

Orta-Ağır Bronkopulmoner Displazide Tek Merkez Deneyimi: Antenatal ve Postnatal Risk Faktörleri

Antenatal and Postnatal Risk Factors for Bronchopulmonary dysplasia: Single-center Experience

Buse ÖZER BEKMEZ¹, Mehmet BÜYÜKTİRYAKI², Fatma Nur SARI³, Evrim ALYAMAÇ DİZDAR³, Cüneyt TAYMAN³, Şerife Suna OĞUZ³

¹Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

²Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

³Ankara Şehir Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye



ÖZ

Amaç: Bronkopulmoner displazi (BPD), çok düşük doğum ağırlıklı her üç bebekten birini etkileyen uzun dönem ciddi olumsuz sonuçları olan bir prematüre morbiditesidir. Bu çalışmada orta-ağır BPD için antenatal ve postnatal risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Tek merkezli retrospektif kohort çalışmada Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında doğan <32 hafta ve <1500 g bebekler dahil edildi. Orta-ağır BPD tanılı hastalar çalışma grubunu, hafif BPD ve BPD tanısı olmayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup antenatal ve postnatal özellikleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: 626 bebekten oluşan kohortun ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı sırasıyla 28±1.4 hafta ve 1084±225 g'dı. Orta-ağır BPD tanılı 97 bebeğin (%15.4) ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (27±1.5 ve 28.3±1.7 hafta; 933±201 ve 1108±256 g sırasıyla; p<0.001). Doğum salonunda ileri canlandırma (OR 2.64, CI [1.57-4.4]), gestasyonel yaş (OR 0.80 CI [0.67-0.95]), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (haPDA) (OR 1.78 CI [1.05-3.03]) ve geç tam enteral beslenme (OR 1.05 CI [1.02-1.08]) orta-ağır BPD ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Doğum salonunda ileri canlandırma, düşük gestasyon haftası, haPDA ve geç tam enteral beslenme BPD ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve haPDA ile BPD ilişkisinin neden sonuç mu, yoksa BPD'ye gidiş sürecindeki hastalık durumunun bir parçası olup olmadığının ortaya çıkarılması için geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Bronkopulmoner displazi, Enteral beslenme, Prematürite

ABSTRACT

Objective: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the chronic lung disease of prematurity that affects a substantial proportion of extremely preterm infants. We aimed to find out the antenatal and postnatal risk factors for BPD in a large-scale cohort of preterm infants.

Material and Methods: Records of preterm infants born <32 gestational weeks and <1500 g were included in this single-center retrospective study that was performed between January 2014 and December 2018. While babies with moderate and severe BPD constituted the study group, the control group included those with mild BPD and without BPD. Groups were compared in terms of antenatal and postnatal risk factors.

Results: In the final analysis, data of 626 infants were recorded. The mean gestational age and birth weight of the whole cohort were 28±1.4 weeks and 1084±225 g, respectively. Ninety-seven (15.4%) infants in the study group had



0000-0002-0397-1369 :ÖZER BEKMEZ B
0000-0001-8937-4671 :BÜYÜKTİRYAKI M
0000-0003-4643-7622 :SARI FN
0000-0001-8956-0917 :ALYAMAÇ DİZDAR E
0000-0002-9970-0714 :TAYMAN C
0000-0003-4643-7622 :OĞUZ ŞŞ

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Etik Kurul Onayı / Ethics Committee Approval: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu İlkelerine uygun olarak yapılmıştır. Dr. Zekai Tahir Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.05.2018/24-2018 numaralı onay alınmıştır.

Yazarların katkısı / Contribution of the Authors: **ÖZER BEKMEZ B:** Araştırma/çalışmanın sorumluluğunu üstlenmek, ilerlemenin seyrini denetlemek, Çalışma için gerekli literatür taramasında sorumluluk almak, Çalışmanın bütününe veya önemli bölümlerinin yazımında sorumluluk almak. **BÜYÜKTİRYAKI M:** Hasta takibinde sorumluluk almak, ilgili biyolojik matzemelerin toplanması, veri yönetimi ve raporlama, deneylerin yürütülmesi. **SARI FN:** Araştırma ve/veya makalenin hipotezini veya fikrini oluşturan. **ALYAMAÇ DİZDAR E:** Sonuçlara ulaşmak için planlama/metodoloji belirleme. **TAYMAN C:** Sonuçların mantıksal olarak yorumlanması ve sonuçlandırılması. **OĞUZ ŞŞ:** Yazım ve dilbilgisi dışında bilimsel olarak gönderilmeden önce makaleyi gözden geçirme.

Atıf yazım şekli / How to cite : Özer Bekmez B, Büyüktiryaki M, San FN, Alyamaç Dizdar E, Tayman C ve Oğuz ŞŞ. Orta-Ağır Bronkopulmoner Displazide Tek Merkez Deneyimi: Antenatal ve Postnatal Risk Faktörleri. Türkiye Çocuk Hast Derg 2022;16:270-274.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Buse ÖZER BEKMEZ

Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye
E-posta: ozerbuse@hotmail.com

Geliş tarihi/ Received : 29.06.2021

Kabul tarihi / Accepted : 13.09.2021

Elektronik yayın tarihi : 16.11.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.959157

significantly lower gestational age and birth weight compared to those in the control group (27 ± 1.5 vs 28.3 ± 1.7 weeks, and 933 ± 201 vs 1108 ± 256 g respectively, $p<0.05$). Extensive resuscitation in the delivery room (OR 2.64, CI [1.57-4.4]), low gestational age (OR 0.80 CI [0.67-0.95]), hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) (OR 1.78 CI [1.05-3.03]) and delayed full enteral feeding (OR 1.05 CI [1.02-1.08]) were associated with a higher rate of moderate-to-severe BPD.

Conclusion: Large-scale randomized controlled trials are warranted to elucidate whether the association of hsPDA and delayed full enteral feeding with BPD is a real cause and effect relationship or a component of illness state during the process of evolving BPD.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia, Enteral nutrition, Prematurity

GİRİŞ

Bronkopulmoner displazi (BPD), prematürenin multifaktoriyel etiolojile karakterize kronik akciğer hastalığıdır (1). İlk kez 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve daha büyük prematüre bebeklerde görülen, ön planda kistik değişiklikler ve heterojen havalanma ile karakterize eski BPD yerini daha düşük hafta bebeklerde alveolar ve vasküler gelişim bozukluğunun görüldüğü yeni BPD'ye bırakmıştır (1,2). Antenatal kortikosteroid uygulamaları, yaygın kafein kullanımı ve minimal invaziv surfaktan uygulamaları gibi güncel yaklaşımları da içeren tıbbi hizmetlerin iyileşmesi ile birlikte, aşırı preterm bebeklerin yaşam süresinin artması beklenenin aksine BPD oranlarında bir azalmaya neden olmamış ve BPD sıklığı aynı kalmıştır (3). BPD günümüzde hala çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %20-40'ını etkilemeye devam etmektedir (4). Bu yeni tip BPD gelişimine neden olan risk faktörleri araştırmacıların ilgisini çekmiş ve etiolojisini aydınlatmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Genetik yatkınlığın patogeneizde önemli bir rol oynadığı gerçeği yanında, birçok antenatal ve postnatal faktör etiolojide suçlanmıştır (5). BPD gelişiminde en önemli tetikleyici henüz kanaliküler evreden sakküler evreye geçmekte olan akciğer gelişiminin, preterm doğum sonucu duraklaması ve hasarlanmasıdır (5). Bunun yanında intrauterin büyüme kısıtlılığı, koryoamniyonit, preeklampsi, annenin sigara kullanımı BPD için bilinen antenatal predispozan faktörlerden bazılarıdır (3). Bebeğin ilk soluğunu alması ile birlikte BPD gelişimini etkileyebilecek postnatal olaylar zinciri gündeme gelmektedir. BPD ve diğer morbiditeler arasında neden sonuç ilişkisi kurmak oldukça zor olsa da invaziv solunum desteği, ek oksijen kullanımı, sepsis, patent duktus arteriosus ve ekstrauterin büyüme kısıtlılığının BPD ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (3).

Bu çalışmada, geniş bir kohortta orta ve ağır BPD ile ilişkili antenatal ve postnatal faktörlerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu tek merkezli retrospektif kohort çalışmaya, Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında doğan 32 gestasyon hafta ve doğum ağırlığı 1500 g ve altında olan hastalar dahil edildi. Orta ve ağır

BPD tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluşturmaktayken, hafif BPD tanılı hastalar ile BPD tanısı almayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Major konjenital veya kromozomal anomalisi olanlar ile dosya kayıtlarından verilerine ulaşılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için Dr. Zekai Tahir Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.05.2018/24-2018 numaralı onay alınmıştır.

BPD tanısı ve sınıflaması, Jobe AH ve Bancalari E'nin 2001 yılında Ulusal Sağlık Çalıştay'ında önerdiği sınıflamaya göre yapılmıştır (2). Gebelik haftası 32 hafta bebeklerde hafif BPD; en az 28 gün boyunca ek O2 tedavisi alan ve düzeltilmiş 36 hafta veya taburculuk sırasında ek O2 ihtiyacı olmaması olarak tanımlanmıştır (2). Orta ve ağır BPD ise postmenstrüel 36. haftada ya da taburculuk sırasında <30 ek O2 gereksinimi ve ≥ 30 ek O2 veya pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi olarak tanımlanmıştır (2).

Hasta kayıtlarından erken membran rüptürü ve süresi, klinik ve/veya histolojik koryoamniyonit, preeklampsi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve çoğul gebelik varlığını içeren maternal veriler elde edildi.

Neonatal özellikler, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyet, doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığı, antenatal kortikosteroid uygulaması vb demografik özellikler yanında, doğum salonunda ileri canlandırma, respiratuar distres sendromu, surfaktan doz ve sayısı, solunum desteği süresi (invaziv mekanik ventilasyon, noninvaziv solunum desteği ve ek O2 süresi), erken ve geç neonatal sepsis, hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (haPDA), haPDA nedeniyle medikal tedavi ve/veya ligasyon uygulanması, evre 3-4 intraventricüler kanama (6), periventricüler lökomalazi, doğum ağırlığına ulaşılan gün, tam enteral beslenme günü, taburculuk günü ve kilosu, beslenme intoleransı varlığı, nekrotizan enterokolit (modifiye Bell sınıflamasına göre \geq Evre 2b) (7) spontan intestinal perforasyon, prematüre osteopenisi, prematüre retinopatisi (lazer fotokoagülasyon gerektiren) ve mortalite verileri retrospektif olarak hasta kayıtlarından not edildi.

Doğum salonunda ileri canlandırma; hava yolunu temizleme, taktik uyaran verme ve pozitif basınçlı ventilasyona ilaveten endotrakeal entübasyon, göğüs kompresyonu ve/veya ilaç kullanımı olarak tanımlanmıştır.

Beslenme intoleransı tanısı safralı kusma veya bir önceki beslenme volümünün >50 gastrik rezidü saptanması; batın

hassasiyeti veya renk değişikliği, 24 saat içinde ≥ 3 kusma ve sonuç olarak bebeğin beslenme planının bozulması durumu olarak tanımlanmıştır (8). haPDA tanısı, klinik ve ekokardiyografik bulgular varlığında neonatolog ve kardiyolog tarafından konuldu. Solunum sıkıntısı, artmış oksijen veya ventilasyon ihtiyacı, takipne, hipoksi veya başka bir nedenle açıklanamayan apne gibi klinik bulgulara ilaveten ekokardiyografi ile tespit edilmiş geniş duktus çapı (>1.5 mm) ve artmış sol atrium:aort kökü oranı (>1.4) varlığında haPDA tanısı konuldu. haPDA tanısı konulan bebeklere farmakolojik tedavi başlandı. Medikal ajan olarak öncelikle oral ibuprofen, ibuprofen için kontrendikasyon varlığında ise intravenöz parasetamol kullanıldı. haPDA bulgularının devam etmesi durumunda klinisyenin kararı doğrultusunda aynı veya farklı ajanlar ile medikal tedavi tekrarlandı. Farmakolojik tedavilerin başarısız olması durumunda kardiyolog ve neonatolog ortak kararı ile ligasyon uygulandı.

Ünitemizde 2010 yılından beri doğum ağırlığı ve postnatal güne göre hazırlanmış parenteral nutrisyon solüsyonları kullanılmaktadır. Kliniğimizde 32 hafta ve 1500 g ve altında doğan tüm bebeklere en kısa süre içerisinde parenteral nutrisyon desteği başlandı, anneler süt sağma konusunda teşvik edildi ve en kısa sürede minimal trofik beslenme başlandı. Bebeklerin beslenme toleransına göre 3-5 gün minimal beslenme devam edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Devamlı değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenlerin

değerlendirilmesinde Pearson Chi-square test ve Fisher's Exact test kullanıldı. İleri analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, 626 bebeğin verisi analiz edildi. Grupların demografik özellikleri ve antenatal faktörler Tablo I'de verildi. Tüm kohortun ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı sırasıyla 28 ± 1.4 hafta ve 1084 ± 225 g'di. Toplam 626 bebekten 97'si (%15.4) orta-ağır BPD tanısı aldı. Orta-ağır BPD tanılı 97 bebeğin (%15.4) ortalama gestasyonel yaş ve doğum ağırlıkları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (27 ± 1.5 ve 28.3 ± 1.7 hafta; 933 ± 201 ve 1108 ± 256 g sırasıyla; $p<0.001$). Preterm morbiditeleri Tablo II'de verilmiştir. Tek varyant analizinde orta-ağır BPD için anlamlı risk faktörü olan tüm değişkenler lojistik regresyon analizi modeline dahil edildi. Doğum salonunda ileri canlandırma (OR 2.64 CI [1.57-4.4]), gestasyonel yaş (OR 0.80 CI [0.67-0.95], haPDA (OR 1.78 CI [1.05-3.03]) ve geç tam enteral beslenme (OR 1.05 CI [1.02-1.08]) orta/ağır BPD ile ilişkili bulundu.

TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda tek merkezli geniş kohortlu bir seride gestasyonel yaş, doğum salonunda ileri canlandırma, haPDA ve gecikmiş tam enteral beslenme orta-ağır BPD gelişimi ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızda geç tam enteral beslenme lojistik regresyon analizi sonucunda BPD için risk faktörü olarak ortaya konmuştur. Öte yandan, enteral beslenmeye başlama ve doğum ağırlığına

Tablo I: Grupların demografik özellikleri.

Özellik	Orta-Ağır BPD n=97	Kontrol n=529	p
Gestasyonel yaş, hafta*	27 \pm 1.5	28.3 \pm 1.7	<0.001
Doğum ağırlığı, g*	933 \pm 201	1108 \pm 256	<0.001
Erkek cinsiyet, n (%)	50 (51.5)	267 (50.5)	0.47
Sezaryen doğum, n (%)	69 (71)	386 (73)	0.41
Antenatal kortikosteroid, n (%)	61 (62.9)	367 (69.4)	0.12
APGAR 1*	4 \pm 2	5 \pm 1	<0.001
APGAR 5*	6 \pm 1	7 \pm 1	<0.001
SGA, n (%)	76 (78)	460 (86)	0.35
EMR, n (%)	19 (19.6)	102 (19.3)	0.52
Histolojik koryoamniyonit, n (%)	13 (13.4)	60 (11.4)	0.33
Preeklampsi, n (%)	15 (15)	91 (17.2)	0.53
Maternal diabetes mellitus, n (%)	3 (3)	22 (4)	0.50
Çoğul gebelik, n (%)	22 (22.7)	118 (22.3)	0.51

*Ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. **EMR:** Erken membran rüptürü, **SGA:** gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı.

Tablo II: Grupların klinik özellikleri.

Özellik	Orta-Ağır BPD n=97	Kontrol n=529	P
haPDA	66 (68)	207 (39)	<0.001
haPDA için farmakolojik tedavi (2 kür)	28 (28)	58 (11)	<0.001
PDA ligasyonu	7 (7)	10 (2)	0.009
Surfaktan (2 doz)	36 (37)	63 (11.9)	<0.001
İnvaziv ventilasyon süresi*	20±21	3±6	<0.001
Non-invaziv ventilasyon süresi*	22±12	8±8	<0.001
Doğum odasında ileri canlandırma	49 (50)	109 (20)	<0.001
Evre 3-4 İVK	18 (18.6)	29 (5.5)	<0.001
Periventriküler lökomalazi	25 (25.8)	33 (6.3)	<0.001
Erken neonatal sepsis	14 (14.4)	73 (13.8)	0.48
Geç neonatal sepsis	38 (39)	128 (24)	0.002
Doğum ağırlığına ulaşma günü*	15±4	13±6	<0.001
Tam enteral beslenme günü*	20±8	16±7	<0.001
Beslenme intoleransı	52 (53.6)	184 (34.8)	<0.001
Nekrotizan enterokolit	5 (5.2)	7 (1.3)	0.026
Spontan intestinal perforasyon	4 (4)	7 (1.3)	0.075
Prematüre osteopenisi	16 (16.5)	33 (6)	0.003
Prematüre retinopatisi	23 (22)	27 (5.3)	<0.001
Mortalite	6 (6)	5 (1)	<0.001

*Ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Frekanslar n (%) olarak verilmiştir. **haPDA:** hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus, **İVK:** intraventriküler kanama.

ulaşma günü, BPD tanılı hastalarda daha geç, beslenme intoleransı ve NEK ise anlamlı olarak daha sık görülürken regresyon analizinde bir risk faktörü olarak gösterilemedi. BPD gelişimi ile beslenme ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiştir. Malikiwi ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde BPD tanılı bebeklerde tam enteral beslenmenin geciktiğini ortaya koydu (6). Bunun da düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı nedeniyle veya özellikle 2. haftanın sonuna doğru gelişmiş olan haPDA'nın bağırsak perfüzyonunu bozup beslenme intoleransına neden olmasıyla açıklanabileceğini düşünmüşlerdir (9). Yine Wemhoner ve ark. (10) BPD tanılı bebeklerin yaşamlarının ilk iki haftasında daha az enteral beslendiğini ortaya koymuşlardır. Her ne kadar parenteral beslenme ile yeterli kalori ve protein ihtiyacı uygun şekilde kompanse edilmiş olup sağlansa da, BPD gelişiminin önlenmesi için enteral yolla verilmesi gereken makro ve mikronutrient desteğinin belli bir eşiği olduğunu düşündürmüştür (10).

Biz de orta-ağır BPD tanılı bebeklerde parenteral beslenmeden tam enteral beslenmeye geçiş sürecinin daha uzun sürmüş olabileceği, bu durumda tam enteral beslenmenin gecikmesine ve bu dönemde yetersiz protein ve kalori alımına neden olmuş olabileceği hipotezini kurduk. Bu geçiş dönemindeki beslenme araştırmacıların ilgisini çekmiş, bu periyotta özellikle yetersiz protein alımının ektrauterin büyüme geriliği için bir risk faktörü olduğu çalışmalarda ortaya konulmuştur (11). Bu bulgular ile uyumlu olarak yetersiz beslenme sonucunda yaşamın ilk dört

haftasındaki büyüme kısıtlılığının BPD için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (12).

Düşük gestasyonel yaşın BPD için en kritik risk faktörü olması uzun süredir bilinen bir gerçek olmakla birlikte, prematürenin kendisinin mi yoksa prematüriteye neden olan faktörlerin mi BPD ile ilişkili olduğu hala açıklığa kavuşmamıştır (13). Kanaliküler evreden sakküler evreye geçmekte olan akciğerde, preterm doğuma sıklıkla eşlik eden intrauterin büyüme kısıtlılığı, inflamasyon, enfeksiyon ve oksijen toksisitesi gibi etkenlerin de varlığıyla vasküler ve alveolar gelişim durmaktadır (13).

Çalışmamızda orta-ağır BPD tanılı 97 hastanın 49'unun (%50) doğum odasında ileri canlandırma ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Regresyon analizinde orta-ağır BPD ile ilişkisi en güçlü değişkendir. Özellikle solunum desteği olmaksızın geçiş sürecini tamamlayamayan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, daha ilk solukla birlikte baro/volütravma ve oksijen hasarı oluşturarak akut akciğer hasarı başlamaktadır (14). Bu nedendir ki güncel rehberler ilk solukta başlayan akciğer hasarlanması kaskadını azaltmaya yönelik entübasyondan kaçınılması, akciğer koruyucu stratejiler olan nazal CPAP, minimal invaziv surfaktan ve kısıtlı oksijen sunumu gibi uygulamaların rutin hale gelmesini önermektedir (14). Çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı olup doğum salonunda veya yoğun bakım izleminde ileri canlandırma alan bebeklerin dahil edildiği bir sistematik derleme ve metaanalizde, ileri canlandırmanın kronik akciğer hastalığı

için predispozan bir faktör olmadığı ortaya konmuştur (15). Öte yandan bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve doğum salonundaki canlandırma nedenleri farklı olabileceği, uygun çıkarım yapmak için bunların ayrı değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (15). Klinger ve ark. (16) da popülasyon bazlı 1663 BPD tanılı bebeğin dahil edildiği geniş bir seride, bizim çalışmamıza benzer şekilde doğum salonunda ileri canlandırmanın BPD ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda haPDA varlığının, orta-ağır BPD gelişimi için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. İlâveten, haPDA için iki veya daha fazla medikal tedavi alımı ve ligasyon yapılmasının BPD ile ilişkili olduğu gösterilmişse de, lojistik regresyon analizinde anlamlı bir ilişki ortaya konmadı. Bu araştırmacıların en çok ilgisini çeken konuların başında gelmektedir. BPD ile PDA varlığı, büyüklüğü/şant miktarı, süresi, tedavi edilip edilmeme durumu, medikal veya cerrahi tedavi uygulaması ve zamanlaması ilişkisi çok sayıda retrospektif ve prospektif kontrollü araştırmada sorgulanmıştır (17). BPD ile haPDA'nın ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmesine rağmen, bu ilişkinin gerçek bir neden sonuç ilişkisi mi ya da PDA'nın BPD gelişimine neden olan klinik hastalığın basit bir belirtici mi olduğu konusu hala tartışmalıdır (14). Bizim çalışmamızda haPDA ile BPD ilişkisi ortaya konmuştur. En güncel çalışmalar, medikal tedaviyi birinci haftadan sonraya ertelemenin artmış BPD ve BPD/ölüm ile ilişkili olduğunu göstermektedir (18). Öte yandan, Clyman ve ark. (19) PDA-TOLERATE çalışmasında orta-büyük PDA'da farmakolojik tedavi verilen grup ile konservatif olarak takip edilen hasta grubu arasında BPD insidansı açısından fark göstermemiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Nutrisyon detayları (örneğin toplam kalori, protein ve lipid alımı, mayi miktarı), haPDA tanı ve tedavisiyle ilgili (tanı-tedavi günü, şant büyüklüğü, tedavi tipi ve dozu) verilerin olmayışı çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biridir. Ek olarak kontrol grubunda hafif BPD tanılı hastaların da olması sonuçlar üzerinde etki yaratmış olabilir.

Sonuç olarak bu tek merkezli beş yıllık geniş bir kohortta yapılan çalışmada doğum salonunda ileri canlandırma, düşük gestasyon haftası, haPDA ve gecikmiş tam enteral beslenme BPD ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tam enteral beslenmeye geçiş süresi ve haPDA ile BPD ilişkisinin neden sonuç mu yoksa BPD'ye gidiş sürecindeki hastalık durumunun bir parçası olup olmadığının ortaya çıkarılması için, geniş çaplı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Eng J Med* 1967;276:357-68.
2. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: 50 years after the original description. *Neonatology* 2019;115:384-91.

3. Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment. *Lung* 2018;196:129-38.
4. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr* 2018;197:300-8.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Care Med* 2001;163:1723-9.
6. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
7. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:409-32.
8. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight g: a prospective randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;1-7.
9. Malikiwi AI, Lee YM, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation. *Early Hum Dev* 2019;131:29-35.
10. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pul Med* 2011;11:7.
11. Miller M, Vaidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: A nutrition-based approach for evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:489-97.
12. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-61.
13. Hwang JS, Rehan VK. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology, prevention and treatment. *Lung* 2018;196:129-38.
14. Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol* 2017;37:1171-9.
15. Shah PS. Extensive cardiopulmonary resuscitation for VLBW and ELBW infants: a systematic review and meta-analyses. *J Perinatol* 2009;29:655-61.
16. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B, Israel Neonatal Network. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:115.e1-9.
17. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenital Heart Dis* 2019;14:27-32.
18. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol* 2018;42:235-42.
19. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdev O, Bulbul A, Hakansson S, PDA TOLERATE Trial Investigators. PDA-TOLERATE Trial: An exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. *J Pediatr* 2019;205:41-8.