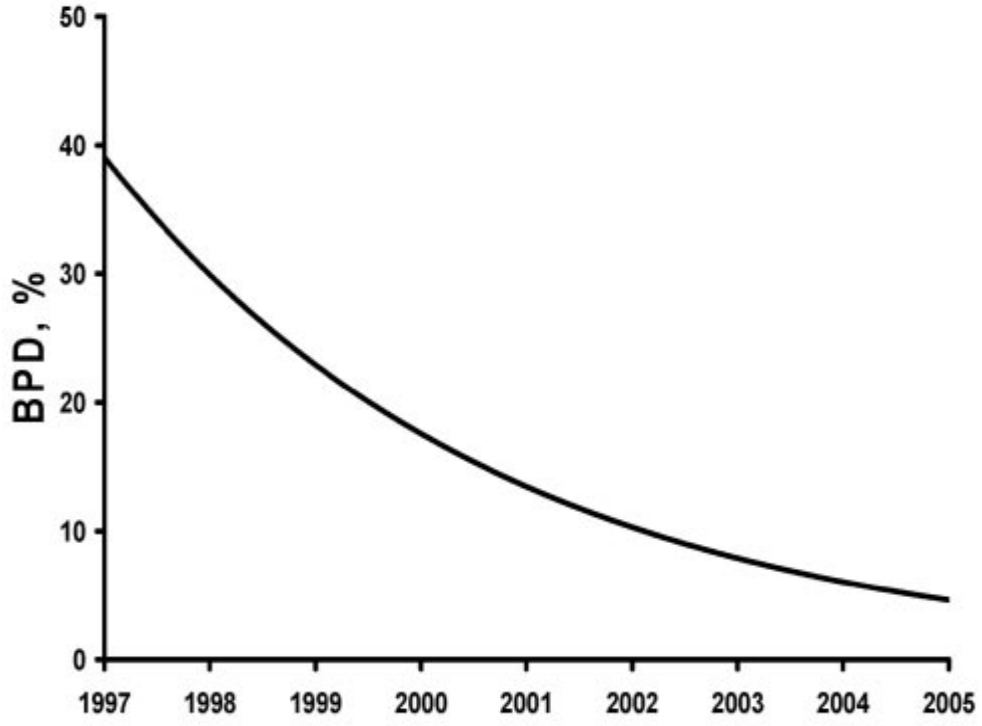
2.2. Sıklığı:

Bronkopulmoner displazinin tanımındaki eksikliklerden dolayı sıklığını doğru olarak verebilmek zordur. Northway'in 1967'deki ''klasik BPD'' tanımının yerini 30 GH ve 1200 gr dan daha büyük bebeklerde, daha nadir görülen ''yeni BPD'' tanımı aldı (10,11). National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 1993-1994 yılları arasında prematürelerde 36.GH'nda oksijen gereksinimine göre tanımlanan BPD sıklığı yaklaşık %19 olarak rapor edilirken 1995-1996 yılarını kapsayan dönemde araştırmalar 1500gr dan daha küçük prematürelerde BPD sıklığını %23 olarak rapor etmiştir (12,13). Mortalite oranları ise 401-500gr arası doğum ağırlığı olan prematürelerde %89 olarak rapor edilmiştir ve bu bebeklerin hemen hemen hepsinde BPD gelişmiştir. 501-600gr arası mortalite %71 olup bunlarında %62'sinde BPD tanımlanmıştır(13). 1995-1996 yıllarını kapsayan çalışmada BPD sıklığı doğum ağırlıklarına göre sırayla şöyle bulunmuştur; doğum ağırlığı 501-750gr arası %52, 751-1000gr arası %34, 1001-1200gr arası %15 ve 1201-1500gr grubunda ise %7 olarak bulunmuştur(13).

Breathsavers Grup Hastaneleri (Breathsavers Group Hospitals) 501-1500gr arası doğum ağırlığına sahip bebeklerde BPD oranını 2003 yılında, 2001 yılına göre daha düşük sıklıkta bulmuştur; 2001 yılında BPD sıklığı %36.6 iken 2003 yılında sıklık %26.8 olarak tespit edilmiştir. Katılımcı hastanelerin 2001 yılındaki BPD sıklığı %13 ile %66 arasında değişirken 2003 yılında bu oranlar düşerek %4 ve %58 arasında bulunmuştur(14).

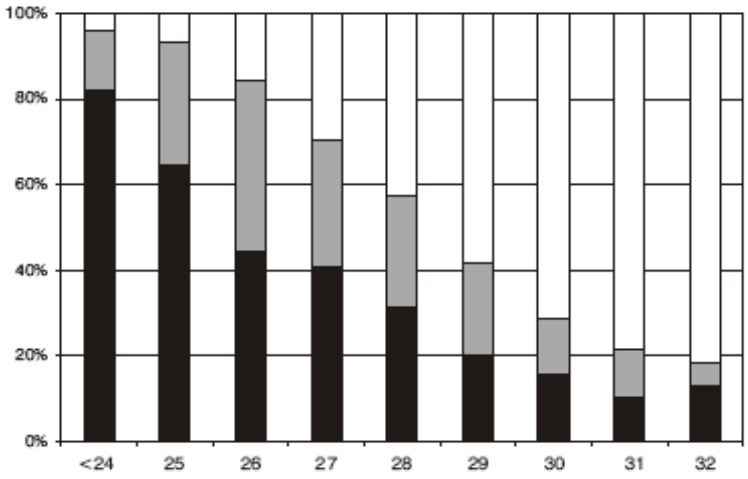
George Washington Üniversitesi (GWU) 1500gr altı bebeklerde BPD sıklığını yıllara göre 1997 de %40, 2005 yılında ise yaklaşık %10 oranında tespit etmiştir (Şekil 1.). Önceki çalışmalar doğum ağırlığı 1500gr ve altı doğum ağırlığına sahip bebeklerde yapılıyorken günümüzde kabul gören yaklaşım 1000gr ve altı bebeklerde BPD oranın saptanmasıdır(15).

Şekil-1; GWU'de 2005 ile 1998 yılları arasında BPD sıklığı görülmektedir.



Güney Amerika da çok uluslu 16 katılımcı merkezle yapılan çalışmada 500-1500gr arası doğum ağırlığına sahip prematüreler incelenmiş gebelik haftasına göre BPD sıklığı ve mortalite oranları şekil-2 de gösterildiği gibi belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre BPD sıklığı %24.4 bulunurken GH na göre sıklık %46.6 ile %8.6 arasında değişmektedir(16).

Şekil-2; NEOCOSUR çalışma grubunun gebelik haftasına göre mortalite ve BPD verileri, gebelik haftası azaldıkça mortalite ve BPD sıklığı artmaktadır.

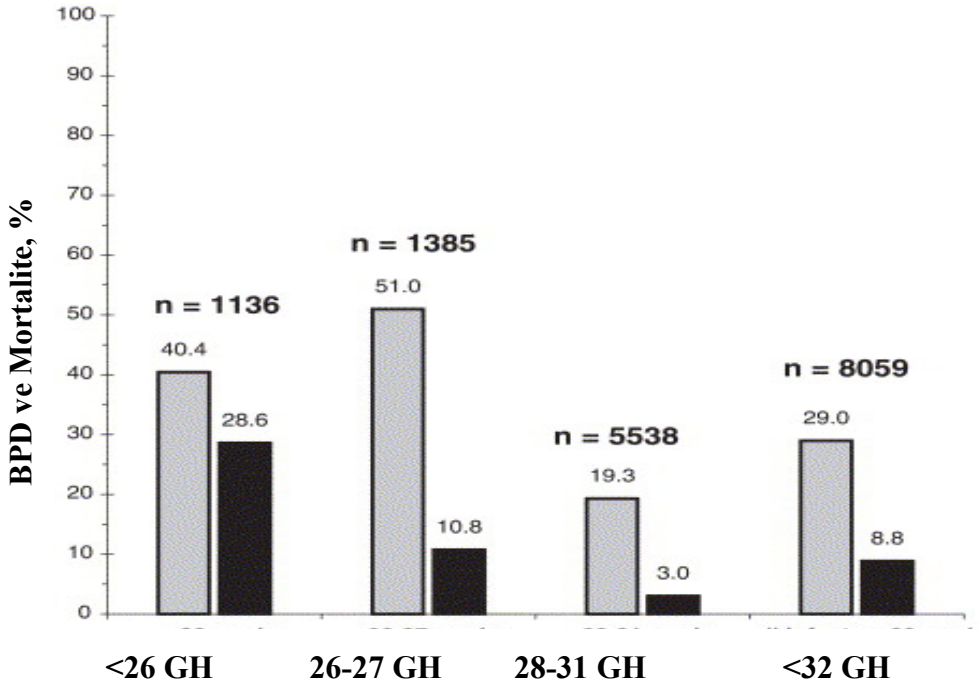


Gümüş renk; BPD

Siyah renk ; mortalite

Wolfgang ve ark 2005 yılında Almanyada yaptıkları bir çalışmada 32 GH ndan daha küçük prematürelerde mortalite ve BPD sıklığını araştırmışlardır(Şekil-3.) Gebelik haftasına göre mortalite ve BPD sıklığı sırasıyla; 26. GH ndan küçük olanlarda mortalite %28.6, BPD sıklığı %40.4, 26-27. GH arası mortalite %10.8, BPD sıklığı %51, 28-31. GH arası mortalite %3, BPD sıklığı % 19.3, 32. GH altında tüm bebeklerde mortalite %8.8 ve BPD sıklığı %29 olarak bulunmuşlardır(Şekil 3.), (17).

Şekil-3; Wolfgang ve ark çalışmalarında gebelik haftası ile BPD sıklığı ve mortalite ilişkisi gösterilmektedir.



Gümüş renk; BPD

Siyah renk ; mortalite

Preterm mortalitesi ve BPD sıklığı literatür çalışmalarının da gösterdiği şekilde GH ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (10). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan BPD tanımına göre bildirilen BPD sıklığının farklı oranlarda olduğu görülmektedir ve çalışmamızla birlikte literatürde BPD ile ilgili yapılan çalışmaların sıklık oranları tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 2; Bronkopulmoner displazi ile ilgili çalışmalar ve BPD sıklığı.

Yazarlar ve çalışmaları	Yıllar	Doğum ağırlığı ve gebelik haftası		BPD (%)
		Doğum ağırlığı	GH	
Stevenson DK. ve ark	1993-1994	≤1500gr		19,0
Lemons JA. ve ark	1995-1996	501-750gr		52,0
		1201-1500gr		7,0
		≤1500gr		23,0
Wolfgang T. Ve ark	2001		<26 GH	40,4
			28-31 GH	19,3
			≤32 GH	29,0
Tapia JL. ve ark	2000-2003	≤1500gr		24,4
Aly H. ve ark	1997	≤1500gr		40,0
	2005	≤1500gr		10,0
Payne NR. ve ark	2001	≤1500gr		36,6
	2003	≤1500gr		26,8
Hentschel J. ve ark	1996	≤1500gr		16,7
	2000	≤1500gr		13,2
Aldemir E. ve ark	2003-2004	500-999gr		63,0
		1000-1499gr		35,0
		≥1500gr		6,0
Özkan H. ve ark	2005-2006	<1000gr		42,0
		1000-1500gr		40,0
		>1500gr		18,0
Çalışmamız	2006	≤1500gr		12,9
	2007	≤1500gr		18,7
	2008	≤1500gr		25,5
Çalışmamız	2006-2008	≤750gr		40,0
		751-1000gr		38
		1001-1250gr		15
		1251-1500gr		7,0

2.3. BPD'nin Etiyopatogenezi:

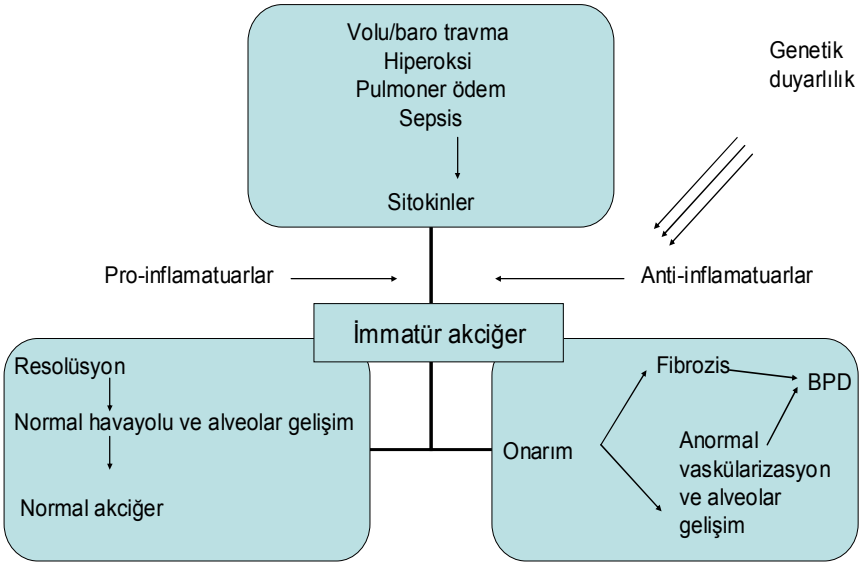
Bronkopulmoner displazi etiyolojisinde birçok faktörün ayrı ayrı veya birlikte rol oynadığı kabul edilmektetdir (Şekil 4.).

İmmatürite/prematürite, artmış oksidan stres/antioksidan sistemlerin yetersizliği, mekanik ventilasyonun akciğerlerde yaptığı volu/barotaravma, bronşiyal drenajın yetersizliği, enflamasyon ve enfeksiyona bağlı zedelenme ve genetik faktörlerin etkisiyle akciğer dokusunda akut hasar oluşmakta ve bu hasara bağlı olarak akciğerlerde fizyolojik ve yapısal değişiklikler gelişmektedir. Bronkopulmoner displazinin ilk tanımlandığı yıllarda RDS nedeniyle yüksek basınçlı ve yüksek konsantrasyonlu oksijen ile mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerde geliştiği ileri sürülürken son yıllarda ise eskiye oranla daha düşük basınç ve daha az konsantrasyonlarda oksijen kullanılması BPD'nin patogenezinde major etkenler olarak kabul edilen volu/barotravma ve oksijen toksisitesini daha geri plana atmıştır. Bugün için kabul edilen en önemli iki faktör prematürite/immatürite ve enflamasyondur (5).

Risk faktörleri:

1-Prematürite/immatürite
2-Mekanik ventilasyon (volu/barotravma)
3-Hiperoksi/oksidan stres/yetersiz antioksidan sistem
4-Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon ve proteolitik zedelenme
5-Antenatal faktörler
6-Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)
7-Genetik faktörler
8-Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
9-Nütrisyonel problemler
10-Erken sürrenal yetmezlik
11-Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
12-RDS'nin şiddeti
13-Erkek cinsiyet ve beyaz ırk

Şekil-4 ; BPD patogenezi.



Prematürite/immatürite;

En önemli etiyolojik faktördür ve GH ve doğum ağırlığı küçüldükçe BPD sıklığıda hızla yükselmektedir. 26. gebelik haftasının altında %70'e varan oran, 34 GH üzerinde doğanlarda %1'e inmektedir.

Prematür doğum ve takiben gelişebilen RDS nedeniyle uygulanan oksijen destek tedavileri (hood ile oksijen desteği, NCPAP ve mekanik ventilasyon) akciğer gelişimini etkiler, alveoler ve vasküler gelişim arasındaki dengeyi bozar. BPD gelişiminde doğum ağırlığının ve gebelik haftasının etkilerini iyi anlayabilmek için insan akciğer dokusunun prenatal gelişimini bilmek faydalı olacaktır (18). İnsan akciğer dokusu emriyonal dönemde ön bağırsak (foregut) endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması ile başlar ve bu gelişim bir transkripsiyon faktörü

olan hepatocyte nuclear faktör 3-β (hepatosit nükleer faktör 3-beta) ile kontrol edilir. Yine bu dönemde vasküler endothelial growth factor (VEGF) vasküler yapılanmayı uyarırken transforming growth factor-β (TGF-β) akciğer dokusunun gelişiminde inhibitör etki yapar (5,19,25). Prenatal akciğer gelişimi 5 evrede gerçekleşir ve bu gelşim süreci postnatal hayatta da devam etmektedir (18).

Akciğerlerin gelişim evreleri;

Embriyonal evre : İlk 3-7. GH arası dönemdir, büyük hava yollarının gelişim evresidir, hava yolları bronkopulmoner segmentlere kadar uzanır.

Psödoglandüler evre : 7-16. GH arası dönemdir, bronşiyal ağacın ve asiner tubüllerin gelişim evresidir, terminal bronşiyolleri oluşturmak üzere dallanma devam etmiştir ancak respiratuar bronşiyoller veya alveoller mevcut değildir, respiratuar epitel ve kıkırdak farklılaşmıştır, preasiner vasküler yapının damarsal gelişimi tamamlanmıştır.

Kanaliküler evre :16-26. GH arası dönemdir, terminal bronşiyoller iki veya daha fazla respiratuar bronşiyole bölünür, bunlar da 3-6 adet alveoler duktusa bölünür. Hava ile kan arasındaki mezenkimal doku ve kan damarları gelişir. Uç epitel hücreleri bronş epitelinden farklı olarak küboidal bir şekle dönüşür, tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması başlar, surfaktan fosfolipidleri depolanmaya başlar, distal pulmoner dolaşım gelişir.

Sakküler evre (Terminal kese evresi): 26-28 ile 34-36. GH arası dönemdir, terminal keseler (primitif alveoller) oluşur, duvarların interstisyel boşlukları belirgin olarak azalır ve kapillerlerle yakın ilişki kurulur ve sekretuar surfaktan yapımı meydana gelir.

Alveolar evre : 36. GH ndan postnatal hayatın 10. yılına kadar devam eden bir dönemdir, ince sekonder alveoler septa gelişiminin olduğu, gelişmiş epitelyal

endoteliyal (kapiller) ilişkinin sağlandığı ve alveol sayısının giderek arttığı dönemdir (18).

Prenatal yada postnatal hipoksiye bağlı olarak yada prematür doğum nedeniyle zamanından önce gaz alışverişinin başlaması normal alveol gelişimini ve distal vasküler gelişmeyi bozar veya durdurur. Kanaliküler evre ve öncesinde hipoksiye maruz kalmak veya doğumun olması durumunda, akciğerlerde respiratuar broşioller ve alveoler duktuslar gelişemeyeceği için yada hatalı gelişim olacağı için alveol sayısı azalacaktır, buda bebeklerde akciğer hipoplazisi benzeri bir durum oluşturacaktır. Sakküler evre (terminal kese evresi) ve sonrasında oluşan akciğer hasarlanmasında ise alveol yapısı basitleşir ve alveol sayısı azalır ancak gelişen patoloji daha hafiftir (18).

Mekanik ventilasyon(volu/barotravma);

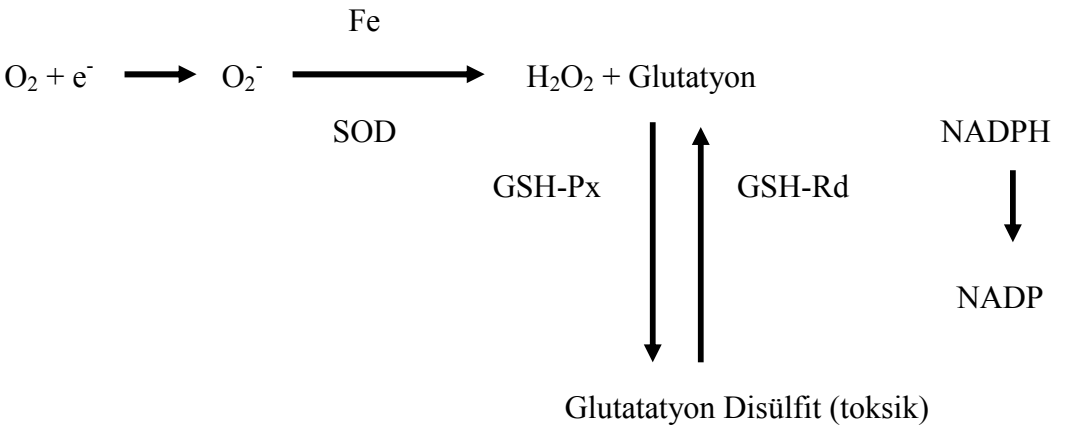
Yüksek PIP basıncı, yüksek veya sıfır altı değerlerde düşük PEEP ve yüksek tidal hacimli mekanik ventilasyon ile septik hasta hatta normal prematürelerin akciğerlerinde enflamasyon ve histolojik-anatomik zedelenme meydana getirebilir. Volu/barotravma akciğerlerde aşırı gerilmeye neden olur. Pulmoner damar direnci artar ve endotel hasarı oluşur. Endotel hasarı sonucu damar geçirgenliği artar ve akciğer sıvısında artma saptanır. Pulmoner dolaşımda nötrofillerin birikimi artar bu da enflamatuar mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. Surfaktan eksikliği veya önceden enflamasyon sonucu akciğer zedelenmesi olan prematürelerde volu/barotravmanın olumsuz etkileri daha belirginleşir (5,24). Prematüre hayvanlarda eş zamanlı yüksek konsantrasyonlu oksijen maruziyeti olmaksızın mekanik ventilasyon uygulaması ile BPD'nin patolojik lezyonları oluşturulabilir (21). Surfaktan ile tedavi edilen prematüre hayvanlarda mekanik ventilasyon başlangıcında proenflamatuar sitokin salınımının fazlalığı mekanik ventilasyonun hasarlanmadaki rolünü göstermektedir (20,22). Hayvan modellerinde ventilasyon başlangıcından hemen sonra akciğerlerde olgun makrofaj ve granülositler tespit edilmiştir (23). Granülositlerin alveollere birikimi pulmoner ödem ile beraberdir ve dolaşımdaki granülosit sayısının azalması hastalığın erken dönem belirtisidir. Preterm bebeklerde 1.saatte dolaşımdaki granülositlerin azalması BPD gelişim riskini

arttırır (26). Aktifleşmiş nötrofiller tarafından üretilen proteazlar akciğer zedelenmesinin ilerlemesine katkıda bulunurken başlangıçta alfa-1 antitripsinin (α_1AT) artması ise BPD riskini azaltır. Doğumdan hemen sonra akciğerlere nötrofil birikimi olması, bulguları şiddetlendirerek BPD riskinin artmasına işaret eder (5).

Oksitravma ve antioksian sistemlerin yetersizliği;

Diğer yaş gruplarına kıyasla prematüre bebeklerin yüksek konsantrasyonlu oksijene maruziyeti fazladır ve daha fazla oranda serbest oksijen ürünleri ve serbest nitrojen ürünleri ile artan oksidan stres durumuyla karşı karşıya kalırlar ancak artmış bu oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasında antioksidan savunma mekanizmalarında da yetersizlik mevcuttur(5). Ek olarak enfeksiyon ve enflamasyon gibi durumlarda proenflamatuar sitokinlerde artışta neden olur, artan bu sitokinlerde reaktif oksijen ürünlerinin artışına neden olur. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularındaki serbest demir miktarı zamanında doğan bebeklere göre daha fazladır (27). Artan oksidan stresin etkisiyle protein oksidasyonu olur daha sonra bu ürünler karbonillenir, karbonhidrat oksidasyonu sonucu hidrokarbonlar oluşur. Lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşur. Oluşan tüm bu ürünlerin etkisiyle hücresel düzeyde zedelenme ve en nihayetinde hücre ölümü gerçekleşir. Akciğerlerde oluşan patolojik etki fibrozistir ve metaloproteinler aracılığı ile olur (28).

Şekil-5; Vücuttaki ana oksidasyon reaksiyonları.



ROS (O_2^- ve H_2O_2) + Fe^{+2} ⟶ OH^-Fe^{+3}

RNS (NO) + O_2^- ⟶ PEROKSİNİTRİT ⟶ OH^-, N_2O, NO^{+2}

O_2^- : :Süperoksit
SOD : Süperoksit dismutaz
H2O2 : Hidrojen peroksit
GSH-Px : Glutatyon peroksidaz
GSH-Rd : Glutatyon reduktaz
ROS : Reaktif oksijen ürünleri
RNS **:** Reaktif nitrojen ürünleri
NO : Nitrik oksit
OH- : Hidroksil radikali

Antioksidan savunma mekanizmaları hücre içi, hücre membranına ait olanlar ve hücre dışı olmak üzere üç grupta toplanabilir. Hücre dışı antioksidan mekanizmalar olrak C vitamini, ürik asit, bilirubin ve sülfhidril grupları vs. oluşmaktadır. Term ve preterm bebeklerde bu antioksidan mekanizmalar arasında herhangi bir fark yoktur, ancak hücre dışı antioksidan savunma sisteminin önemi yaşla değişim göstermesidir (29). Doğumda antioksidan kapasitenin %75 ini C vitamini ve ürik asit oluştururken, ikinci haftada artan bilirubinle birlikte bu oran % 35 e iner (30).

Hücredışı antioksidan maddeler **Etkileri**

Askorbik asit : Hidroksil radikalini temizler,tokoferolü indirgeyen vitamin yapısında madde.

Transferrin : Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu inhibe eder.

Laktoferrin : Düşük Ph lı ortamlarda demiri bağlar.

Haptoglobulinler : Hemoglobulini bağlayarak hem salınımını önler.

Hemopeksin : Ortamdaki serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonu durdurur.

Albumin : Hem proteinini ve bakır iyonlarını bağlar.

Seruloplazmin : Süperoksit radikalini nötralize eder, bakır iyonlarını bağlar.

Bilirubin : Peroksil radikal toplayıcısıdır.

Mukus : Hidroksil radikal toplayısıdır.

Ürik asit : Çok değişik radikalleri bağlar ancak genelde metal bağlayıcıdır.

Glikoz : Hidroksil radikalini nötralize eder.

Hücreiçi antioksidan savunma mekanizmaları fetal yaşamda önemli değişiklikler gösterirler; özellikle son trimestırde antioksidan enzimler hızla artar. En önemli hücre içi antioksidan olan glutatyon fetal yaşamda karaciğerde çok sınırlı miktarlarda sentezlenir. Preterm bebeklerde, term bebeklere göre hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir ve term bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde preterm bebeklerde bu uyarılma olmaz (31).

Hücre içi antioksidan maddeler **Etkileri**

Süperoksit dismutaz : Süperoksit reaksiyonlarında katalizördür.

Katalaz : Yüksek konsantrasyonlardaki hidrojen peroksitin indirgenmesini katalize eder.

Glutatyon peroksidaz : Düşük konsantrasyonlardaki hidrojen peroksitin indirgenmesinde kullanılır.

Sitokrom oksidaz : Oksijen indirgenmesi basamaklarında reaktif ürünlerin oluşumunu önler.

Hücre membranında bulununan antioksidanlar, hücre dışı hidrofobik lipid yüzeyde ve intrasellüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücresel enzimlerle yok edilemeyen radikalleri bağlar (29).

Hücre membranına ait antioksidan madde	**Etkisi**
Vitamin E	: Membran lipidlerinde çözünür, peroksidasyon zincirini kırar.
β-Karoten	: Radikal çeşitlerini toplar, tekli oksijen oluşumunu inhibe eder.
Ubiquinal ve Koenzin-Q	: Mitokondriyal enerji metabolizmasında antioksidan olarak rol alır.

Prematüre bebeklerdeki antioksidan yetersizliğinin ortaya konulmasıyla birlikte bu konuda birçok antioksidan tedavi yaklaşımları denemiştir. Serbest oksijen radikalleri büyüme gelişmede önemli ve hayati role sahip oldukları için antioksidan tedavilerin dozlarının iyi ayarlanması gerekir (27).

Oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme amaçlı allopurinol tedavi denemeleri başarılı olamamıştır (32).

Glutatyonun serum düzeyini arttırmak için (karaciğerde sentezi yetersizdir) prekürsörü N-asetilsistein uygulaması BPD yada diğer serbest oksijen radikali aracılıklı hastalıkların sıklığında herhangi bir azalma sağlamamıştır (33).

A vitaminin BPD oluşumu riskini azaltmadaki etkileri değerlendirilmiş ve BPD gelişimini önleyebileceği gösterilmiştir (34).

E vitamini desteğinin prematürelerde BPD'yi önleyici etkisinin varlığı gösterilememiştir.

C vitamininin BPD'yi önleyici etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur ancak prooksidan bir maddedir.

Çinko/Bakır/Mangenez-SOD ve katalazın intratrakeal veya parenteral tedavisinin BPD'yi azaltıp azaltmadığı konusunda yapılan çalışmalarda kesin faydalı olduğuna dair kanıtlar yeterli bulunmamıştır (27).

Prenatal/natal/postnatal enflamasyon, enfeksiyon-proteolitik zedelenme;

Akciğerler dış ortam ile vücut arasında bir arayüzdür, $75m^2$'lik alveoler yüzey alanı ve alveoler hava boşluğu ile mikrodamarlar arasında 4-8µm kalınlığında bir bariyer bulunur. Bu yapılanma gaz değişimi için ideal olmakla birlikte zararlı uyaranlar ve patojenlere karşı hassasiyeti arttırır (35). Eğer doku enflamasyonu aşırı miktarda olursa bu durum lökositlerin aktivasyonu ve ortamda artmaları ile şiddetli geriye dönüşümsüz akciğer hasarı ile sonuçlanabilir. IL-1α ve β; IL-1, IL-6 ve bazı kemokinlere (CXC ve CC) ek olarak uyarılmış fibroblastlar tarafından üretilen değişik sitokinlerle ortaya çıkan fibrozisin belirgin olduğu kronik enflamasyonun başlangıcında ortaya çıkan mediyatörlerdir. IL-1 α ve β ayrıca doku kollejenazları (matriks metalloproteinazı; MMP-1), jelatinaz, PGE_2 ve plazminojen aktivatörünün üretimine de aracılık ederler. IL-1α ve β sitokinler, fibroblastlarda tip1 ve tip 3 prokollejenin, epitelyal hücrelerden tip 4 kollojenin sentezini, yine fibroblastlardan fibronektin ve glikozaminoglikan sentezini uyarır. Bu sitokinler fibroblastlar üzerindeki PDGF-α reseptörü ve PDGF expresyonu ile fibroblast proliferasyonu için indirekt mitojen olarakta davranabilirler. İnterstisyel fibrozis gelişen akciğerlerle normal akciğer dokusunun karşılaştırıldığı bir çalışmada hücresiz broşioalveolar lavaj sıvısında (BALF) IL-1 resptör antagonisti (IL-1 ra) seviyesi IL-1 β seviyesinden 10 kat fazla bulunmuştur. IL-1 ra normal kontrol dokusu ile karşılaştırıldığında interstisyel fibrozisli akciğer dokusunda belirgin olarak artmıştır, tersine IL-1 β nın interstisyel seviyesi normal kontroller ile karşılaştırıldığında interstisyel fibrozisli akciğer dokusunda belirgin olarak azalmıştır. IL-1 ra nın IL-1 β ya oranı normal kontrollerde 1.3:1 iken iterstisyel pulmoner fibrozisli hastalarda 19:1 bulumuştur (35). TGF-β normal akciğer dokusu ile kıyaslandığında 10 kat artmış buna karşın TNF seviyelerinde değişiklik görülmemiştir (36). TNF-α esas olarak mononükleer fagositlerden kaynaklanan ve enflamatuar cevapta çoklu etkileri olan bir sitokindir, bağlandığı reseptörlerden bazıları (P 55 ve FAS) apopitotik sinyallerin iletilmesinde görevlidir. TNF-α nın FAS reseptörüne bağlanarak apoptozisi başlatması pulmoner fibrozisin oluşumunda önemli bir role sahiptir (37).

İmmün cevabın tip1 (Th-1; IFN-γ ve IL-2) ve tip 2 (Th-2; IL-4, IL-5 ve IL-10) sitokin paterni ilk T hepler hücre klonları kullanılarak tanımlanmıştır ve Th-1 ve Th-2 sitokinlerin ekspresyonundaki dengesizlik faklı immun patolojik cevapların oluşmasında önemlidir. Th- 2 sitokinler alerjik mediatörler ve kronik fibroproliferatif tutulumlarda baskındırlar (38). IFN-γ nın fibronektin ve kollojen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinin üretimi üzerinde baskılayıcı etkisi vardır. Tip 1 ve Tip 3 prokollojen mRNA ekspresyonunu azaltır ayrıca PDGF bağımlı akciğer fibroblast gelişimini azaltır fakat alveoler makrofajlar tarafından PDGF üretimini arttırır. IFN-γ kronik enflamasyonda kollejen depolanması için düzenleyici etkili ana Th-1 sitokinlerinden birisidir (35).

IL-4 fibroblast aktivasyonu için önemli bir sitokindir, Th-1 sitokin IFN-γ nın tersine IL-4 fibronektin tip 1 ve tip 3 prokollojenide içeren fibroblast kaynaklı hücre dışı matriks üretiminde etkili olan ana Th-2 tip sitokindir (39). Yol açtığı fibroblast kollojen sentezinin miktarı TGF-β ya benzer. IL-10 immün aktiviteyi değişik derecelerde baskılayan bir Th-2 sitokindir ve IFN-γ, TNF, IL-12 ve kemokinleride içeren çok sayıda proinflamatuar sitokini inhibe eder (35).

Lökotrien B_4 (LTB_4), anaflatoksin ($C5_a$) ve IL-8 insanlarda nötrofil kemotaksisi için önemli mediatörlerdir ve BPD'li bebeklerin bronşiyoalveoler lavaj sıvılarında (BALF) saptanmıştır. LTB_4 nötrofil ve akciğer makrofajlarında üretilir. Enfeksiyon yokluğunda hayatın ilk 15 gününde akciğer sekresyonunda LTB_4 konsatrasyonu genellikle düşük iken BPD riski olan vakalarda belirgin olarak yükselmiştir (40). Erken dönemde BPD'li bebeklerin akciğer sekresyonundaki $C5_a$ konsantrasyonu plazmalarındaki ile karşılaştırılmış ve önemli fark görülmüştür, $C5_a$ konsantrasyonunun artışı doku taravmasının neden olduğu aktivasyon ile yada lokal olarak üretilmiş prekürsörlerin parçalanması veya plazmadan sızıntı şeklinde olmaktadır (40).

IL-8 akciğerlerdeki en önemli kemotaktik ajandır, hiperoksi ve hipoksi/reperfüzyon tarafından uyarılan akciğer nötrofil toplanması sonucunda ortaya çıkar. Lokal olarak alveoler makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, tip2 alveoler hücreler ve endotel hücreleri tarafından üretilir. BPD riski altındaki bebeklerde artmıştır ve trakeobronşiyoler aspirat sıvısında (TBAF) plazmadan 200 kat daha

yüksek bulunmuştur(41). BALF daki artmış konsantrasyonu BPD gelişimi için belirteçtir (42).

Prenatal enflamasyon ve enfeksiyonlar BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisidir ve Speer tarafından geliştirilmiştir. Ventile edilen preterm bebeklerin havayolunda birçok proenflamatuar ve kemotaktik faktörler bulunur ve bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerin havayolunda bu faktörler yüksek konsantrasyondadır. Makrofaj enflamatuar protein-1 (MIP-1) ve IL-8 gibi faktörlerin havayolunda devamlı olarak bulunması, IL-10 gibi düzenleyici faktörlerin azalması enflamasyonun devam etmesine neden olur. Antenatal enfeksiyon/enflamasyon ve Ureaplasma Urealyticum ile fetal kolonizasyon doğum esnasında bebeklerin havayollarının enflamatuar faktörlere maruz kalmalarına neden olur (43). Enflamasyon hücreleri, akciğer epitel hücrelerini enflamatuar mediatörlere duyarlı hale getirmede önemli role sahiptirler. Buna koryoamnionit (histolojik veya klinik) en belirgin örnektir. Erken postnatal sistemik enfeksiyonlar ve pulmoner enfeksiyonlarda benzer şekilde etki ederler. Akciğerler, koryoamnionit varlığında salınan sitokinlere ek olarak uygulanan resüstasyon, mekanik ventilasyon ve oksijen destek tedavileriyle hasara uğratılırsa; oluşacak pulmoner enflamatuar cevap akciğerlerde anormal yara iyileşmesine, fibrozise, alveolar ve vasküler gelişimin inhibisyonuna neden olarak BPD gelişimine katkıda bulunur. Pro- ve anti-enflamatuar sitokinler arasındaki dengesizlik; RDS'li bir bebekte alveolokapiller membran geçirgenliğinin artmasına, plazma proteinlerinin alveoler boşluğa sızmasına, nötrofillerin kemotaksisinde artışa ve endotel adezyonuna neden olur. Prematüre bebeklerde doğumu takiben periferik kanda görülen matür nötrofil sayısının azalması, RDS'na bağlı akciğer hasarının neden olduğu pulmoner lökostaza bağlıdır (41). Yapılan bir çalışma ile RDS'li prematürelerde doğumu takiben 2. saatte periferik kanda matür nötrofil sayısının azaldığı ve bu bebeklerin postnatal ilk hafta sonunda mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının yada oksijen gereksinimlerinin devam ettiği gösterilmiştir. Erken nötropenisi gelişen bu hastalarda özellikle postnatal ilk haftada daha fazla olmak üzere pulmoner interstisyel amfizem, ciddi intraventriküler hemoraji ve kronik akciğer hastalığı gelişmesi riski vardır (26).

Yapılan bir diğer çalışmaya göre ise RDS'li bebeklerin BAL sıvılarında bakılan G-CSF/GM-CSF ve nötrofil düzeyi BPD gelişmeyen vakalarda sadece

postnatal ilk gün yüksek bulunmuş iken BPD gelişen vakalarda bu yükseklik devam etmiştir ayrıca alveoler nötrofil akümülasyonunu belirgin derecede arttıran C-CSF/GM-CSF'nin makrofajlar tarafından ekspresyonu endoksinlerle artıp, deksametazon ile azalırken hiperoksiden etkilenmemektedir (44).

Postmortem yapılan çalışmalarda ağır RDS nedeniyle erken dönemde eksitus olan vakaların akciğer dokuları incelendiğinde nötrofil ve makrofaj düzeylerinin çok yüksek olduğu gösterilmiştir (45).

RDS sonrası BPD gelişen vakaların hava yolu sekresyonlarında enflamasyon gelişiminde rolü olan birçok maddenin çalışması yapılmıştır. Anafilatoxin C5a, lökotrien B4, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interlökin (IL)-8, trombosit aktive edici faktör (PAF), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranoik asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (41). Proenflamatuar sitokinlere (TNF-α, IL-6, IL-8) bağlı oluşan immün cevap, BPD oluşumunda öne sürülen mekanizmalardan birisidir. Antienflamatuar sitokin IL-10 akciğer enflamasyonu olan bebeklerde yeterli düzeyde bulunmayabilir (46). Bu faktörler içinde IL-6 ve IL-8 artışının, BPD gelişen bebeklerde hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir (47).

Makrofaj enflamatuar protein 1a (MIP 1-a)'nın erken dönemde hava yolu sekresyonlarında artması, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olabileceği bildirilmiştir (48).

Enflamatuar cevapta rol oynayan nötrofillerin, endotelyal adezyon moleküllerine bağlaması önemlidir ve BPD gelişen bebeklerde hava yolu sekresyonlarında L-Selektin ve ICAM-1, plazmada ise E-selektin ve ICAM-1 artışları gösterilmiştir (49,50).

RDS'li bebeklerde oksijen tedavisi ile birlikte plazma protein sistemleri aktive olur ve koagülasyon, fibrinolizis, kompleman, ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bu olaylar alveolokapiller membranın geçirgenliğini bozar böylece aktive nötrofiller ve trombositler pulmoner vasküler yatağa sekestre olurlar (51).

Hasara uğrayan akciğer dokusuında VEGF salgılanması bozulur, vasküler gelişim inhibe olur (52).

Bronkopulmoner displazideki doku hasarı oluşum mekanizması aşırı TGF-β salgılanması ve proteolitik parçalanmaya bağlanabilir. TGF-β seksüel dismorfizm gösterir ve BPD gelişimini belirleyebilir (53). TGF-β enflamatuar yanıtı sınırlandırır ve doku tamir sürecinde önemli rol oynar. TGF-β ve reseptörlerinin aşırı üretimi sonucu hatalı tamir süreci devam eder ve sonuçta fibrozis gelişir. Yapılan bir çalışmada BPD'li prematüre bebeklerin hava yolu sekresyonlarında artmış TGF-β1 düzeyleri gösterilmiştir (54).

Nötrofillerde bulunan elastazın ortama salınması ile preteolitik yıkım olayı başlar. Proteolitik yıkımla birlikte alveolokapiller membranın bütünlüğü bozulur, geçirgenliği artar ve BAL sıvısında albümin artışı görülür (41). Elastazı inhibe etmek ve alveolokapiller membran bütülüğünü korumak için α1-proteinaz inhibitörü devreye girer (49). Elastaz ve α1-proteinaz inhibitörü arasındaki denge elastaz lehine değişirse pulmoner elastin parçalanır, alveolar septasyon bozulur ve elastin yıkım ürünleri (desmosin) idrarda saptanabilir. α1-proteinaz inhibitörü aktivitesinde azalma oluşan OH- radikallleri nedeniyle olur. Oksidatif stres elastaz aktivitesini arttırmaktadır.

Antenatal faktörler;

Antenatal uygulanan kortikosteroid ve antenatal enfeksiyon/enflamasyon varlığı prematüre bebekte akciğerlerin erken matürasyonuna neden olur ancak alveolarizasyon ve daha sonraki akciğer gelişimi olumsuz etkilenir. Doğumdan sonra RDS tablosu gelişmeyebilir ancak en nihayetinde BPD oluşabilir (5).

Çalışılan klinik ve histolojiik koryoamnionit modelleri ile antenatal enfeksiyon ve enflamasyonun etkileri araştırılmıştır. Histolojik koryoamnionit önemli bir faktördür. Bu enflamasyona yanıt, kord kanında IL-6 artışı ile karşımıza çıkmaktadır. Artan bu sitokin, inflamatuar hücrelerin amniyos sıvısına infiltrasyonuna ve fetusta metalloproteinazların aktive olmasına neden olur. Yapılan bir çalışmada fetustaki yüksek IL-6 düzeyi BPD ve İKK ile ilişkilendirilmiştir (55).

Bir meta-analiz çalışmasında antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaltılmasına rağmen BPD sıklığının aynı oranda azalmadığı bildirilmiştir (56).

Pulmoner ödem ve sıvı yüklenmesi /PDA ;

Sıvı yüklenmesi sonucu akciğer kan akımı ve interstisyel doku sıvısı artar böylece akciğer kompliyansı azalır, hava yolu direnci artar, mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı artar. Pulmoner kan akımı artışı akciğerlerde nötrofil birikmesine ve aktivasyonuna neden olur. Patent duktus arteriyozus (PDA) olmaksızın doğumdan sonraki ilk günlerde aşırı miktarda sıvı yüklemesi yapılan ve yeterli oranda diürezi olmayan RDS'li prematüre bebeklerde BPD riski çok belirgin artmıştır (57).

Patent duktus arteriyozus (PDA) ile beraber nazokomial bir enfeksiyon varsa BPD gelişme riski çok artmıştır (58).

Genetik faktörler;

Genetik bilimi birçok aşamada BPD patolojisinin çözümüne katkıda bulunabilir. Populasyondaki genetik polimorfizmin azalması BPD gelişimindeki risklerin artmasıyla sonuçlanır (5).

Hayvan modellerinde gen ablasyonu ile yapılan deneylerde FBG-10, Bmp-4 ve NKx2.1'in erken dönemde akciğer gelişimi için önemli olduğu gösterimiştir (59).

BPD gelişiminde genetik faktörlerin etkilerini belirlemek için yapılan sürfaktan çalışmları mevcuttur. Konak defans sisteminin doğumsal bir parçası olan sürfaktan protein A'nın, lökositler tarafından RSV'nin opsonizasyonunu ve fagositozunu arttırıcı etkisi vardır. Bazı sürfaktan protein-A alelleri ve genotipleri; süt çocukluğu döneminde akciğer ve üst solunum yollarının viral enfeksiyonları ve RSV bronşiyolitinde daha fazla saptanır (60). Ayrıca sürfaktan protein A mutasyonları, süt çocukluğu döneminde tekrarlayan orta kulak enfeksiyonlarına neden olabilir (61).

Surfaktan protein B'nin fonksiyon kaybına neden olan mutasyon, akciğer dokusunda alveolar proteinozise neden olarak resesif geçişli ölümcül respiratuar

distres sendromuna neden olabilir. Bu durum çocukluk döneminde akciğer transplantasyonuna gidecek kadar hızlı seyredebilir (62).

Surfaktan protein C'nin mutasyonu ise kronik akciğer hastalığı benzeri bir tablo, pulmoner fibrozis yapabilir (63).

Akciğerler ve alveoler dokunun gelişiminde etkili olan faktörlerin; hormonlar ve spesifik reseptörleri, büyüme faktörleri, hücre içi sinyal iletim proteinleri ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin surfaktan sentezi ile etkileşime girmesi, iyon transport mekanizması ile ilgili bozukluklar ve pulmoner vaskuler gelişimi etkileyen faktörler diğer genetik nedenler arasında gösterilebilir (63).

Yapılan çalışmalarda erken gebelik haftasına ve düşük doğum ağırlığına sahip olma oranı ile BPD gelişimi arasında ters bir orantı bulunmaktadır. Ayrıca ağır RDS tablosu geçirenlerde BPD gelişme oranının arttığı bilinmektedir. Beyaz ırk ve erkek cinsiyet, BPD gelişimi için etkili risk faktörlerindendir. Son trimestrde erkek fetusların gelişimi kızlara nazaran androjen etkisine bağlı olarak geri kalır ve buda erkek bebeklerde RDS'nin daha sık görülmesini açıklar(63).

Hücre içi oksidan bileşik olan hidrojen peroksitin, glutatyon peroksidaz ile indirgenmesi reaksiyonuna katılan sülfürlü aminoasitlerin diyet ile ilgili yetmezlik durumlarında BPD gelişiminin artabileceği ortaya konulmuştur (64).

BPD gelişen bebeklerde adrenokortikotropik hormona karşı kortizol cevabının düşük olduğu gösterilmiştir. Düşük doz hidrokortizon ile proflaktik tedavi uygulanan 500-999gr arası doğum ağırlığına sahip bebeklerde mortalite oranı ve BPD sıklığı proflaktik tedavi uygulanmayanlarla benzerdir. Ancak histolojik koriyoamniyonitli bebeklerde bu proflaktik tedavi ile mortalite oranı ve BPD sıklığının azaldığı görülmüştür (65).

2.4. Patoloji ;

BPD patogenezi belirgin akciğer immatüritesi, tedavinin sebep olduğu oksijen ve volu/barotravma hasarı, akciğer hasarına neden olan bir enflamatuar cevap ve herhangi bir derecedeki düzensiz onarımı kapsamaktadır(18). Tedavi amacıyla sürfaktan verilen ve mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde BPD patolojisinde meydana gelen değişiklikleri saptamak amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. Hislop ve ark. çalışmalarında RDS'li 25-33. gebelik haftasında doğmuş mekanik ventilasyon uygulanmış 20 bebekte yaptıkları otopsi çalışmalarında geç dönem bulgusu olarak aşırı şişmiş alveollerin eşlik ettiği yaygın amfizem, alveol sayısının ve internal yüzey alanın azaldığını saptadılar. Mekanik ventilasyon almamış kontrol grubunda ise normal alveol sayısı ve internal yüzey alanı buldular (66). Bu patolojik bulgular eksojen sürfaktanın kullanımına, prenatal steroid kullanımına ve hassas ventilasyon yöntemleri uygulanmasına rağmen günümüzde hala geçerli kabul edilmektedir. Chambers ve ark tamamı 10 gün veya daha uzun süre mekanik ventilasyon almış düşük doğum ağırlıklı 83 preterm bebeğin otopsi çalışmasında andiferansiye küboidal epitel tarafından sınırlandırılan, basit ve düzgün dağılımlı terminal hava boşluklarının oluştuğunu saptadılar. Bu boşluklar hipersellüler fibroz stroma ve yüksek miktardaki subepitelyal fibroz dokulu düzgün kenarlı septalarla bölünmüştü. Duran alveoler oluşum terminal respiratuar ünitede kantitatif olarak gösterilmiştir. Skuamöz metaplazi ve peribronşiyal fibrozis gibi havayolu değişiklikleri önemsiz miktarda olup sadece müsin sekresyonunda hafif bir artışın eşlik ettiği düz kas hipertrofisi olan bronşiyal değişiklikler görülmüştür (67). Van Lierde ve ark BPD'nin iki ana formunu tanımlamışlardır. İlki esas olarak 820-1075 gr ağırlığında, 27-29 gebelik haftasında doğan yenidoğanda görülen bronşiyolitik form; bu form Northway tarafından tanımlanan eski BPD'ye benzer patolojik bulgulara sahiptir. Diğer form ise terminal hava boşluklarının oluşumunun durması ile karakterize interstisyel formdur; terminal hava boşlukları kısmen kalınlaşmış ve fibrozis olmuştur fakat alveollerde gelişim duraklamıştır. Bu formun görüldüğü bebekler 880-1165gr doğum ağırlığında olup 25-29 GH yaşına sahiptir (68). Husain ve ark 1988-1994 yılları arasında yaptıkları otopsi çalışmasında sürfaktan tedavisi uygulanmış ve uygulanmamış BPD'li prematüreleri karşılaştırmışlar, alveoler septal fibrozisin

sürfaktan tedavisi almayan grupta, sürfaktan tedavisi alanlara göre daha ağır şiddette ortaya çıktığını saptamışlardır. Araştırmacılar, sürfaktan tedavisi alan grupta nekrotizan bronşiyolitin gelişmediği ve vakaların çoğunda kapiller yatağın bozulmadığını görmüşler, sürfaktan tedavisi alan yada almayan BPD'li prematüreler, BPD'siz kontrol grubu ile karşılaştırıldığında postnatal sürfaktan tedavisinin asinüs gelişim duraklamasını değiştirmediğini rapor etmişlerdir (69).

Bronkopulmoner displazideki patoloji ana hatlarıyla; belirgin akciğer immatüritesi, oksidatif hasar, volütravma, zedelenmeye neden olan enflamatuar cevap ve herhangi bir derecedeki bozuk akciğer doku onarımı olarak tanımlanabilir. Çalışmalar, prenatal intrauterin enfeksiyonların fetal akciğerler için sonra oluşacak oksi ve volütravmaya zemin hazırlayacağını rapor etmişlerdir (18). Prematür doğumla birlikte akciğerlerde gaz değişiminin başlaması normal alveolar ve distal damarsal oluşumu kesintiye uğratır. Böylece yeni BPD'nin anabileşenlerinden ikisinin oluşumu tetiklenmiş olur. Yeni BPD'nin patolojik bulguları klasik BPD'ye göre daha hafiftir (11). BPD'li hastaların sürfaktan tedavisi alıp almadıkları hesaba katılmaksızın asiner gelişimin durması alveol sayısını ve alveol/arteriyal oranını azaltır. Doğum öncesi ve sonrası alveolar ve vasküler gelişimin birbiri ile yakın ilişkisi saptanmıştır (11,69). Yapılan hayvan deneylerinde preterm babun ve koyunlarda mekanik ventilasyon ve oksijen alveolar ve vasküler gelişimi durdurabilir (5). Coalson ve ark %100 oksijen ile 7 gün mekanik ventilasyon uyguladıkları preterm babunların postnatal 140. gününde alveol sayılarının ileri derecede düştüğünü göstermişlerdir (18). Alveol sayısının azalması ve dismorfik pulmoner mikrovaskülarizasyon, yüzey alanını önemli derecede azaltır (5). Oluşan bu anatomik değişiklikler havayolu örneklerindeki kalıcı yüksek beyaz kan hücreleri ve sitokin seviyeleri ile ilişkilidir. Preterm babunlarda HFOV'un konvansiyonel ventilasyona göre daha iyi gaz değişimi, akciğer mekaniği sağlaması ve proinflamatuar sitokin seviyelerini daha az yükseltmesine rağmen uygulanan bu iki ventilasyon tekniğinde de alveolar bölümlenmenin durduğu rapor edilmiştir (70).

İleri derecede BPD'li bebeklerde pulmoner hipertansiyon ve anormal vasküler gelişim görülür. Kronik hipoksinin neden olduğu pulmoner hipertansiyon incelendiğinde, vaskuler adventisya tabakasındaki fibroblastların, proliferasyon ve migrasyon ile müsküler arterlerin mediya tabakasına göç ettikleri gösterilmiştir. Bu

hipoksiye duyarlı hücreler (fibroblastlar) matriks metalloproteinaz-2'yi açığa çıkarırlar. Diğer taraftan metalloproteinaz inhibitörleri ise bu hücrelerin migrasyonlarını engellerler. Adventisyal fibroblastlar, sentinel hücrelere de dönüşerek pulmoner hipertansiyona katkıda bulunabilirler (5,71).

BPD gelişimine neden olan olası mekanizmalar şekil 4 de kısaca özetlenmiştir, buna göre volu/barotravma, hiperoksi, pulmoner ödem ve sepsis immatur akciğerde hasar meydana getirmekte, proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinler uyarılmakta ve sitokin dengesi bozularak hasar meydana gelmektedir. Takiben akciğerde iyileşme (hasara bağlı rezolusyon) veya onarım olmaktadır. Sitokinlerin oluşmasının ve immatür akciğer dokusunun hasara yanıtının genetik alel farklılığına bağlı olduğu rapor edilmiştir (72).

BPD'nin klinik bulguları ve ortaya çıkış şekli değiştiği için patolojik bulgularıda değişmiştir. Klasik BPD'de saptanan hava yolu hasarı, fibrozis ve akciğerde atelektazik ve amfizematöz alanların bir arada bulunduğu lezyonlar yeni BPD de daha az görülmektedir. Son dönemlerde BPD'li bebeklere yapılan otopsilerde parenkimal fibrozisin daha az görüldüğü buna karşılık bronkoalveolar sistemde genel havalanma artışının varlığına dikkat çekilmektedir (Tablo 2), (18).

Tablo 3: Klasik BPD ve Yeni BPD patolojik bulguları.

Klasik BPD patolojik bulguları	**Yeni BPD patolojik bulguları**
• Aşırı miktarda fibroproliferasyon. • Hava yolu düz kas hiperplazisi. • İleri derecede havayolu epitelyal lezyonları (hiperplazi ve squamoz metaplazi). • Dikkate değer atelektazi ve amfizematöz inflasyon paterni. • Belirgin derecede vasküler hipertansif lezyonlar. • Alveol sayısının ve iç yüzey alanının azalması.	• Değişken derecede interstisyel fibrozis. • Hava yolu düz kas hipertrofi şiddetinde azalma. • Hava yolu epitel lezyonları şiddetinde azalma. • Daha hafif arteriyal ve arteriyolar vasküler lezyonlar. • Alveolar hipoplazi ve asiner kompleksde azalma, azalmış dismorfik kapillerler.

Pulmoner vasküler gelişim akciğerde gaz değişiminin yapılabilmesi için önemlidir. Alveolar epitel ve kapiller endoteli bu gelişim sürecinde birbirini etkileyebilir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan VEGF, endotel hücrelerin büyümesi ve farklılaşmasında etkili olur. Bu nedenle VEGF salınımını bozan herhangi bir akciğer hasarı pulmonar vasküler gelişimi bozabilir. Pulmonar vaskuler gelişim ileri derecede hasara uğrarsa pulmonar hipertansiyon ve sağ ventrikül hipertrofisi gelişebilir. Vasküler gelişime ait patolojiler ve parenkimal patolojiler akciğer dokusunda yeterli gaz değişimi yapılmasına engel olarak klinikte ağır solunum ve dolaşım sistem yetersizliğine neden olur (73).

2.5. Bronkopulmoner displazinin pulmoner fonksiyonlara etkisi;

Bronkopulmoner displazili bebeklerin çoğunda hava iletimi azalır ve hava yolu direnci artar. Bu durum ancak 2 veya 3 yaşlarında normale dönmektedir (74). Bronkopulmoner displazili bebeklerin çoğunda zorlu vital kapasite (FVC)'de önemli derecede azalma gözlenir. Normal term bebekler ve BPD'si olmayan preterm bebeklerle karşılaştırıldığında 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) azalırken rezidüel volüm (RV)/ toplam akciğer kapasitesi (TLC) oranı artar. Bronkopulmoner displazili bebeklerde küçük havayolu anormallikleri ve havayolu aşırı duyarlılığı uzun süre devam ederken, hastalıkta trakeomalazi ve bronkomalazi uzamış endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon sonucu gelişir. Havayolundaki bu sorunlar, hava giriş çıkışını bozarak ''BPD Spell'' olarak tanımlanan akut siyanotik epizotlara neden olur (9,11).

2.6. Nörogelişimsel etkileri;

Çok düşük doğum ağırlıklı BPD'li bebeklerde, BPD'si olmayanlara göre kognitif fonksiyonlar ve dil gelişiminde olduğu gibi kaba motor becerilerde geri kalmaktadır (75).

2.6. BPD'de Tedavi Yaklaşımları;

BPD'li veya BPD riski altındaki yenidoğanlara oksijen desteği başlanmasını gerektirecek oksijen saturasyon düzeyi için bir konsensus yoktur. Oda havası soluyan 30 ila 36. GH'nda sağlıklı preterm yenidoğanların oksijen satürasyonu, hayatın ilk 28 gününde % 93-%100 ve takip eden aylarda %97-%100 olarak bildirilmiştir. Matür yenidoğanlardan elde edilen bu veriler hayatlarının ilk haftasında hala oksijen desteğine ihtiyaç duyan 30. gebelik haftasından önce doğmuş BPD için yüksek risk taşıyan yenidoğanların oranlarını yansıtmamaktadır (17).

Oksijen tedavisi;

Preterm bebeklerde oksijen tedavisi genelde 2 aşamalıdır. Postnatal hayatın erken haftalarında uygulanan oksijen tedavisi ile daha sonraki haftalarda uygulanan oksijen tedavisi farklıdır. German-Austrian ''Society for Neonatology and Pediatric İntensive Care Medicine'' (GNPI), BPD gelişme riski altındaki yenidoğanlara hayatlarının ilk haftasında BPD'yi önlemek veya tedavi etmek için bir hedef oksijen saturasyonu (SpO_2) önermemektedir ve 30. gebelik haftasından küçük prematür yenidoğanların pulseoksimetre kullanılarak ölçülmüş fonksiyonel oksijen satürasyonlarını, hayatlarının ilk iki haftasında %86 ile %93 arasında tutmayı amaçlamıştır (17). Düşük oksijen satürasyonu yüksek risk altındaki yenidoğanları en azından bu dönemde oksijen toksisitesinden koruyabilir. Oksidatif stres sadece ROP gelişimiyle değil BPD gelişimi ile de ilgilidir. %100 oksijenle tedavi edilen yenidoğanlardan elde edilen son bulgular bu hasta gurubunda hayatın erken dönemindeki kısa hiperoksemi periyodunun uzamış oksidatif strese yol açtığını desteklemektedir (17). Başka bir kaynağa göre ise oksijen satürasyonunu akut fazda %88-92 arası değerlerde daha sonraki evrelerde ise %90-95 arasında sürdürmek gerekir, bununla birlikte akut fazda oksijen toksisitesi önlenmeli daha sonraki evrelerde ise pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi önlenmelidir (11). İlk 2 hafta sonrasında uygulanacak oksijen tedavi stratejisinin amacı pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve ani ölüm gibi komplikasyonları olan ağır BPD'nin

önlenmesi, bebeğin solunum fonksiyonunun stabilizasyonu, gelişim ve kilo alımının iyileştirilmesi ve ileri evre ROP'un önlenmesini amaçlamaktadır. German-Austrian ''Society for Neonatology and Pediatric İntensive Care Medicine'' (GNPI)'e göre Almanyada kullanılan BPD tedavi klavuzunda postnatal yaşamın ikinci haftasından sonra hedef oksijen satürasyon aralığı %92-97 arasında olmalıdır. BPD riski olan bebekleri yüksek oksijen satürasyonunda tutmanın uzun ve kısa dönemde yararlı olmadığı çalışmalarla kanıtlanmıştır (17).

Avustralya da yapılan BOOST çalışması; iki farklı hedef oksijen satürasyon aralığının (%91- %94 ve %95- %98) uzun dönem fayda ve zararlarını belirlemek için yapılan ilk çok merkezli çiftkör randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada 30. gebelik haftasından önce doğan ve postmenstrual yaşı 32 haftalık iken oksijen bağımlılığı olan 358 bebek değerlendirilmiştir. Hedeflenen yüksek oksijen saturasyon aralığının bebeklerde, daha iyi büyüme ve gelişmeye düzeltilmiş yaş 12. ayda etkisi olmamıştır. Ek olarak oksijen tedavi süresi, BPD sıklığı ve ev oksijen tedavi oranı saglık hizmetlerinde maliyetlerin artmasına yol açmıştır. 28 gebelik haftasından küçük olgularda %91-94 ve %95-98 oksijen satürasyon grupları arasında ROP evreleri dağılımı yönünden fark bulunmamış buna karşılık yüksek oksijen satürasyonlu grupta ablasyon cerrahisi daha az olguda uygulanmıştır (76).

STOP-ROP çalışması, yüksek oksijen satürasyon seviyelerinin retinopati gelişimi üzerine etkisini direkt olarak değerlendiren tek randomize çalışmadır. Bu çalısmaya en az bir gözünde sınırda ROP'u olan 650 bebek alınmıştır. Satürasyon hedef aralığı %96-99 olan grupta retinopati gelişme oranı, diğer grupla karşılaştırılınca (klasik oksijen tedavisi uygulanan satürasyonu %89-94 arası olan grup) daha düşük bulunmuştur ve artı hastalığı olmayan prematürelerde bu etki daha çok görülmüştür. STOP-ROP araştırmasının geleneksel grubu düzeltilmiş yaşı 3 aylık olan desteklenen grupla karşılaştırıldığında daha az bebek pnömoni veya BPD kötüleşme atakları yaşamıştır, gelişim açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (77). STOP-ROP ve BOOST araştırması, BPD'li bebeklerin büyüme seviyelerine yüksek oksijen satürasyonunun olumlu etkisini doğrulayamamıştır. Her iki çalışmanın sonuçları preterm bebeklerde doğumdan sonra ilk haftalarda oksijen saturasyonunu %90'ın altında tutmayı önermektedir (76,78).

Evde oksijen tedavisi BPD'li bebekleri kronik hipoksemiden korumalı ve pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve açıklanamayan ani ölüm riskini azaltmalıdır. İdeal oksijen aralığı konusu, eve oksijen tedavisi verilen özellikle aktif retinopatili ve immatür retinalı preterm bebeklerle ilgili bir durumdur. American Thoracic Society (ATS) sınırda veya sınıraltı retinopatili çocuklarda oksijen satürasyon aralığını %95-99 olarak önerir, yüksek oksijen satürasyonu retinopati gelişimini arttırmadığı için tartışılmaktadır (77,78). American Thoracic Society (ATS)'e göre yüksek SPO_2 aralığı hedeflemek büyümeyi bozan ve pulmoner arteriyal hipertansiyonu arttıran %90'ın altına düşen tekrarlayan oksijen desatürasyonlarına karşı tampon bölge oluşturur (78). German-Austrian ''Society for Neonatology and Pediatric İntensive Care Medicine'' (GNPI) klavuzuna göre oksijen desteğiyle taburcu edilen BPD'li tüm bebeklerde, oksijen satürasyonu %92'den yüksek tutulmalıdır (17). Almanya da sadece 12 hastanede yılda 3'den fazla evde oksijen reçetesi verilmiştir, 93 hastane, yılda eve oksijen reçetesi verilen 1-3 bebek taburcu etmiş, 73 hastanede yılda 1'den az eve oksijen reçete etmiştir. 106 (%30) yenidoğan uzmanı genellikle eve oksijenle taburcu etmemiştir. 178 hastanenin %86'sı bebekleri oksijenle taburcu etme kararını uzun dönemdeki SPO_2 kayıtlarına göre belirlemişlerdir. Geniş SPO_2 aralığı (%80-%94) altında oksijen tedavisi reçete edilip tedavi esnasında SPO_2 %86-100 değerlerinde tutulması amaçlanmıştır. Araştırmalar Almanya'daki BPD'li bebeklere evde oksijen tedavisinin daha seyrek reçete edildiğini ortaya çıkarmıştır ve kronik oksijen desteğine bağımlı bebeklerde oksijen satürasyon seviyesi hakkında fikir birliği yoktur (17).

BPD'li bebeklerde oksijen bağımlılığı eve taburculuk için engel değildir. GNPI'e göre taburculuk için herhangi bir sorunu kalmayan bebekler eğer uzun süreli pulseoksimetre kayıtlarına göre oksijen satürasyonunu %92'nin üzerinde tutamıyor ve oksijen desteği almadığında sık olarak desatüre oluyorsa eve oksijen desteği ile taburcu edilebilirler (17).

Evde bakım;

Prematüre bebeklerin aileleri hastanede günlük bakıma katılmaları konusunda desteklenmelidir. Bu yaklaşım aileye olumlu etki yaparken bebeğe güvenli bir bakım sağlar. Aileye ve diğer hastabakıcılara prematürelere özel ihtiyaç ve hastalıkları konusunda eğitim planlanmalıdır. Her bebek için en az iki kişi eğitim almalıdır. Yenidoğan uzmanı taburculuk öncesi basit resüstasyon teknikleri ile aileyi tanıştırmalı eğer ihtiyaç duyulursa bunlar tekrarlanmalıdır.

Ev oksijen ekipmanları pediyatrik solunum yolu hastalıkları destek tedavileri konusunda tecrübeli ve teknik problemler için 24 saat destek sağlayabilen bayilerden sağlanmalıdır. Genelde likid oksijen tüpleri kullanılır ve küçük, kolay taşınabilir ve doldurulabilir olmalıdır. Oksijen desteği düşük akım sayaçlı ikili nazal kanül ile yapılmalıdır. Monitörizasyon için pulsoksimetre de reçete edilmeli, teknik ekipmanların kullanıma başlanmasında bayiler ailelere bilgi vermelidir. Taburculuktan önce hastaneye getirilip çeşitli fonksiyonları test edilmeli ve aileler eskiyen ekipmanlarını denetim altında değiştirmelidir.

Evde oksijen tedavisi alan bebeklerin aileleri herhangi bir zamanda bebeklerinin sağlığı konusunda şüpheye düştüklerinde hastanelerini bilgilendirmeleri için desteklenmelidir. Bebeğin hastalığının ağırlığı ve ailenin daha fazla desteğe ihtiyacının olduğu durumlarda özellikle başlangıç döneminde pediyatri ev bebek hemşire servisinden faydalanılabilinir.

Prematüre bebeklerin takipleri tıbbi ekip tarafından (pediyatrik kardiyolog, radyolog ve oftalmolog) yapılmalıdır. Nörogelişimsel takip ise hastaneye bağlı ayrı merkezde yapılmalıdır. Takip programı olmalı ve muayene için günler belirlenmelidir. Bebekler genelde taburculuk sonrası ilk kez 4-8 hafta sonra gürülür.

Eve oksijen tedavisi verilen bebek oksijen satürasyonunu %92'nin üzerinde tutabiliyorsa aile gün içinde yavaş yavaş oksijenden kesme için desteklenmelidir. Oksijen tedavisi kesilmeden önce hastanede bir gece boyunca oksijen desteği verilmeksizin pulsoksimetre ile monitörizasyon aileye önerilebilir. Ev oksijen tedavisi kesildikten sonra bebeğin oksijen satürasyonu en az 4 hafta daha takip edilmelidir (17).

Ventilasyon stratejisi;

Solunum yetersizliği olan prematürelerde endotrakeal tüple ventilasyon süresi en aza indirilmeye çalışılmalı ve sürfaktan erken uygulanmalıdır(79). Ventilatördeki hastanın izleminde inspiryum zamanı kısa tutulurken (0.24-0.4 saniye) solunum sayısı dakikada 40-60 arası, PIP değeri 14-20 cmH2O, PEEP ise 4-6 cmH2O, tidal volum düşük tutulup 3-6ml/kg düzeylerinde olmalıdır (80). Ventilatördeki hastanın hedeflenen kan gazı değerleri pH 7.25-7.35 arası PaO2 40-60mmHg ve PaCO2 45-55 mmHg aralığındadır. Geç dönemde ventilasyon stratejisi kan gazı değerlerine göre ayarlanır. İstenen kan gazı değerleri ise pH 7.25-7.35 arası, PaO2 50-70 mmHg, PaCO2 50-65 mmHg şeklindedir. Ancak uygulanan ventilasyon başarısız olursa HFV'na geçilebilir (11).

Erken ekstübasyon ve nasal CPAP son yıllarda volu/barotravma ve oksidatif hasardan korumak için en çok önerilen solunum desteği yöntemleridir (11).

Metilksantinler;

Merkezi respiratuar uyarıcı etkili ilaçlardır. Diafragmanın kasılmasını kuvvetlendirir. Aynı zamanda zayıf bronkodilatatör ve diüretik etkileri de vardır. Başarılı ekstübasyon oranını arttırır, BPD'yi azaltır (81).

A vitamini;

Akciğer iyileşmesine katkı sağlar, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı azaltır ve alveol sayısını arttırır. Prematürelerde özellikle ELBW bebeklerde plazma ve dokuların A vitamini düzeyi düşüktür ve A vitamini yetmezliği bu prematürelerde BPD gelişimine yatkınlık oluşturabilir (82,83). A vitamini desteği verilen prematürelerde yapılan bir meta-analizde BPD yi %17 azalttığı gösterilmiştir (84). Tyson ve ark. ları çalışmalarında, A vitaminin haftada 3 kez 5000 IU doz 4 hafta süreyle intramusküler uygulanmasının, düşük doz A vitamini uygulanarak yapılan eski çalışmalardan daha faydalı etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur.

Bronkopulmoner displazisi olmayan ve A vitamini uygulanan her 14-15 bebekten ek olarak 1 tanesinin daha hayatta kaldığı saptanmıştır (34).

Steroidler;

Postnatal steroidler 1990'ların erken dönemlerinde BPD sıklığını azalttığı ve ekstübasyonu kolaylaştırdığı için yaygın olarak kullanılmaktaydı ve 1990'ların ortalarında yayınlanan çalışmalarda VLBW prematürelerin en az yarısında postnatal steroid kullanılmıştır (85). Doyle ve ark çalışmalarında postnatal steroid tedavisinin BPD riski taşıyan hastaların %50'sinde faydalı olduğunu gösterdiler (86). Postnatal steroid kullanımı ile ilişkili kısa dönem ve uzun dönem komplikasyonlar; hiperglisemi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, artmış enfeksiyon ve intestinal perforasyon riski, adrenal bezde baskılanma, gelişme geriliği ve daha önemli olarak geç dönemde nörogelişimsel bozukluklar rapor edildi (87,88). Kısa dönem ve uzun dönem (özellikle nörogelişimsel sürece) olumsuz yan etkilerinin yüksek oranda görülmesi nedeniyle American Academy of Pediatrics ve Canadian Paediatric Society 2002 yılında bir durum değerlendirmesi yaparak postnatal kortikosteroid kullanımını sınırlandırmayı önerdi, ayrıca çok merkezli bir çalışma başlattı. Bu çalışma 2002 yılı öncesi ve sonrası dönemde postnatal kortikosteroid kullanım sıklığını ve mortalite ve morbiditeye etkilerini ortaya koydu. Çalışma VLBW prematürelerde (501-1500 gr) yapıldı ve 3 dönemi (2001-2002-2003 yıllarını) kapsamaktaydı. Bu çalışma süresince postnatal steroid kullanımında azalma olduğu görülmesine rağmen 2004 yılında %8 oranında kullanılmıştı (89). Postnatal steroid kullanımında görülen bu düşüşün sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber, 1999 yılında Halliday ve Ehrenkranz tarafından açıklanan Cochrane meta-analiz sonuçlarının neden olabileceği düşünülmektedir (89,90). Yine Yeh ve ark nın, O'Shea ve ark nın ve Shinwell ve ark nın yaptıkları çalışmalar da etkili olmuştur (87,91,92). 2006 da yayınlanan bir çalışma ile hiçbir verinin postnatal steroid kullanım zamanını, dozunu ve tedavi süresini belirlemede güvenilirliğinin olmadığı ortaya konulmuştur(89). Halliday ve ark nın 2009 yılında yayınladıkları iki derlemede postnatal steroid uygulamasının zamanlaması, süresi ve tedavi dozu konusunda hala fikir birliğine varılamadığı gösterilmektedir (93,94). Erken dönem (

postnatal 7. gün ve öncesi) postnatal steroid kullanımı ile ilgili meta-analizde; steroid dozu çok değişken olup genel olarak 0.5-0.1 mg/kg/gün olup kullanım süresi 7-10 gün kadardır, mortaliteyi düşürücü etkisi ortaya konulamamıştır, ancak entübasyondan daha erken ayrılmayı ve postnatal 28. günde BPD sıklığını ve oksijen gerekliliğini azalttığı, uzun dönem de nörolojik gelişimde bozulma ve serebral palsiye neden olduğu saptanmıştır (93). Geç dönem postnatal steroid kullanımı (8. gün ve sonrası) ile ilgili meta-analizde; steroid dozu 0.5-0.1 mg/kg/gün olup kullanım süresi 3 gün den 6 haftaya kadardır, postnatal 28. günde mortaliteyi azalttığı ancak geç dönem mortalitede önemli bir etkisi olmadığı buna karşılık postnatal 28. günde veya postmenstrual 36. haftada BPD sıklığını azalttığı rapor edildi (94). Çalışmada geç dönem serebral palsi sıklığı araştırılmamış ancak anormal nörolojik muayene bulgularının arttığı gözlenmiştir (94).

Steroidler, akciğerdeki enflamasyonu azaltır, sitoplazmik reseptörler vasıtası ile doğrudan DNA'ya bağlanır, genlerin transkripsiyonunda değişiklik yaparlar. Birçok proinflamatuvar proteini azaltırken antinflamatuvar proteinlerin ekspresyounu arttırır. Bu hastalarda proinflamatuvar etki 7-10 gün içinde maksimal düzeydedir ve belirgin etkileride bu dönemde olur. Erken ve orta dönemde (7-14 gün) ve geç dönemde (3 hafta üzeri) bebeğin ventilasyondan ayrılmasına destek olur (90). Birçok merkez kısıtlı olarak kullanır, Almanyada 1000 gr altında %26, VON ise %23 olarak rapor etmişlerdir (17,14). Biz Neonatoloji ünitemizde 3. haftadan sonra ve 0.2 mg/kg/gün dozda başlayıp üçer gün süreyle yarı doza inerek toplam dokuz gün süreli tedavi uygulamaktayız.

Bronkopulmoner displazinin tedavisi ve önlenmesinde erken inhaler steroid kullanımının sistemik steroid kullanımına üstünlüğü ile ilgili fazla çalışma yoktur. İnhaler kortikosteroidlerin BPD tanılı hastalara etkisi değişken olup kişiye özeldir. Bu yüzden BPD'de rutin kullanımı önerilmemektedir. Bronkopulmoner displazili ventile bebeklerde plaseboya göre ekstübasyon oranlarını düzelttiği bazı çalışmalarda belirtilmektedir (17). Orta yada ağır BPD'de inhaler steroid kullanımının net olarak klinik yararı gösterilememiştir (11). Ancak German-Austrian ''Society for Neonatology and Pediatric İntensive Care Medicine''(GNPI) inhaler kortikosteroidleri ağır BPD'li hastalarda hastalığın kötüye gittiği obstrüksiyon durumlarında kullanmayı önermektedir (17). Hastalar katarakt, büyüme geriliği, kan

basıncı yüksekliği ve oral kandidiazis gibi yan etkiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir (17).

Diüretikler;

Bronkopulmoner displazili prematürelerde artan mikrovasküler permeabiliteyi takiben gelişen pulmoner ödem nedeniyle erken evrede diüretik kullanımı gerekebilir. Furosemidin BPD'li bebeklerde akciğer mekaniği ve gaz değişimini düzelttiği gösterilmiştir. Postnatal 3 haftalıktan küçük bebeklerde loop diüretiklerinin kullanılması BPD gelişimine yatkınlık oluşturur ve akciğer kompliansı, direnci ve oksijenasyonu üzerine olumsuz etkileri nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Tek başına veya spironolakton ile kombine akut ve kronik distal tüp diüretiği kullanımı BPD'li bebeklerde akciğer mekaniğini düzeltir ve furosemid ihtiyacını azaltır. Diüertik ilaçların yararlı etkileri sadece artan diürezle açıklanamaz, pulmoner vasküler tonus ve iyon-su transportu üzerinden direkt etkileri de vardır. Sistemik diüretiklerin mortalite, mekanik ventilasyon süresi, oksijen tedavisi ve hastanede yatan BPD'li bebekler üzerine yararlı etkilerini destekleyecek bulgular çok azdır. Bu bulgulara dayanılarak rutin kullanımı önerilmemektedir. İnhaler furosemid kullanımı BPD'li bebeklerde akciğer fonksiyonlarında geçici bir süre düzelme sağlayabilir ancak son bulgular bu tedavi şeklini desteklememektedir (17).

β-Agonistler;

İnhaler β-agonistler yalnız kullanılabileceği gibi antikolinerjiklerle kombine edilerek kullanılabilir. Akut akciğer fonksiyon bozukluğu gelişen ventilatör bağımlısı olmayan BPD'li bebekler ve ventilasyon desteği alan bebeklere uygulanabilir. Tedaviye verilen yanıtlar değişkendir. Uzun dönem bronkodilatatör etkilerinin BPD'nin tedavisinde ve korumasında faydalı olup olmadığına dair yeterli veri yoktur. Bu yüzden rutin uygulamada inhaler veya sistemik bronkodilatatörlerin yeri yoktur. Ancak ağır obstruktif hastalığa doğru bir gidiş varsa kullanılabilir (17).

β-agonistler havayolu direncini azaltarak bronkodilatasyon yapar, dinamik kompliyansı arttırır, hipoksik bronkokonstrüksiyonu rahatlatır. En sık nebulize albuterol kullanılır. Bronkomalazili ve trakeomalazili bebeklerde yararı yoktur (95).

Antikolinerjikler;

Ünitemizde tercih edilen bir farmakolojik ajan olmamasına rağmen literatürde; bronkodilatasyon yaptığı ve bronkospazmlı bebeklerde β-agonistlerle kombine edilerek kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (11).

Beslenme;

Yeterli beslenme bebekte somatik büyüme ve akciğer gelişimini olumlu etkiler. İdeal ağırlık artışı günde 15-20 gr olmalıdır (96).

A vitamini epitelyal hücrelerin farklılaşması ve büyümesi için esansiyel bir vitamindir. A vitamini yetmezliğinde havayolu esnekliğinin kaybı, akciğer hasarlanmasında artma, silya kaybı, trakeobronşiyal epitelin normal su dengesinde bozulma, akciğerlerde sekresyonların temizlenmesinde bozulma görülür. BPD gelişme riski olan bebeklerde plazma retinol seviyesi düşük saptanmıştır ve uzun dönem solunum sistemi morbiditesi ile ilişkisi bulunmuştur (97). Preterm bebeklerde doğumda retinol bağlayıcı protein seviyesi düşüktür. NICHD'nin çok merkezli çalışmasında ELBW'li bebeklerde A vitamini ile tedavi edilen grupta BPD sıklığı ve ölüm oranının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (34). Farklı doz rejimlerini karşılaştıran bir çalışmada riskli prematüre bebeklere, standart doz olarak A vitaminin haftada 3 kez 4 hafta boyunca İM 5000 IU uygulanması önerilmiştir (98). Başka bir çalışmada ise oral verilen 5000 IU A vitamininin aynı etkiyi yapmadığı saptanmıştır (99). Metaanaliz çalışmasında yüksek doz A vitaminin BPD sıkılığı ve ölüm oranı üzerinde belirgin etkisinin olduğu gösterilmiştir (100).

İnositol doğal besinsel fosfolipilerin içinde bulunan ve sinyal iletiminde rol alan hücresel bir ajandır, ayrıca metabolik düzenlemede ve büyümede rol oynar. Endoteliyal hücre büyümesini, glukokortikoid ilişkili akciğer epitel hücre farklılaşmasını arttırır ve antioksidan benzeri etkileri vardır. Sürfaktan sentezinde önemli bir role sahiptir. Bir meta-analizde inositol ile desteklenen bebeklerde BPD veya mortalitede istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir (101). İnositol ile

tedavi edilen bebeklerin daha düşük havayolu basıncına ve oksijene ihtiyacı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca inositolün prematüre retinopatisi ve grade 3-4 İKK gibi komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (102).

E vitamini hücre membranını oksidatif hasardan koruyan bir antioksidandır. Eksikliğinde akciğer dokusunda oksijen toksisitesinin etkileri ağırlaşır. RDS'li bebeklerde E vitamininin prematür akciğer dokusunu koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir(34). Son çalışmalar kord kanı ve yaşamın 3. gününde ölçülen düşük plazma E vitamini ve selenyum eksikliği ile BPD arasında güçlü bir korelasyon varlığını göstermişitir(103).

Preterm bebeklerin antioksidan defans sistemleri yetersizdir ve doğumdan sonra plazma C vitamini konsantrasyonunun düşüklüğü gösterilmiştir. C vitamini antioksidan bir madde olmasına rağmen özellikle serbest demir ile birlikte akciğerlerde oksidatif stresi arttırarak ters etkide yapabilir (27).

Selenyum, glutatyon peroksidazın bir bileşenidir ve peroksit formasyonunu önlemede E vitamini ile sinerjistik etkilidir. Ayrıca selenyum eksikliği E vitamininin hızlı metabolize olmasına neden olur. Bir meta-analizde selenyum ile desteklenen pretermlerde 28. gündeki oksijen bağımlılığı ve oksijen desteği gereken toplam gün sayısını azaltıcı etkisi gösterilememiştir. Sadece geç sepsis sıklığını azalttığı gösterilmiştir (104).

Glutamin, plazma ve anne sütünde yüksek oranda bulunur ve hızlı hücre bölünmesinde rol oynar. Glutamin desteği hem oksijen hemde yüksek glutatyonun neden olduğu hücre hasarını azaltabilir. Özellikle yüksek oksijen seviyelerinde hücre proliferasyonunda koruyucudur. Buna karşılık son dönemde yapılan bir çalışmada parenteral glutamin desteğinin ELBW prematüre bebeklerde mortalite, geç sepsis ve BPD sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (105).

N-asetilsistein, sisteinin önmaddesidir ve serbest radikal toplayıcısıdır. 6 gün boyunca N-asetilsistein uygulanan EBLW preterm bebeklerde mortalite ve BPD sıklığında azalma olmadığı gösterilmiştir (33).

Bakır, çinko ve manganez gibi eser elementler akciğerlerin antioksidan savunmasını arttırırlar. Cu-Zn SOD ve Mn SOD gibi antioksidan enzimlerin sentezinde rol oynayabilirler. Çok merkezli bir çalışmada intratrakeal olarak uygulanan insan rekombinant Cu-Zn SOD'ın BPD sıklığını değiştirmediği fakat

akciğer iyileşmesine katkı sağlayarak hastanede kalış süresini kısalttığı için acil durumlarda ve alt solunum yolu obstruktif hastalıklarında 1 yaşa kadar kullanımı önerilmiştir (106).

Bronkopulmoner displazili prematürelerde akciğerlerde ödem gelişmesine neden olabileceği için sıvı kısıtlaması gerekliliği vardır. Yaşamın ilk günlerinde fazla sıvı alımının BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (58). Gecikmiş sodyum desteği pretermlerde uzun süreli oksijen gerekliliği riskini azaltır. Fazla sodyum uygulaması ekstrasellüler boşlukta sıvı birikimine neden olur (107). Alınan sıvı volümü duktus arteriyozusun devamına katkıda bulunabilir. 150-190 ml/kg/gün' den yüksek volümde sıvılar verilmesi akciğer ödemi ve PDA' ya sekonder konjestif kalp yetmezliği gelişmesine neden olur (108). Son dönemde yapılan bir meta-analizde prematüre bebeklerde kısıtlı volümde sıvı uygulamasının mortaliteyi azalttığı ayrıca BPD riskini azaltıcı yönde etkisinin olduğu gösterilmiştir (109). National Institute Of Child Health and Human Development (NICHD) verilerine dayalı olarak yapılan bir analizde yüksek volümde sıvı uygulaması ve hayatın ilk 10 günündeki düşük ağırlık kaybı ile BPD arasında yüksek korelasyon gösterilmiştir (110). Lipidlerin erken uygulanması BPD'yi kötüleştirebilir. İlk 12 saatte lipid uygulamasının 600 – 800gr arası bebeklerde solunum iyileştirmediği ve ölüm oranını arttırdığı gösterilmiştir (111). BPD gelişen bebeklerin kalori ihtiyacı aynı yaştaki sağlıklı bebeklere göre % 20 - % 40 daha fazladır (112).

İmmunizasyon;

Respiratuar sinsisyal virüs (RSV) enfeksiyonu özellikle 1 yaş altı çocukları etkilemektedir ve salgınları Kasım ve Nisan aylarında artarak, mevsimsel özellik göstermektedir. Bir yaş altı çocukların yaklaşık olarak yarısı RSV ile enfekte olur ve kalıcı bağışıklık oluşturmaması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar sıkça görülür (113). Prematüreler ve BPD'li bebekler RSV nedeniyle ciddi morbidite ve yüksek mortalite riski altındadır (114-115). Anneden geçen antikorlar nedeniyle ilk iki ay içinde enfeksiyon nadirdir ancak bu aydan sonra 3. ve 4. ayda enfeksiyon sıklaşır (116). Respiratuar sinsisyal virüse karşı özgün bir tedavi yoktur, şiddetli enfeksiyonun kontrol altına alması için poliklonal-RSV-intravenöz immunglobulin (RSV-IVIg [Respi-Gam]) ve monoklonal antikorlar (palivizumab) kullanılmaktadır.

Yüksek maliyeti nedeniyle proflaktik antikor tedavisi sadece riskli hastalara uygulanmalıdır (116,117). RSV'ye konak yanıtı özellikle 1 yaş altında geçicidir ve tam değildir, bu bebekler tekrarlayan enfeksiyonlara da çok duyarlıdırlar (118).

Bronkopulmoner displazili bebeklere özellikle RSV ve influenzaya karşı profilaksi uygulanması, morbidite ve rehospitalizasyon sıklığını azaltır (11). Meissner ve ark. larının çalışmalarında palivizumab proflaksisi ile RSV infeksiyonuna bağlı hastaneye yatışta, hastanede yatış süresinde ve tedavide oksijen desteği gereksiniminde belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir (119). Özellikle orta ve ağır BPD'li bebekler RSV infeksiyonuna karşı proflaksi altına alınmalı, bu karar bebeğin risk durumu ve bölgesel RSV epidemiyolojisi eksiksiz değerlendirilerek alınmalıdır. Bu pahalı tedavi uygulamasının RSV ilişkili mortaliteyi azalttığı veya RSV infeksiyonuna karşı koruyuculuğu gösterilmiş olmasada kullanımının kısıtlanmasını haklı çıkarmaz (17).

Bronkopulmoner displazili bebeklere RSV mevsiminde yüksek titrede RSV-IVIg veya anti-RSV nötralizan antikoru (palivizumab, synagis) verilmekte olup bu antikorlar bebeği RSV infeksiyonundan korumaktadır. Anti–RSV nötralizan poliklonal antikorun 25–30 μg/ml ve üzerindeki serum konsantrasyonu koruyucudur (118).

Amerikan Pediyatri Akademisi bebeklerde RSV enfeksiyonunu önlemek için Palivizumab proflaksisi kriterlerini belirledi, ilk dozun Kasım ayında yapılması ve takiben 4 ay süre ile ayda 1 kez 15mg/kg uygulanmasını önerdi (120).

1- 24 aylıktan küçük ve BPD'li olan bebekler. (RSV sezonundan 6 ay önce başlanmalı.)
2- 29 gebelik haftasından önce doğan ve RSV mevsimi başladığında ilk 12 ayı içinde olan bebekler.
3- 29-32 gebelik haftasında doğanlar ve RSV mevsimi başladığında ilk 6 ayında olan bebeklerde hastane yatışılarını azaltır.
4- 32-35 gebelik haftasında doğan ve RSV mevsimi başladığında ilk 6 ayında olan ve yuvaya giden veya okul çağında kardeş olması, çevresel hava kirliliği varlığı, solunum yollarında doğumsal

malformasyon varlığı, konjenital kalp hastalığı ve ciddi nöromüsküler hastalık gibi en az 2 risk faktörü varlığında uygulama önerilmektedir (120).

Ülkemizde prematürelere RSV proflaksisi Sağlık Bakanlığı Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)'nin 25.05.2007 tarihinde Resmi Gazetede de yayınlanan 12.7.20. sayılı Palivizumab kullanım ilkeleri maddesinde belirtilmiştir, buna göre;

1- Oniki aylıktan küçük ve tıbbi destek alan (oksijen beraberinde diüretik, steroid ve bronkodilatatör kullanılan) ve bronkopulmoner displazisi olanlarda.
2- Bronkopulmoner displazisi olmaksızın prematüre doğan ve yoğun bakımda respiratuar tedavisi (solunum desteği) almış olan bebeklerde.

proflaktik olarak Ekim-Mart ayları arasında, ayda bir kez ve en fazla 2 yaşına kadar mevsim başlangıcında kullanılmalıdır.

Eğer bebek orta ve ağır BPD'li ise influenza aşısı postnatal 6. ayda yapılmalıdır. Prematüre ve BPD'li bebeklere hastalıktan korumak için 6 aylıktan sonra sonbahar mevsiminde başlanarak her yıl aşı yapılmalıdır, hatta bu yaştan önce hastalığın bulaşmasını önlemek için bakımlarından sorumlu ebeveynleri ve sağlık personeli aşılanmalıdır (17).

Aşılamala düşük doğum ağırlıklı prematürelerde düzeltilmiş gebelik yaşına göre değil, kronolojik yaşa göre yapılmalıdır ve prematüreler için aşı dozları azaltılmamalıdır. Bir bebek iki aylık olduğunda hala hastanede yatmakta ise, difteri ve tetanoz toksoidleri ve aselüler boğmaca (DTPa), Haemophilus influenza Tip b (Hib) konjugatı ve inaktif poliovirus aşısı (IPV), yapılmamışsa Hepatit B aşıları yapılmalıdır (17).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın aşı takvimine göre prematüreler 2500-3000gr ve 2 ayını doldurduğunda aşı takvimi term bebeklerde uygulandığı gibi uygulanmaktadır. 2009 yılında konjuge pnömokok aşısı da programa alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Ünitesinde Ocak 2006 – Aralık 2008 tarihleri arasında doğan 1500gr ve altı doğum ağırlığına sahip prematürelerin BPD sıklığını araştırmak için yapıldı.

Bu tarihler arasında yenidoğan yoğun bakım III. düzey ve prematüre II. düzey servislerinde yatan VLBW ve EVLBW olgular BPD gelişen ve gelişmeyen gruplar olarak incelendi. Hastalığın oluşumundaki risk faktörleri sorgulandı. Olguların toplam ve BPD'ye bağlı mortalitesi, BPD'nin diğer prematüre morbiditelerine etkisi araştırıldı. Hastalara ait bilgiler ünitemiz veri tabanı kullanılarak ve hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edildi.

Doğum bilgileri; doğum tarihi, doğum şekli (normal vaginal yol ile doğum ve sezaryen ile doğum), doğum ağırlığı, cinsiyeti, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, tekil/çoğul doğum bilgisi kaydedildi.

BPD gelişmesi açısından önemli bulunan prenatal risk faktörleri (anneye uygulanan antenatal steroid, koryoamnionit, erken membran rüptürü varlığı ve intrauterin gelişme geriliği varlığı) belirlenerek kaydedildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak tedavi uygulanan hastaların entübasyon ve reentübasyon sayıları, aldıkları sürfaktan tedavilerinin sayısı, RDS varlığı, mekanik ventilasyonda kalma süreleri ve uygulanan % 30 konsantrasyondan daha yüksek oksijen tedavi süreleri kaydedildi.

II. Düzey prematüre birimine yatırılarak tedavi uygulanan bebeklerin izlemleri esnasında gelişen erken-geç neonatal sepsis, NEK ve pnömoni gibi

enfeksiyon hastalıklarının varlığı kaydedildi. Toplam yatış süresine BPD'nin etkisini belirlemek amacıyla BPD gelişen ve BPD gelişmeyen prematürelerin toplam hastanede yatış süreleri hesaplanarak kaydedildi.

Prematüre bebeklerde sık görülen geç apne araştırıldı ve tedavisi için kullandığımız metilksantin türevi ilaçlar belirlenerek kaydedildi. İzlem altındaki prematürelerin fizik muayenede üfürümünün duyulması halinde ekokardiografi yapılarak PDA'sı ve/veya konjenital kalp hastalıkları sorgulandı, bulguları kaydedildi.

Önemli bir prematüre morbiditesi olan İKK'ya BPD'nin etkisi değerlendirdi. İKK'nın varlığı ve derecesi hastanemiz Çocuk Nörolojisi tarafından klinik ve kraniyal ultrason muayenesi ile değerlendirildi.

BPD'li bebeklerimizi oksijen bağımlılığından kurtarmak için 1 mg/kg/doz dan gün aşırı 3 doz uygulanan furosemid tedavi protokolleri belirlenerek kaydedildi.

Sistemik steroid tedavi ve inhaler steroid tedavi alanlar ayrı ayrı belirlenerek çalışma formuna kaydedildi. Neonatoloji ünitemizde geç dönem postnatal steroid tedavi protokolü uygulanmaktadır. Sistemik steroid tedavi postnatal 3. haftadan sonra deksametazon İV olarak 3'er günlük periyodlar halinde 0.2mg/kg/gün dan başlayıp, 0.1mg/kg/gün ve 0.05mg/kg/gün olacak şekilde 9 gün süreyle verilmektedir.

Ünitemizde obstrüktif semptomları sistemik steroid sonrası devam eden ve şiddetli hipoksik atakları olan BPD'li prematürelere inhaler steroid (budesonid) tedavisi 0.25 mg/gün 2 doz ve/veya β-agonistler 0.15 mg/kg/doz ve günde 4- 6 doz olacak şekilde tedavi verildi. İnhaler tedavi verilenler çalışma formuna kaydedildi.

BPD'li hastalarımızın taburculuğunda evde inhaler β-agonist ve steroid tedavi için temin edilen nebülizatör cihazı varlığı çalışma formuna kaydedildi.

Taburculuk aşamasında oksijen bağımlılığı devam eden prematürelere ev tipi oksijen tüpü verilenler kaydedildi. Bu bebekler taburculuk öncesi oksijen satürasyonu %85-95, kapiller kan gazında P_aCO_2 50-60 mmHg ve altında olan, enfeksiyon ve hipoksik atakları olmayan, büyüyen, ev bakımına ve inhaler tedaviye adapte olmuş, genel iyilik hali stabil prematürelerdir. Oksijen ve/veya inhaler tedavi verilenler çalışma formuna kaydedildi.

Bronkopulmoner displazi tanımı ''yeni BPD'' tanımlamasına göre yapıldı ve hafif, orta ve ağır BPD'li olgularımız belirlenerek çalışma formuna kaydedildi (10).

İstatistiksel hesaplamalarda ‘’Statistical Program in Social Sciences Version 16.0’’ bilgisayar paket programı kullanıldı. Parametrik dağılımlı değişkenler Student-t testi ile, parametrik olmayan değişkenler için Mann-Whitney testi kullanıldı. Oransal hesaplamalar için chi-kare testi kullanıldı, anlamlılık düzeyi Fisher’s exact testi ile belirlendi, p değerinin < 0.05 olması istatitiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastanemiz de Ocak 2006 ve Aralık 2008 yılları arasında 1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip, yenidoğan yoğun bakım ve 2. düzey neonatoloji ünitesinde yatırılarak tedavi uygulanan 872 hastanın istatistiksel özellikleri belirlendi.1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip hasta grubumuzu yıllara göre değerlendirdiğimizde 2006 yılında toplam 316 hasta yatırıldı ve 78 olgu kaybedildi, mortalite %24.7, 2007 yılında toplam 294 hasta yatırıldı ve 66 olgu kaybedildi, mortalite %22.4 , 2008 yılında ise toplam 262 hasta yatırıldı ve 38 olgu kaybedildi, mortalite %14.5 olarak bulundu (Tablo 4.).

Tablo 4; Yıllara göre 1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip hasta sayımız ve mortalite yüzdeleri.

Yıllara Göre ≤ 1500 gr Prematüre Mortalitesi			
Yıllar	**Toplam (n)**	**Exitus (n)**	**Mortalite (%)**
2006	316	78	24,6
2007	294	66	22,4
2008	262	38	14,5
Toplam	872	182	20,8

Hastalarımızı doğum ağırlığına göre gruplandırdığımızda 750 gr ve altı 60 hastamız oldu (%6.9), bu hasta grubumuzda 41 vaka eksitus oldu, ≤750 gr mortalite

%68.3 bulundu. 751-1000 gr arası doğum ağırlığına sahip 196 hastamız vardı (%22.4), bu grupta 76 vaka kaybedildi, mortalite %38.7 bulundu. 1001-1250 gr arası doğum ağırlığına sahip 250 (%28.7) prematürenin 40'ı kaybedildi, mortalite %16, 1251-1500 gr arası doğum ağırlığına sahip 366 bebeğin (%41.9) 25'i kaybedildi, mortalite %6.8 bulundu (Tablo 5.).

Tablo 5; 1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip hastalarımızın doğum ağırlığına göre dağılımı.

Doğum Ağırlığına göre Prematürelerin Dağılımı ve Mortalite Oranları				
Doğum ağırlığı	**Olgu**		**Mortalite**	
	(n)	**(%)**	**(n)**	**(%)**
≤ 750	60	6,9	41	68,3
751-1000	196	22,4	76	38,7
1001-1250	250	28,7	40	16,0
1251-1500	366	42,0	25	6,8
Toplam	**872**	**100,0**	**182**	**20,8**

Hastalarımızı gebelik haftalarına göre değerlendirdiğimizde 1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip hasta grubumuzda 26. gebelik haftası ve daha düşük gebelik haftası

nda doğan 101 hastamız oldu (%11.5'i) ve bu hasta grubumuzda 52 vaka eksitus oldu, mortalite %51.4, 27-28 gebelik haftasında doğan 115 prematürenin (%13.3) 47'si eksitus oldu, mortalite %40.8, 29-30 gebelik haftasında doğan 200 bebeğin (%22.9) 39'u kaybedildi, mortalite %19.5, 31-32 gebelik haftasında doğan 217 hastanın (%24.9) 26'sı kaybedildi, mortalite %12.0, 32 gebelik haftası üzerinde doğan 239 bebeğin (%27.4), 18'i kaybedildi, mortalite %7.5 olarak bulundu (Tablo 6.).

Tablo 6; ≤1500 gr doğum ağırlığına sahip hastalarımızın gebelik haftasına göre dağılımı.

Gebelik Haftasına göre Prematürelerin Dağılımı ve Mortalite Oranları				
Gebelik haftası	**Olgu**		**Mortalite**	
	(n)	**(%)**	**(n)**	**(%)**
≤ 26	101	11,5	52	51,4
27-28	115	13,3	47	40,8
29-30	200	22,9	39	19,5
31-32	217	24,9	26	12,0
>32	239	27,4	18	7,5
Toplam	**872**	**100,0%**	**182**	**20,8**

Bronkopulmoner displazi gelişimine katkısı olduğu düşünülen antenatal risk faktörlerinden EMR'nin sıklığını incelediğimizde BPD'li olgularımızda daha yüksek oranda saptandı, BPD'li grupta %17.8 iken BPD olmayan grupta %9.1 sıklıkta saptandı, istatistiksel fark sınırda anlamlı bulundu (p 0.048), risk kat sayısı 1.63 idi. Koryoamniyonit sıklığı BPD'li grupta %5.6, diğer grupta ise %0.7 bulundu (p 0.01), koryoamniyonit varlığında BPD riskinin 6.56 kez daha fazla olduğu saptandı. İntrauterin gelişme geriliği açısından BPD'li grup (%14.7) ile kontrol grup (%14.4) arasında benzer oranlar saptandı, istatistiksel fark anlamlı bulunmadı(p 0.29). Antenatal steroid uygulaması BPD'li grupta %14.8 iken BPD olmayan grupta %2.6 bulundu, istatistiksel fark anlamlı (p 0.00) bulundu. BPD daha immatür bebeklerde gelişen bir patoloji olduğu için bu hasta grubunun perinatoloji takiplerinin ve antenatal steroid tedavilerinin daha fazla oranda çıkması beklenen bir bulgudur. Sezaryen doğum oranı BPD'li grupta %65.0, BPD'siz grupta %59.6 bulundu (p 0.042), (Tablo 7).

Ortalama doğum tartısı, ortalama gebelik haftası, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, mekanik ventilasyon destek süreleri, toplam oksijen destek süreleri ve hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık (p 0,00) saptandı (Tablo 8). BPD gelişen hastalarımızın ortalama doğum tartısı 985 ± 224 gr, BPD gelişmeyen hastalarımızın ortalama doğum tartısı 1200 ± 226 gr bulundu.

Gebelik haftası ortalaması BPD gelişen hastalarımızda 28,1 ± 2,4 hafta, BPD gelişmeyen hastalarımızda 31.1±2.7 hafta bulundu, istatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p \leq 0,00$). BPD gelişen olgularımızda mekanik ventilasyon süresi ortalama 15,8 ± 19,4 gün, oksijen destek süresi 53,7 ± 22,2 gün ve toplam hastanede yatış süresi 64,7 ± 23,1 gün bulundu ve BPD gelişmeyen hastalarımıza göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p \leq 0,00$). BPD'li hastalarımızda erkek cinsiyet oranı %59.5, BPD'siz grupta %35.9 saptanmıştı ve fark anlamlıydı. Bir kez entübasyon BPD'li grupta %82.8, BPD'siz grupta %17.7 bulundu. Çoklu entübasyon BPD'li grupta %46.6, BPD'siz grupta %1.3 gibi çok düşük oranda bulundu. Sürfaktan tedavisi BPD'li grupta %72.4, BPD'siz grupta %12.2 oranında bulundu. BPD'li grupta RDS %81, BPD'siz grupta %17.5 idi. Çalışma grubunda RDS ve sürfaktan kullanım oranları anlamlı yüksekti. BPD'li grupta PDA %31.3, BPD'siz grupta %3.5'dir. Erken başlangıçlı sepsis ile BPD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p 0.33), BPD'li grupta erken sepsis %14.1, kontrol grubunda ise %8.6 bulundu. Geç başlangıçlı sepsis BPD'li grupta %68.7, kontrol grubunda %14.0 bulundu ve istatistiksel fark anlamlıydı (p 0.00). Apne BPD'li grupta daha yüksek orandaydı, BPD'li bebeklerde %73.6, kontrol grubunda %14.7 bulundu (p 0.00). BPD ve NEK birlikteliği kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p 0.00). BPD'li grupta %31.1, kontrol grubunda %11.2 bulundu. Evre I ve II İKK oranları BPD'li grupta %28.8, kontrol grubunda %8.6 idi, istatistiksel fark anlamlıydı (p 0,00). Evre III ve üzeri ciddi İKK ise BPD'lilerde %3.1, kontrol grubunda %1.4 bulundu, istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (p 0.34). Hidrosefali BPD'lilerde %1.8, kontrol grubunda %1.1 bulundu, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p 0.71). ≤1500 gr doğum ağırlığına sahip BPD gelişen ve gelişmeyen hastalarımızın ortalama ve oransal verilerinin değerlendirilmesi ve saptanan Odds oranları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7; Bronkopulmoner Displazi Gelişen ve Gelişmeyen Prematürelerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Prematüre hastalarımızın karakteristik özellikleri ve BPD'li vakalar ile karşılaştırılması				
	BPD(-) N= 709	**BPD(+)** n= 163	**P**	**OR (Odds ratio)**
EMR, n (%)	66 (9,1)	29 (17,8)	0,048	1,63
Koryoamniyonit , n (%)	5 (0,7)	9 (5,6)	0,001	6,56
IUGR , n (%)	105 (14,4)	24 (14,7)	0,295	0,75
Antenatal steroid uygulaması, n(%)	19 (2,6)	24 (14,8)	0,00	4,89
Sezaryen doğum, n(%)	520 (59,6)	106 (65,0)	0,042	0,67
Erkek cinsiyet, n (%)	313 (35,9)	97 (59,5)	0,00	1,85
APGAR 1.dakika (puan) ort±SD	5,9 ± 1,7	4,5 ± 2,0	0,00	
APGAR 5.dakika (puan) ort±SD	8,2 ± 1,2	7,2 ± 1,7	0,00	
doğum ağırlığı (gram), ort±SD	1200 ±226	985 ± 224	0,00	
Gestasyonel yaş (hafta) ort±SD	31,1 ± 2,7	28,1 ± 2,4	0,00	
Entübasyon, n(%)	128 (17,7)	135 (82,8)	0,00	16,23
RDS varlığı, n(%)	126 (17,5)	132 (81,0)	0,00	14,56
Sürfaktan tedavisi, n(%)	88 (12,2)	118 (72,4)	0,00	13,94
Çoklu entübasyon, n(%)	10 (1,3)	76 (46,6)	0,00	47,78
Mekanik ventilasyon süresi(gün), ort±SD	1,0 ± 2,8	15,7 ± 19,3	0,00	
Oksijen destek süresi (gün), ort±SD	8,5 ± 8,5	53,7 ± 22,2	0,00	
Yatış süresi (gün), ort±SD	24,1 ± 16,5	64,7 ± 23,1	0,00	
Apne, n(%)	106 (14,7)	120 (73,6)	0,00	11,84
Erken sepsis, n(%)	62 (8,6)	23 (14,1)	0,334	1,30
Geç sepsis, n(%)	101 (14,0)	112 (68,7)	0,00	9,89
PDA varlığı, n(%)	25 (3,5)	51 (31,3)	0,00	9,65
NEK, n (%)	80 (11,2)	54 (31,1)	0,00	2,94
Evre I-II İKK, n (%)	62 (8,6)	47 (28,8)	0,00	3,22
Evre III ve üzeri ciddi İKK, n(%)	10 (1,4)	5 (3,1)	0,348	1,73
PVL, n(%)	9 (1,2)	13 (8,0)	0,00	5,29
Hidrosefali, n (%)	8 (1,1)	3 (1,8)	0,71	1,29

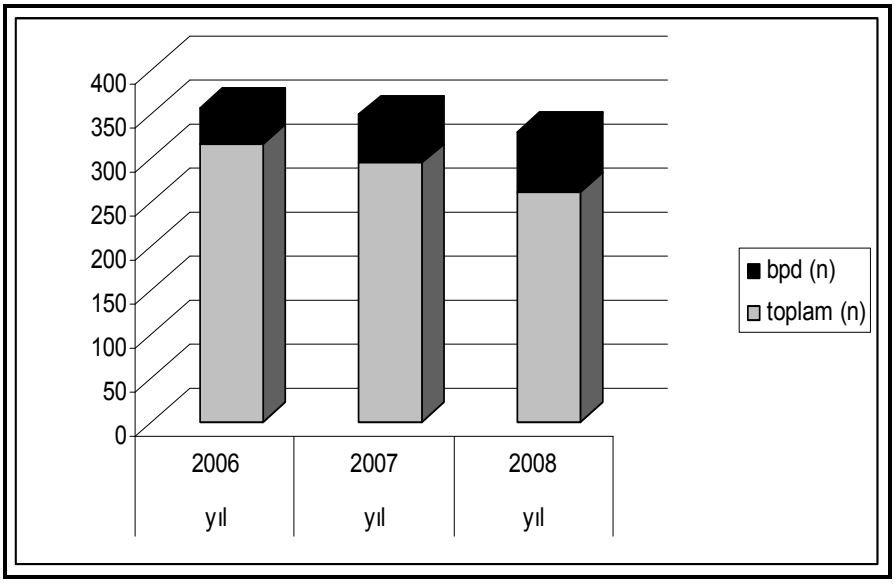
ort ± SD :ortalama ± standart deviasyon

Yıllara göre ≤1500 gr doğum ağırlığına sahip prematürelerde BPD sıklığını ve BPD ye bağlı mortaliteyi araştırdığımızda 2006, 2007 ve 2008 yıllarında toplam 872 prematüre izlendi ve 163'üne BPD tanısı kondu(%18). BPD tanısı alan hastalarımızdan toplam 24 vaka kaybedildi. 2006 yılında 41 hasta BPD tanısı aldı (%12.9), 2007 yılında 55 hasta BPD tanısı aldı (%18.7), 2008 yılında 67 hasta BPD tanısı aldı (%25.6), (Tablo 8.).

Tablo 8; ≤1500gr prematürelerin yıllara göre dağılımı ve BPD sıklığı .

1500 gr ≥ prematürelerin yıllara göre dağılımı ve BPD sıklığı			
Yıllar	**Toplam (n)**	**BPD(n)**	**BPD (%)**
2006	316	41	12.9
2007	294	55	18,7
2008	262	67	25,5
Toplam	**872**	**163**	**18,7**

Grafik 1; ≤1500gr prematürelerin yıllara göre dağılımı ve BPD sıklığı .



siyah renk: BPD

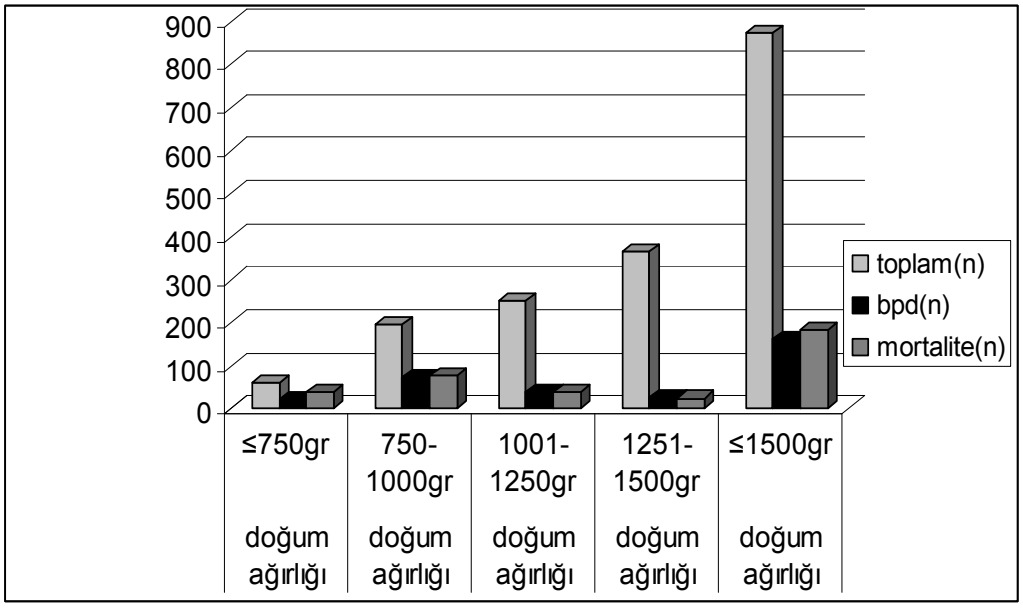
gümüş renk: toplam hasta sayısı

≤1500gr doğum ağırlığına sahip hastalarımızı doğum ağırlığına göre gruplandırıp BPD sıklığını araştırdık. ≤750 gr doğum ağırlığına sahip prematürelerde BPD sıklığı %40, mortalite %41.6, 751-1000 gr bebeklerde BPD sıklığı %38, mortalite %16, 1001-1250 gr bebeklerde BPD sıklığı %15, mortalite %2, 1251-1500 gr bebeklerde BPD sıklığı %7, mortalite %3 bulundu (Tablo 9.). Ayrıca daha genel bir dağılıma göre ≤1000 gr doğum ağırlığına sahip bebeklerde BPD sıklığı %38, mortalite %22, 1001-1500 gr arasında ise BPD sıklığı %10, mortalite %3 olarak saptandı.

Tablo 9; Doğum ağırlığı dağılımına göre BPD sıklığı ve mortalite oranları.

Doğum Ağırlığına göre BPD Sıklığı ve Mortalite Oranları					
Doğum ağırlığı (gr)	**(n)**	**BPD(n)**	**BPD %**	**Mortalite (n)**	**Mortalite%**
≤750	60	24	40	41	68.3
751-1000	196	75	38	76	38.7
1001-1250	250	38	15	40	16.0
1251-1500	366	26	7	25	6.8
Toplam	**872**	**163**	**18.6**	**182**	**20.8**

Grafik 2; Doğum ağırlığı dağılımına göre BPD sıklığı ve mortalite oranları.



Bronkopulmoner displazili hastalarımızdan 111'ine (%68.1) bir kür steroid uygulandı, 25 olguya (%15.3) ise ikinci kür steroid uygulandı. Steroid olarak intravenöz deksametazon 0.2 mg/kg/gün ile tedaviye başlanıp 3'er günlük periyotlar ile yarı doza inilerek toplam 9 gün sürdürüldü. Son dönemlerde 5 günlük kısa süreli tedavi potokolü uyguluyoruz. Ortalama postnatal steroid tedavi uygulama zamanı 23. gün olup en erken 12. günde ve en geç 95. günde steroid verildi. Furosemid tedavisi (0.5-1mg/kg/gün dozunda 3 doz gün aşırı uygulandı.) 18 olguya (%11) uygulandı, bu tedavi protokolü 2007 de uygulanan 1 vaka hariç 2008 yılında uygulanmaya başlanmıştı. İnhaler β_2 agonist ve inhaler steroid kombinasyonu 88 prematüreye (%54) kullanıldı. Nebülize salbutamol 0.15mg/kg/doz dan günde en fazla 4-6 doz olcak şekilde, steroid ise günde 1-2 kez 0.25mg/doz olarak kullanıldı. Bronkopulmoner displazili hastalarımızdan 40 vakaya (%24,5) ev tipi nebülizatör cihazı ve 36 vakaya (%22,1) ev tipi oksijen tüpü temin edildi (Tablo 10.).

Tablo 10; BPD'li hastalara uygulanan tedaviler.

BPD'li hastalara uygulanan tedaviler			
Tedavi şekli	**n**	**BPD (n)**	**(%)**
Birinci steroid tedavisi	111	163	68,1%
İkinci steroid tedavisi	25	163	15,3%
Hastanede inhaler tedavi	88	163	54,0%
Ev tipi nebüliztör ile eve inhaler tedavi	40	163	24,5%
Ev tipi oksijen tüpü verilmesi	36	163	22,1%
Furosemid tedavisi	18	163	11,0%

4. TARTIŞMA

Bronkopulmoner displazinin ilk tanımlandığı dönemden günümüze kadar süreçteki teknolojik gelişmelerin neonatolojiye yansıması sonucu BPD'nin epidemiyolojisi, kliniği, radyolojik bulguları ve patolojik bulguları değişmiştir. Bu değişimden BPD'nin isimlendirilmesi ve tanımlanması da etkilenmiştir. Bronkopulmoner displazinin gelişiminde birçok risk faktörü rol oynar ve bunlar içerisinde en önemli risk faktörü prematüritedir. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça BPD gelişme riski artar (5). National Institute Of Child Health and Human Development (NICHD)' in 1500 gr altındaki prematürelerle ilgili 2001 yılında yayılanan çalışmasında BPD sıklığını %23 (katılımcı merkezlerde %3 ile %43 arasında değişmekte) olarak rapor etmiştir. Hastalığın sıklığı 501-750 gr bebeklerde %52 gibi yüksek bir değerde iken 1251-1500 gr bebeklerde %7'ye düşmüştür (13). İsviçre'de yapılan ve 2005 yılında yayınlanan çalışmada 1996 ile 2000 yılı verileri karşılaştırılmış ve BPD sıklığı sırasıyla %16.7 ve %13.2 bulunmuştur, bu değerler literatür verilerine göre anlamlı oranda düşüktür (17,13). Benzer şekilde diğer bazı Avrupa ülkelerinde; Danimarka'da %18, Fransa'da %15 bulunmuştur (124). Almanya'dan Wolfgang ve ark çalışmalarında gebelik haftasına göre yapılan BPD sınıflamasında 26 hafta altında BPD sıklığını % 40, 32 hafta altı tüm prematürelerde % 29 olarak rapor etmişlerdir(17). Vermont Oxford Network (VON)'un 2006 yılında yayınlanan çalışmasında BPD sıklığı 2001 ve 2003 yılları kıyaslandığında %36.6'dan %26.8'e gerilediği rapor edilmiştir(14). Bu çalışmada BPD sıklığı %18.7 bulundu, ≤750 gr doğum ağırlığına sahip prematürelerde BPD sıklığını %40, ≤1000 gr prematürelerde ise %38 saptandı. 1251-1500 gr bebeklerde BPD sıklığın da önemli bir düşüş görüldü (%7) ve NICHD çalışmasına benzer oranlardaydı. Diğer

çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da doğum ağırlığı ile BPD gelişimi arasında ters orantı olduğu net olarak görülmektedir. Aynı şekilde gebelik haftasına göre değerlendirdiğimizde BPD'li hasta grubumuzda ortalama gebelik haftası 28,1± 2,4. BPD gelişmeyen hasta grubumuzda ise ortalama gebelik haftası 31,1±2,7 bulundu, fark anlamlıydı (p 0.00).

Yapılan çalışmada NICHD VLBW preterm mortalitesini gestasyonel yaşa göre 21 haftalık bebeklerde %100, 22 haftalık bebeklerde %79 ve 23 haftalık bebeklerde %75-80 olarak bulmuştur ve 30. haftadan sonra mortalite hızla azalmakta %5-10 arası değerlere inmektedir. Yine aynı çalışmada doğum ağırlığına göre mortalite sıklığı %80 ile %5 arası değerlerdedir, ≥1000 gr doğum ağırlıklarında mortalite hızla azalmaktadır (13). Almanya'dan Wolfgang ve ark çalışmasında gebelik haftasına göre 26 hafta altında mortaliteyi %28.6, 32 hafta altı tüm bebeklerde %8.8 bulunmuştur(17). Doğum ağırlığını baz alarak yaptığımız mortalite araştırmasında ≤750 gram bebeklerde mortalite %68.3, 751-1000 gr arası %38.7 ve 1251-1500 gr arası %6.8 bulundu (Tablo 5.). Gebelik haftasını baz alarak yaptığımız mortalite araştırmasında ≤26 hafta da %51.4, 27-28 hafta da %40.0, 29-30 hafta da %19.5, 31-32 hafta da %12.5 ve 32 hafta üzerinde ise literatür sonuçlarına benzer şekilde %7.5 bulundu.

BPD gelişiminde önemli risk faktörlerinden biriside enfeksiyon ve enflamasyondur. Özellikle annede koriyoamnionit varlığı kord kanında ve amniyos mayisinde başta IL-6 olmak üzere proenflamatuar sitokinleri arttırarak BPD gelişiminde etkili olmaktadır(51). Çalışmamızda EMR sıklığı kontrol grubunda %9.1 iken BPD'li prematürelerde %17.8 idi ve istatistiksel anlamlılığı sınır değerdeydi (p 0,048). EMR'li bebeklerde BPD riski 1.63 kat daha fazla idi. Kontrol grubunda annede koriyoamniyonit öyküsü %0.7 iken BPD'li prematürelerde %5.6 bulundu, fark anlamlıydı (p 0,01). Koriyoamniyonit varlığı BPD gelişimini 6.56 kat arttırmaktaydı.

Antenatal steroid uygulaması; NICHD çalışmasında %71, VON çalışmasında 2001 yılında %69.1, 2003 yılında %69.9, NEOCOSUR grup çalışmasında %75 olarak verilmektedir (13,14,16). Çalışmamızda antenatal steroid uygulamasını tüm hasta popülsyonunda %5.9, BPD'li hasta grubumuzda %14.8 bulduk, istatistiksel fark anlamlıydı (p0,00). Bronkopulmoner displazili gruba antenatal steroid

uygulamasının yüksekliği; bu bebeklerin çok riskli gebeliklerin bir sonucu olarak çok düşük doğum ağırlığı ve erken gebelik haftalarında doğma riskleridir. Antenatal dönemde de annelerinde ciddi gebelik sorunları (preeklampsi, EMR, koryoamniyonit ve diabet gibi) nedeniyle perinatoloji ünitemizde izlenen ve antenatal steroid yapılan gebelerdir.

İntrauterin gelişme geriliği ile BPD ilişkisine baktığımızda anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p 0,295). Tüm hasta grubumuzda sıklığı %17.7, BPD'li hasta grubumuzda %14.7 saptandı. İntrauterin gelişme geriliği sıklığı literatürde VON çalışmasında 2001'de %19.6, 2003'de %19.9 bulunmuştur (14), NICHD çalışmasında % 22 bulunmuştur (13). IUGR ile BPD arasında ilişki kurulamamıştır.

APGAR 1. dakika skorlarına baktığımızda sırasıyla BPD'li olan ve olmayan hasta grubumuzda 4.5±2.0 ve 5.9±1.7 puan, 5. dakika APGAR skorları ise sırasıyla 7.2±1.7 ve 8.2±1.2 puan idi. NEOCOSUR grup çalışmasında BPD'li hastalarda 1. ve 5. dakika APGAR puanları anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$), (16). NICHD çalışmasında ise doğum kilosu azaldıkça 1. ve 5. dakika APGAR puanları düşmektedir (13).

Bebeğin erkek cinsiyet olması BPD gelişimini arttıran bir risk faktörüdür(16). Çalışmamızda BDP'li hastalarımızda erkek cinsiyet oranını %59.5 bulduk ve istatistiksel anlamlı fark vardı (p 0,00). Erkek cinsiyete sahip olmak BPD gelişimini 1.85 kat arttırmaktaydı.

Çalışmamızda RDS sıklığı toplam %35.8, RDS'li hasta sayısı BPD'li grupta (132 vaka) %81, BPD olmayan grupta (126 vaka) %17.5 olarak saptandı. İstatistiksel fark belirgindi (p 0,00) ve risk katsayısı 14.56 bulundu. Sürfaktan kullanımı ise 1500 gr ve altı doğum ağırlığına sahip hasta grubumuzda %28.6 idi. Bronkopulmoner displazili hasta grubumuzda sürfaktan kullanımı %72.4 iken BPD olmayan grupta %12.2 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p 0.00), risk katsayısı 13.94 bulundu. Bronkopulmoner displazi riski ile sürfaktan kullanımı arasındaki ilişki kuvvetlidir. Surfaktan kullanımı şiddetli RDS gelişmini önler ve agresif ventilasyon ve oksijen tedavi ihtiyacını azaltır(102). Şiddetli RDS'li birçok kritik hastaya sürfaktan tedavisi gereklidir. Surfaktanın kullanılması ve antenatal steroid uygulamaları kayda değer bir şekilde daha küçük pretermlerin yaşam oranlarını

arttırsada bu bebekler BPD gelişimi açısından yüksek risk altındadır(102). NICHD çalışmasında sürfaktan kullanımı 501-750gr bebeklerde %70, 1251-1500 gr bebeklerde %28'dir. 501-1500gr bebeklerde ortalama %52'dir. RDS görülme oranlarıda benzerdir. 501-750gr bebeklerde %78, 1251-1500 gr arası %26'dır, 501-1500 gr arası bebeklerde %50 bulunmuştur(13). Başka bir çalışmada ise sürfaktan kullanımı 1996 yılında %25.4'dir, 2000 yılında %29.2 bulunmuştur(102). VON çalışmasında sürfaktan kullanımı 2001 yılında %70.1 2003 yılında %69.2'dir(14).

Uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan hastalara, tedavinin doğal seyri içinde gerekli kalındığında çoklu entübasyon uygulanabilir. Bu uygulamalar esnasında havayoluna direkt fiziksel hasar veya manüel ventilasyon uygulamaları esnasında oksijen konsantrasyonu ve ventilasyon basıncının iyi ayarlanamaması nedeniyle volü/barotravma hasarı verilebilir. Çoklu entübasyon tüm hasta grubumuzda %11.9, BPD olmayan grupta %1.3 iken BPD'li hasta grubumuzda %46.6 gibi yüksek bir oranda saptandı, istatistiksel fark anlamlı (p 0,00) olup OR 47.78'dir.

Mekanik ventilasyon süresi, oksijen destek süresi ve hastanede yatış süresi BPD'li hastalarımızda daha uzun bulundu, BPD'si olmayan hastalara göre istatistiksel fark anlamlı bulundu (p 0,00). Literatür çalışmalarında da benzer sonuçlar ortaya konulmuştur(13,14,16).

Uzun süre devam eden, nedenleri açıklanabilen veya açıklanamayan apne atakları nedeniyle preterm bebeklere NCPAP veya mekanik ventilasyon uygulanabilmektedir. Bu uygulamalar immatür akciğerde volü/barotravma etkisiyle zedelenme oluşturabilir veya var olan zedelenmeyi arttırabilir. BPD ile apne ilişkisine baktığımızda BPD'li grupta apne sıklığı %73.6'dır, tüm hasta grubumuzda %31.4 bulundu, istatistiksel fark anlamlı (p 0,00) ve OR 11.84 saptandı. Her ne kadar bu sonuç çok anlamlı ise de apne daha çok immatür bebeklerde görülen bir patoloji olduğu için esas olarak BPD'nin neden olduğu bir sonuç gibi değerlendirilmemeli, 34 gebelik haftasından küçük prematürelerde büyüme sürecinde prematüre apnesi görülebildiği gibi BPD'ye bağlı hava yolu obstrüksiyonu da apneye neden olabilir.

İntrauterin enfeksiyonlara benzer şekilde postnatal enfeksiyonlar da BPD gelişimine katkıda bulunur. Prematüritenin, BPD ile beraber ana morbiditeleri arasında olan geç başlangıçlı sepsis arasındaki ilişki çok net değildir, ancak

enflamatuar sürecin ilerlemesine katkıda bulunarak akciğer zedelenmesini arttırabilir. Ayrıca enfeksiyonlar duktal dilatasyon yapan prostoglandinlerin salgılanmasına sebep olarak PDA'nın kapanmasına engel olurlar, buda dolaylı olarak akciğer kan akımının artmasına ve interstisyel ödem gelişmesine sebep olur. Akciğer kompliyansı ve rezistası artar. Böylece oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşur. PDA ve enfeksiyonlar birbirlerinin etkilerini arttırarak BPD oluşum riskini arttırırlar (16). Literatürde geç sepsis ile ilişkisi gösterilmiştir, özellikle koagülaz negatif stafilakok enfeksiyonlarının BPD gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Literatürde 501-750 gr bebeklerde geç sepsis sıklığı %48 iken 1251-1500 gr bebeklerde %7 saptanmıştır (13). Çalışmamızda erken başlangıçlı sepsis ile BPD ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p 0,334). Buna karşılık geç başlangıçlı sepsis ile ilişkisi belirgindi ve tüm çalışma grubumuzda sıklığı %29.6 bulundu. Kontrol grubunda %14 buna karşılık BPD'li prematürelerde ise %68.7 bulundu. Geç sepsis BPD riskini 9.89 kat arttırmaktaydı.

NICHD çalışmasında PDA sıklığını 501-1500 gr bebeklerde %30 bulmuştur (13). BPD'li bebeklerde PDA sıklığı yüksektir(16). Çalışmamızda BPD'li hasta grubumuzda PDA sılığı %31.3 bulunurken kontrol grubunda %3.5 idi ve bu oran tüm hasta grubuna göre yüksekti (p 0,00). PDA, BPD gelişim riskini 9.65 kat arttırmaktadır.

Preterm bebeğin önemli morbidite nedenlerinden birisi olan NEK'i değerlendirdiğimizde sıklığını BPD'siz grupta %11.2, BPD'li grupta %31 (p 0,00), OR 2.94 bulundu. Literatürde NEK sıklığı NICHD'de %14-7 arası (Bell evrelemesine göre E II ve üzeri evreleri çalışmaya almışlardır.), VON 2001'de %6.3, 2003'de %7.0 olarak saptamıştır (13,14). 2005'de yayınlanan çalışmalarında BPD'siz hasta grubunda NEK %4.5 bulunmuştur, hafif BPD'de %7.5, orta BPD'de %7.6 ve ağır BPD'de %13.9 bulmuşlardır . Çalışma sonuçlarımız, Ehrenkranz ve ark nın çalışmasına benzer şekilde BPD'li grupta NEK sıklığının arttığını göstermektedir (10).

Hasta grubumuzda İKK sıklığı %15.2, BPD'li grupta %28.8 ve kontrol grubunda %8.6 olarak saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p 0,00) ve OR 3.22 bulundu. NICHD evre I kanama sıklığını %14, evre II kanama sıklığını %6, evre III kanama sıklığını %6 ve evre IV kanama sıklığını %5 olarak belirtmiştir (13).

VON ileri evre kanama sıklığını 2001'de %11.3, 2003'de %9.6 bulmuştur (14). Ehrenkranz ve ark nın 2005'de yayınlanan çalışmalarında evre ≥3. veya 4 İKK sıklığını BPD'si olmayan grupta %8.8, hafif BPD'li grupta %16.9, orta BPD'li grupta %18.7 ve ağır BPD'li grupta %24.6 olarak bildirmişlerdir (10). Çalışmamızda evre ≥3 veya 4 İKK sıklığı kontrol grubunda %1.4, BPD'li grupta %3.1 bulundu, fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p 0,348) ve OR 1,73 bulundu.

PVL sıklığı kontrol grubunda %1.2, BPD'li prematürelerde %8.0 bulundu, istatistiksel fark anlamlıydı (p 0,00), (OR 5.29). Ehrenkranz ve ark nın 2005'de yayınlanan çalışmalarında BPD tanısı almayanlarda PVL sıklığı %3.2, hafif BPD'li bebeklerde %4.9, orta BPD'li bebeklerde %5.8 ve ağır BPD'li bebeklerde %9.5 bulunmuştur(10). NICHD çalışmasında PVL sıklığı doğum ağırlıklarına göre değişmekte olup ortalama %5.0 bulunmuştur(13). VON çalışmasında 2001 de %3.6, 2003 yılında %3.0 saptanmıştır(14). BPD'li grupta biraz daha fazla görülmekle birlikte genel hasta grubumuzda PVL sıklığı %3.0 olup literatürde bildirilen sonuçlara benzemektedir.

Ülkemizde BPD sıklığı ve etiyolojik risk faktörleri ile ilgili yapılan çalışmalarda; Aldemir ve ark çalışmalarında 2003-2004 yıllarını kapsayan dönemde ≤1500gr prematürelerde BPD sıklığını doğum ağırlığına göre 500-999gr arası %63, 1000-1499gr arası %35 ve ≥1500gr ise %6 olarak bulmuşlar, ayrıca gebelik haftasına göre BPD sıklığını <28 GH prematürelerde %37, ≥28-31 GH da %50 ve ≥32 GH ise %11 olarak rapor etmişlerdir (123).

Özkan ve ark 2008 yılında yaptıkları çalışmalarında prematürelerde BPD sıklığını <28 GH da %37, 28-32 GH da %39 ve >32 GH da %24 olarak rapor etmişlerdir, aynı çalışmada <1000gr prematürelerde BPD sıklığı %42, 1000-1500 gr arası %40 ve >1500gr ise %18 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı saptanan ve çalışmamızla örtüşen bulgular; BPD'li grupta gebelik haftası ve doğum ağırlığının düşüklüğü, koriyoamniyonit varlığı, RDS, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavi süresi ve sepsisdir (124).

Bronkopulmoner displazili olgularımızın klinik seyri ve tedavi yöntemlerine bakıldığında; olgularımızın %78'inin hafif BPD olduğu, oksijen tedavisi tamamlanarak eve gönderildiği saptandı. Buna karşılık %22.1-24.5 olgunun ise eve oksijen desteği ve/veya inhaler tedavi ile gönderildiği görüldü. Bu grup orta derecede

BPD olarak değerlendirildi. Prematürelerden bir olgu hariç tümünün kontrollerde 6 ay içinde inhaler ve/veya oksijen tedavisine gereksinimininin kalmadığı görüldü. Bir olgu taburcu olduktan sonra ciddi oksijen ihtiyacı ile hastaneye yatırıldı, %30 üzeri konsantrasyonda oksijen almaya devam etti.

Çalışmamızda sistemik steroid tedavi verilme günü ortalama 23. gün idi ve olguların %68'ine 1 kür tedavi yeterli olurken %15'ine ise 2. kür tedavi gerekti. İntravenöz sistemik steroid kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Vincer ve ark postnatal 28. günde ventilatör bağımlısı prematürelerde sistemik steroid tedavisini üç gün 0.5 mg/kg/gün, 3 gün 0.3 mg/kg/gün olarak uyguladılar ve plasebo ile karşılaştırdılar (125). Vento ve ark çalışmalarında venitlatör veya oksijen bağımlı prematürelerde 0.5 mg/kg/gün ile tedaviye başlayıp üçer günlük periyotlar halinde yarı doza inerek 0.25 mg/kg/gün ve 0.125 mg/kg/gün doz tedavi uygulamışlardır (126). Walther ve ark çalışmalarında sistemik steroidi intravenöz olarak 4 gün 0.2 mg/kg/gün, 4 gün 0.15 mg/kg/gün ve 2 gün 0.25 mg/kg/gün doz uygulamışlardır (127). Doyle ve ark dozu azaltarak uyguladıkları 10 gün süreli tedavide ilk üç gün 0.15 mg/kg/gün, sonraki 3 gün 0.10 mg/kg/gün, sonraki 2 gün 0.05 mg/kg/gün ve sonraki 2 günde 0.02 mg/kg/gün olarak uygulamışlar ve plasebo ile karşılaştırmışlardır (128).

Halliday ve ark geç postnatal sistemik steroid tedavisinin postnatal 28. günde mortaliteyi azalttığı ancak tüm yatış süresince mortaliteye önemli bir etkisinin olmadığını, 28. günde BPD sıklığını düşürdüğü ve taburcu edilenlerde ev oksijen ihtiyacını azalttığını, ekstübasyonu çabuklaştırdığını, körlüğü ve sağırlı önemli derecede azaltmadığını ve serebral palsiyi önemli oranda arttırmadığını saptanken anormal nörolojik muayene bulgularını arttırdığını rapor etmişlerdir(95).

Son dönemlerde sistemik steroid tedavisinin kısa süreli uygulanması özellikle uzun süreli yan etkileri nedeniyledir. Üntemizde sistemik steroid postnatal 3 veya 4. haftada başlanmakta olup intravenöz olarak uygulanmaktadır ve dozu 0.2 mg/kg/gün olarak başlanıp üçer gün süreyle (0.1 mg/kg/gün ve 0.05 mg/kg/gün) doz yarıya indirilerek 9 günde sonlandırılmaktadır.

İnhaler steroidlerin kullanımı ile ilgili literatürde Suchomski ve ark 2002 yılında yayınlanan randomize prospektif çalışmalarında; doğum ağırlığı $\leq$ 1500gr, $\leq$ 30 gebelik haftasından küçük ve 12-21. günlere uzayan mekanik ventilasyon veya

%30 konsantrasyondan daha fazla oksijen ihtiyacı olan prematürelerde intravenöz steroid(deksametazon) ile 800 microgr/gün ve 400 microgr/gün inhaler steroid (beklametazon) verilen grupları karşılaştırmışlardır ve çalışmanın sonucunda inhaler tedavinin, intravenöz tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir. Tedavi sonrası ilk üç günde yapılan değerlendirmede, intravenöz steroid tedavisinin ventilatör ve oksijen bağımlılığını azaltıcı etkisinin diğer iki guruba kıyasla önemli derecede daha iyi olduğu rapor edilmiştir. İnhaler beklametazon 800 microgr/gün tedavi verilen grup ile 400 microgr/gün tedavi verilen grup karşılaştırılmış ve yüksek doz inhaler tedavi alan grupta ventilatör ve oksijen bağımlılığı daha hızlı düzelme göstermiştir ancak 14 gün sonunda yapılan değerlendirmede üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (129). Groneck ve ark yaptıkları çalışmada inhaler steroid (günde 3 doz beklametazon 500 microgr) tedaviyi intravenöz steroid (deksametazon 0.5 mg/kg/gün doz) tedavi ile karşılaştırmışlar ve inhaler tedavinin, sistemik tedaviye üstünlüğünü gösterememişlerdir ve sistemik steroid tedavinin, trakeal aspirat sıvısında inflamatuar mediyatörler ve albumin konsantrasyonunu inhaler tedaviye oranla önemli derecede azalttığını rapor etmişlerdir. İnhaler steroid tedavinin oksijen bağımlılığını azaltma ve BPD gelişimini önlemede sistemik tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (130). Jonsson ve ark oksijen bağımlılığı olan BPD gelişme riski yüksek prematürelere günde iki kez uyguladıkları 500 microgr inhaler steroid (budesonid) ile plaseboyu karşılaştırdıklarında sistemik steroid etkisine benzer şekilde 36. GH da oksijen ve/veya mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığını rapor etmişlerdir (131).

Ünitemizde BPD tanısı alan obstrüktif semptomları artan prematürelere, pnömoni, sepsis, gastroözofageal reflü ve PDA gibi hastalıklar dışlandıktan sonra %54'üne inhaler tedavi; günde 2 kez inhaler steroid 250 microgr (budesonid) ve β-agonist 0.15mg/kg/doz günde 4-6 doz (salbutamol) birlikte verildi. Obstrüktif semptomları düzelen hastalarda inhaler tedavi sonlandırıldı, taburculuk aşamasında inhaler tedavi oranı %24 idi.

Kapiller kan gazında P_aCO_2 düzeyi ev oksijen tedavi süresini belirleyebilir (132). Ev oksijen desteği ile %93-95 arasında tutulan oksijen satürasyonu prematürelerde hipoksik atakları, pulmoner hipertansiyon riskini ve solunum iş yükünü azaltırken büyüme gelişmeye olumlu etkisi vardır(122). Taburculukta eve

oksijen tedavisi verilen hastalarımız; oksijen satürasyonunu %85-95 arasında tutabilen, P_aCO_2 değeri 50-60 mmHg ve altında, enfeksiyonu ve hipoksik atakları olmayan ve büyüyen prematürelerdi. Bronkopulmoner displazililerin %22.1'ine eve oksijen tedavisi verildi.

Eve inhaler ve/veya oksijen destek tedavisi verilen hastaların poliklinik takiplerinde ilk altı ay içinde 1 olgu hariç tedavilerinin kesildiği poliklinik kayıtlarından öğrenildi.

Riskli prematürelerde BPD'yi tek başına mortalite nedeni olarak göstermek güçtür. Çünkü bulgular bölümünde bahsedildiği gibi mortalite de en önemli risk faktörleri; aşırı düşük doğum ağırlığı, immatürite, intrakraniyal kanama, nekrotizan enterokolit, sepsis ve solunum yetersizliği problemleri gibi bebeğin organ sistemlerindeki yetersizliktir.

Sonuç olarak BPD'li prematürelerle ilgili prospektif kontrollü ve longuttidinal çalışmalara gereksinim vardır. Yıllar içindeki sıklığını, etiyolojik risk faktörlerini, hastalığın şiddetini, tedavi protokollerini irdelemek ve sonuçlarını görmek için çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır.

SONUÇ

Perinatal izlem ve bakım sonucu riskli gebelerin tanımlanması, yakın takibi, antenatal steroid uygulanması ve bebeğe postnatal erken sürfaktan tedavisi çok düşük doğum ağırlıklı ve gebelik haftasındaki prematürelere yaşam şansı vermiştir. Yoğun bakım ünitelerinin fiziksel ve teknolojik altyapısının iyileştirilmesi, ekipman ve yetişmiş personel bu mortalitenin azaltılmasında önemli rol oynamıştır. Yıllar içinde prematüre mortalitesi ve RDS sıklığı azalmıştır ancak çok küçük prematürelerin yaşatılması ile BPD sıklığı istenilen oranda azaltılamamıştır.

1- Bu çalışmada ≤ 1500gr çok yüksek riskli prematürelerin en önemli morbidite nedenlerinden birisi olan BPD'nin sıklığını saptamayı amaçladık. Ocak 2006 ve Aralık 2008 yılları arasında ünitemizde ≤ 1500gr toplam 872 prematüre izlendi. Bronkopulmoner displazi sıklığını genel toplamda % 18.7, 2006 yılında %13, 2007 yılında %18.7 ve 2008 yılında %25.5 olarak saptadık.

2- Düşük doğum ağırlığı ile BPD arasındaki ters orantı çalışmamızda ortaya konuldu. ≤ 750 gr prematürelerde BPD sıklığı % 40 gibi yüksek oranlarda iken doğum ağırlığı arttıkça bu oran hızla düşmekte 1251-1500 gr prematürelerde %7'ye inmekteydi.

3- Bronkopulmoner displazinin en önemli etiyolojik faktörü prematürite/immatüritedir ve çalışmamızda BPD'li prematürelerde ortalama gebelik haftası 28.1± 2.4 iken, BPD olmayan grupta 31.1± 2.7 bulundu.

4- Antenatal faktörlerden EMR, BPD'li grupta yaklaşık olarak iki kat daha fazla saptanmasına karşın istatistiksel fark sınırdaydı. Koryoamniyonit BPD'li grupta yaklaşık 10 kat daha fazla saptandı ve bulgular prenatal enfeksiyon/enflamasyonun BPD gelişimde etkisinin olabileceğini desteklemekteydi.

5- Bronkopulmoner displazili bebeklerin mekanik ventilasyon ve oksijen desteği süresi ile hastanede yatış süresi BPD olmayan gruba göre çok anlamlı düzeyde uzun bulundu.

6- Cinsiyet faktörünün BPD'deki rolü çalışıldı ve erkek cinsiyette yaklaşık 2 kat daha fazla oranda BPD geliştiği gösterildi.

7- Bronkopulmoner displazili bebeklerde; sürfaktan tedavisi, RDS ve PDA varlığı, geç sepsis birlikteliği, apne ve NEK gibi morbiditeyi etkileyen önemli prematüre sorunlarının daha sık görüldüğü ($p \leq 0.05$) ortaya konuldu.

8- Bronkopulmoner displazili hastalarımızın %68.1'ine bir kür geç (≥ 3 hafta) postnatal steroid tedavisi, %15.3'üne ise 2. kür steroid uygulandı. Furosemid kürü %11 olguya verildi, %54'üne hastanede yatmakta iken β agonist ve inhaler steroid tedavileri (tek veya birlikte) uygulandı. Hastaların %24.5'i ev inhaler tedaviyle, %22.1'i eve oksijen tüpü ile taburcu edildi.

9- Çok yüksek riskli ≤ 1500 gr prematürelerde genel mortalite %20.8 bulundu, doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ≤ 750 gr %63.3 artmakta, doğum ağırlığı arttıkça 1251-1500 gr prematürelerde %6.8 e inmekte olduğu ortaya konuldu.

ÖZET

Amaç:

Neonatoloji ünitesi II. ve III. düzey birimlerinde yatırılarak izlenen 500-1500 gr doğum ağırlığına sahip (VLBW) prematürelerin mortalite ve morbitelerini doğum ağırlığı, gebelik haftası ve cinsiyetine göre belirlemeye çalıştık. En önemli morbidite nedeni olan BPD'nin sıklığını, etiyolojik risk faktörlerini ve diğer morbiditelerle ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamıza 1 Ocak 2006 yılı ile 31 Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemiz II. ve III. düzey Neonatoloji birimlerinde yatırılarak tedavi uygulanan doğum ağırlığı 500-1500 gr arası olan (VLBW ve ELBW) 872 olgu alındı. BPD gelişen ve gelişmeyen prematüreler belirlenerek risk faktörleri açısından değerlendirildi. Diğer prematüreliğe bağlı morbiditelerle BPD ilişkisi sorgulandı. Olgulara ait veriler ünitemizin veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi.

Bulgular :

Ocak 2006-Aralık 2008 tarihleri arasında toplam 872 prematüre izlendi. 500-1500gr arası doğum ağırlığına sahip (VLBW ve ELBW) bebeklerimizin mortalite oranlarını yıllara göre incelediğimizde 2006 yılında %24.6, 2007 yılında %22.4, 2008 yılında %14.5 ve genel mortalite %20.8 bulundu. Mortaliteyi doğum ağırlığına göre değerlendirdiğimizde sırasıyla sıklık ve mortalite olarak; ≤ 750gr altı (%6.8'i) %68.3, 751-1000gr arası (%22.4) %38.7, 1001-1250gr arası (%28.7'si) %16.0 ve 1251-1500gr arası (%42.0'ı) %6.8 bulundu. Gebelik haftasına göre hastalarımızın

doğumları ve mortalite oranları ≤ 26 hafta (%11.5'i) mortalite %51.4, 27-28 gebelik haftasında (vakaların %13.3'ü) mortalite %40.8, 29-30 gebelik haftasında (vakaların %22.9'u) mortalite %19.5, 31-32 gebelik haftasında (vakaların %24.9'u) mortalite %12.0 ve 32 gebelik haftası üzeri doğanlarda (vakaların %27.4'ü) mortalite %7.5 bulundu. Yıllara göre BPD sıklığımız 2006 da %13.0, 2007 de %18.7 ve 2008 de %25.5 bulundu. Toplam 163 prematüre BPD tanısı aldı ve genel sıklık %18.7 bulundu. BPD sıklığı 750gr altı %40, 751-1000gr arası %38, 1001-1250gr arası %15 ve 1251-1500gr arası %7 bulundu. BPD gelişen olgularımızın ortalama doğum ağırlığı 985±224gr iken BPD gelişmeyenlerde ortalama doğum ağırlığı 1200±226gr bulundu(p 0.00). Ortalama gebelik haftası BPD gelişenlerde 28.1±2.4 hafta, BPD gelişmeyenlerde 31.1±2.7 hafta bulundu(p 0.00).1. dakika APGAR puanları BPD gelişen grupta ortalama 4.5±2.0 puan, BPD gelişmeyen grupta ortalama 5.9±1.7 puan bulundu(p 0.00). 5. dakika APGAR puanları BPD gelişen olgularda ortalama 7.2±1.7 puan, BPD gelişmeyenlerde ortalama 8.2±1.2 puan bulundu(p 0.00). Mekanik ventilasyon süresi gün olarak BPD'li vakalarda ortalama 15.7±19.3 gün iken BPD gelişmeyen olgularda ortalama 1.0±2.8 gün bulundu(p 0.00). Oksijen destek süresi gün olarak BPD gelişen olgularımızda ortalam 53.7±22.2 gün, BPD gelişmeyen olgularımızda ortalama 8.5±8.5 gün bulundu(p 0.00). Hastanede yatış süresi gün olarak BPD'li bebeklerimizde ortalama 64.7±23.1 gün, BPD gelişmeyen bebeklerde ortalama 24.1±16.5 gün bulundu(p 0.00). BPD'li vakalarımızda erkek cinsiyet oranı %59.5, BPD gelişmeyenlerde ise %35.9 bulundu, istatistiksel fark anlamlıydı(p 0.00), OR 1.85 bulundu. BPD'li bebeklerde eksitus oranı %14.7, BPD gelişmeyenlerde %18.1(p 0.03≤0.05), OR 1.66 bulundu. Benzer oranlar bir kez entübasyon ve çoklu entübasyon, sürfaktan tedavisi, RDS varlığı, PDA varlığı, geç sepsis birlikteliği, apne, NEK, hafif İKK, PVL ve koryoamniyonit içinde saptandı, istatistiksel fark anlamlı bulundu(p 0.00). Erken sepsis, hidrosefali, ciddi İKK ve IUGR ile BPD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı(p≥0.05), EMR de ise sınırda (p 0.048) değer bulundu.

Sonuç:

Bronkopulmoner displazi immatür akciğerin volü/barotravma, oksitravma, prenatal ve postnatal enflamasyon/enfeksiyon sonucu gelişen önemli bir hastalığıdır. Çalışmamızda klinik koryoamniyonit, geç sepsis, RDS varlığı, ventilatör tedavisi ve erkek cinsiyet başta olmak üzere bir çok risk faktörünün özellikle 1000gr altındaki prematürelerde hastalığa önemli katkılarının olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B; NICHD Neonatal Network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics.* 2005;115:673–680.

2. Aly H, Massaro AN, El-Mohandes AA. Can delivery room management impact the length of hospital stay in premature infants. *J Perinatol.* 2006;26:593–596.

3. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator terapy of hyaline membrane disease: Bronchopulmonary dysplasia. *New Engl J Med*. 1967; 276: 357-68.

4. Rhodes PG, Hall RT, Leonidas JC. Chronic pulmonary disease in neonates with assissted ventilation. *Pediatrics* 1975; 55, 788.

5. Jobe AH, Bancalari E. Bronkopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-1729.

6. Northway WH Jr. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 1076-1081.

7. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979; 85: 819- 823.

8. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirentment in the neonatal period. *Pediatrics*. 1988;82:527-532.

9. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990 ;323:1793-9

10. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116:1353-60.

11. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: An update. *Indian J Pediatr*. 2007; 74 (1) : 73-77.

12. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA,Bauer CR, Stoll BJ, Tyson JE, Shankaran S,*et al.*Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1632–1639.

13. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107;e1.

14. Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. *Pediatrics*. 2006;118;S73-S77.

15. Aly H. Is the strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia ? Absence of evidence is not evidence of absence. *Pediatrics*. 2007;119;818-820

16. Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr* (Rio J). 2006;82 (1):15-20.

17. Thomas W, Speer CP. Manegement of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany.Early Human Development. 2005;81;155-163

18.Caolson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8;73-81

19. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res* 2000;1:109-115.

20. Naik A, Kallapur S, Bachurski CJ. et al. Effects of different styles of ventilation on cytokine expression in preterm lamb lung. *Pediatr Res* 2000;47:370A

21. Coalson JJ, Winter VT, Lemons RA, et al. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1333-46.

22.Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediadtics*. 2000;105:1194-1201.

23. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, et al. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Apply Physiol* 1997;83:1307-17.

24. Taghizade A, Reynolds EO. Patogenezis of Bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976;82:241-264.

25. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8

26. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertina KH, et al. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:466-472.

27. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxdants. *Semin Neonatol* 2003;8:39-49.

28- Schock BC, Sweet DG, Ennis M, et al. Oxidative stress and increased type-IV collagenase levels in brochoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatr Res* 2001;50:29-33.

29. Gülbayzar S (2006). Yenidoğan bebeklerde kord kanında (oksidatif stres göstergesi olarak) malondialdehit. Uzmanlık Tezi. İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği.

30. Maddipati K R, Marnet L .J. Characterization of The Major Hydroperoxide Hydroperoxide Reducing Activity of Human Plasma: Purification and Properties of A Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase. *J. Bol. Chem* 1987; 262:17398-403.

31. Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oksygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991;29:292-296.

32. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1995; 73: F27-31.

33. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcystein does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 713-719.

34. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 1962-1968.

35. Keane MP, Strierter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanism in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002;3:5.

36. Smith DR, Kunkel SL, Standiford TJ, et al. İncreased interleukin-1 receptor antagonist in idiopathic pulmonary fibrosis. A compartmental analysis. *Am J Respir* Crit Care Med 1995;151:1965-1973.

37. Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M, Yatomi T, Nakamura N, Nagata S, Suda T, Kunitake R, Maeyama T, Miyazaki H, Hara N. Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the developmentof pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1999;104:13-19.

38. Romagnani S: Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis* 1999, **5**:285-294.

39. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghow R: Human fibroblasts synthesize elvated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin-4. *J Clin Invest* 1992, 90:1479-1485.

40. Stenmark KR, Voelkel NF. Potential role of inflammation and lipid mediators in the pathogenesis and pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. In: Bancalari E, Stocker JT, eds. Bronchopulmonary dysplasia. Washington, DC: Hemisphere Publishing Corporation, 1988: 59-77.

41. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer ChP. 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 infants. *Pediatrics.* 1994; 93: 712-8.

42. Groneck P, Speer ChP. Annotation. *Archives of Disease Childhood* 1995;73:F1-F3.

43. Yoder BA, Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Duffy LB, Cassell GH. Effects of antenatal colonization with Ureaplasma urealyticum on pulmonary disease in the immature baboon. *Pediatr Res* 2003;54:797e807.

44. Papoff P, Christensen RD, Calhoun DA, Juul SE. Granulosyte colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony-stimulating factor and neutrophils in the bronchoalveolar lavage fluid of premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2001;80(2):133-41.

45. Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Rees H, McIntosh N, Keeling JW, MacDonald TT. Mucosal tumor necrosis factor-alpha production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycan begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 1996;40(3):484-92.

46. De Dooy JJ, Mahieu LM, Van Bever HP. The role of İnflammation in development of chronic lung disease in neonates. *Eur J Pediatr*. 2001 Aug;160(8);457-63.

47. Munshi UK, Niu JO, Sidding MM, Patron LA. Evaluation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1997 Nov;24(5):331-6.

48. Inwald DP, Costeleo K, Murch SH. High consentration of GRO-α and MCP-1 in bronchoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 1998;78:F234-F236

49. Speer CP. İnflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr*. 1999 Dec;158 Suppl 1:518-22

50. Ramsay PL, Smith EO, Hegemier S, et al. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: solubl E-Selectin and ICAM-1. *Pediatrics* vol. 102 No.4 October 1998, pp 927-932.

51. Speer CP. İnflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;Feb;8(1):29-38.

52. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endthelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Crit care Med* Vol 164. pp 1971-1980,2001.

53. Lecart C, Cayabyab R, Buckley S, et al. Bioactive transforming growth factor-beta in the lungs of extremely low birthweight neonates predicts the need for home oxygen supplementation. *Biol Neonate* 2000;77:217-223.

54. Kotecha S. Cytokines in chronic lung disease of prematurity. *Eur J Pediatr*. Aug;155 Suppl 2:S14-7.

55. Erdei G, Toth P, Vasarhelyi B. New clinical entity in perinatology: fetal inflammatory response syndrome. *Orv Hetil*. 2003;144(31):1515-9.

56. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy:a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jul;173(1):322-35.

57. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, et al. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr*.1990 Jun;116(6):942-9.

58. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996 Apr;128(4):470-8.

59. Perl AK, Whitsett JA. Molecular mechanisms controlling lung morphogenesis. *Clin Genet* 1999;56:14-27.

60. Hallman M, Haataja R. Surfactant protein polymorphisms and neonatal lung disease. *Semin Perinatol*. 2006 Dec;30(6):350-61.

61. Ramet M, Löfgren J, Alho OP, Hallman M. Surfactant protein-A locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):266-8.

62. Wegner DJ, Hertzberg T, Heins HB, et al. A major deletion in the surfactant protein-B gene causing lethal respiratory distress.*Acta Pediatr*.2007 Apr;96(4):516-20.

63. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):19-27.

64. Hunter EA, Grimble RF. Dietary sulphur amino acid adequacy influences glutathione synthesis and glutathione-dependent enzymes during the inflammatory response to endotoxin and tumor necrosis factor-alpha in rats. *Clin Sci* (Lond). 1997 Mar;92(3):297-305.

65. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114;1649-1657.

66. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R, et al. The effects of preterm delivery and mechanical ventilation on human lung growth. *Early Hum Dev* 1987;15:147-64.

67. Chambers H, Van Velzen D. Ventilator-associated pathology in the extremely immature lung. *Pathology* 1989;21:79-83.

68. Van Lierde S, Cornelis A, Devlieger H, et al. Different patterns of pulmonary sequelae after hyaline membrane disease: heterogenetiy of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 1991;60:152-

69. Husain A, Siddiqui N, Stocker J. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998;29:710-7.

70. Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. Hihg-frequency oscillatory ventilation: effect on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1867-1876.

71. Frid M, Aldashev A, Nemenoff R, Higashito R, et al. Subendothelial cells from normal bovine arteries exhibit autonomous growth constituvely activated intracellular signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2884-2893.

72. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty AH, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-1906.

73. Parker TA, Abham SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:51-62.

74. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, et al. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:149-155.

75. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight:8- year-old outcomes. *Pediatrics* 2003;112:e359.

76. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen saturation targets and outcome in extremely premature infants. *N Engl J Med* 2003;349:959-67.

77. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Suplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105:295-310.

78. American Thoracic Society Documents. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:356-96

79. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD0011456.

80. Kamlin CO, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004503.

81. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006; 354:2112-2121.

82. Shenai J, Chytil F, Jhaveri A, et al. Plasma vitamin A and retinol binding protein in premature and neonates. *J Pediatr* 1981;99:302-5.

83. Kennedy KA, Epidemiology of acute and chronic lung injury. *Semin Perinatol* 1993;17:247-52.

84. Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: has the dose been too low? *Early Hum Dev*. 1997;49:19-31.

85. Cummings JJ, D'Eugionio DB, Gross SJ, et al. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1989;320:1505-1510.

86. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. İmpact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: Effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115:655-661.

87. O'Shea TM, Kothadia KJ, Klinepeter KL, et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants:outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics*. 1999:104;15-21.

88. Stark AR, Carlo W, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely low birth weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 2001;344:95-101.

89. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, et al. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal network. *Pediatrics*. 2006;118:1328-1335.

90. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001144.

91. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, et al. Early postnatal dexamethasone therapy fort he prevention of chronic lun disease in preterm infants with repiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 1997;100 (4).

92. Shinwell ES, Karplus M, Bader D, et al. Neonatologists are using much less dexamethasone. *Arch Dis Chld Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F432-F433.

93. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001146.

94. 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.

95. Panitch HB, Keklikian EN, Motley RA, et al. Effect of altering smooth muscle tone on maximal expiratory flows in patients with tracheomalacia. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:170-176.

96. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of the Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol* 30:200-208.

97. Speras K, Cheney C, Zerzan J. Low plasma retinol concentration increase the risk of developing bronchopulmonary dysplasia and longterm respiratory disability in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1589-1594.

98. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 2003; 142:656-661.

99. Wardle SP, Hughes A, Chen S, et al. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F9-F13.

100. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000501.

101. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD000366.

102. Hallman M, Bry K, Hoppu K, et al. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326:1233-1239.

103. Falciglia HS, Johnson JR, Sullivan J, et al. Role of antioxidant nutrients and lipid peroxidation in premature infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol* 2003;20:97-1007.

104. Darlow BA, Austin NC: Selenium supplementation to prevent shortterm morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD003312.

105. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al: Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1209-1215.

106. Davis JM, Parad RB, Michele T, et al: Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003; 111:469-476.

107. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N: Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25-30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85:F29-F32.

108. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, et al: Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980; 302:598- 604.

109. Bell EF, Acarregui MJ: Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD000503.

110. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al: Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2001; 147:786-790.

111. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E: Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr* 1993;123:975-982.

112. Niermeyer S: Nutritional and metabolic problems in infants with bronchopulmonary dysplasia, in Bancalari E, Stocker JT (eds): Bronchopulmonary Dysplasia. Washington DC, Hemisphere Publishing Corporation. 1988, pp 313-336.

113. Craig Patrick Black PHD RRT–NPS: Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Synsytial Virüs Infection. *Respiratory Care*. March 2003 (48) 3.

114. Narlı N, Yapıcıoğlu H, Sartar M, et al. Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'nde solunum sinsityal virüs infeksiyonu. *İnfeksiyon Dergisi/Turkish Journal of Infection*. 2001;15(2):161-165.

115. Acunaş B, Çeltik C, Altıay S, et al. Neonatal respiratuar sinsityal virüs infeksiyonu. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2000;17(1):29-34.

116. Eric A. F. Simoes, MB, BS, DCH, MD, Jessie R. Groothuis, MD, Xavier Carbonell-Estrany, MD, PhD, Christian H. L. Rieger, MD, ian Mitchell, MA, MB, CHB, Linda M. Fredrick, MS, Jan L. L. Kimpen, MD, PHD, and the Palivizumab long-term respiratory outcomes study group: Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing. *J Pediatr* 2007;151:34–42.

117. Jonathan Mansbach, MD, Sarah Kunz, BA, Uchechi Acholonu, BA, Sunday Clark, MPH, ScD, and Carlos A. Camargo Jr, MD, Dr PHy: Evaluation of Compliance With Palivizumab Recommendations in a Multicenter Study of Young Children Presenting to the Emergency Department With Bronchiolitis, *Pediatric Emergency Care* June 2007(23) 6

118. Hafızoğlu T. Klinik olarak alt solunum yolu hastalığı tanısı konulan 0-1 yaş grubundaki hastaların respiratuvar sinsityal virüs sıklığının ve klinik özelliklerinin araştırılması. Uzmanlık tezi. 2008.

119. Meissner HC, Long SS; Amrican Academy of Pediatric Committe on İnfectious Diseases and Committe on Fetus and Newborn. Revised indications for he use of palivizumab and respiratory syncytial virus immun globulin intravenous for he prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112:1447-52.

120**.** Redbook 2006 Report of the Committee on İnfectious Disease, American Academy of Pediatrics S: 563–565.

121. Victor S, Shaw B. Carbon dioxide level do not predict duration home of oxygen requriment: a retrospective study. *J Perinat Med*. 2002:30;333-335.

122. Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, et al. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia very low birth weight infants in Switzerland. *Eur J Pediatr* 2005;164:292-297.

123. Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Kayrak EA et al. Yaşatılan riskli pretermlerde önemli bir sorun bronkopulmoner displazi ve iki yıllık sonuçlarımız. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13) Nisan 2005;PY:140.

124. Özkan H, Köksak N, Çetinkaya M, Canıtez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri*.2008:6;66-71

125. Vincer MJ, Allen AC. Double blind randomized controlled trial of 6-day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants (VLBW <1500 grams) who are ventilator dependent at 4 weeks of age. *Pediatric Research.* 1998;43:201A.

126. Vento G, Matassa PG, Zecca E, et al.Effect of dexamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants. *Pharmacology*. 2004;:113–9.

127. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Human Development.* 2003;74:37–45.

128. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al.Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter international randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:75–83.

129. Suchomski SJ, Cummings JJ. A randomize trial of inhaled versus intravenous steroids in ventilator-dependent preterm infants. *J Perinatol*. 2002 Apr-May;22(3):196-203.

130. Groneck P, Goetze-Speer B, Speer CP. Effects of inhaled beclomethasone compared to systemic dexamethasone on lung inflammation in preterm infants at risk of chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Jun;27(6):383-7.

131. Jonsson B, Eriksson M, Söder O, et al. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 2000 Dec;89(12):1449-55.

132. Bancalari E, Wilson-Cstello D, Iben SC. Menegament of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. *Early Hum Dev*. 2005:81;171-179.