

## Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin değerlendirilmesi

### Evaluation of very-low-birth-weight preterm infants with bronchopulmonary dysplasia

Esin Yıldız Aldemir, Sultan Kavuncuoğlu, Sibel Özbek, Emel Altuncu, Mehmet Nevzat Çizmecici

Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışma Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'mizde (YYBB) izlenen 32. gebelik haftasından erken doğan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığını ve etiyolojik risk etmenlerini, klinik özelliklerini, erken hastalık ve ölüm oranını irdelemek için yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında YYBB'de izlenen ÇDDA erken doğmuş bebeklerde BPD tanısı alanların; doğum şekli, cinsiyeti, doğum ağırlığı, gestasyon haftası ve etiyolojik risk etmenleri araştırıldı. Steroid tedavi gereksesi, süresi ve erken komplikasyonları kaydedildi. Olguların diğer hastalık oranları irdelendi. Ölüm oranı ve nedenleri sorgulandı.

**Bulgular:** Yoğun bakım birimizde bu dönemde 2226 erken doğmuş bebek izlendi. Bunların 825'i (%37) ÇDDA olup yaşayan 663 olgudan 42'sine (%6,3) BPD tanısı konuldu. Etiyolojik risk etmenlerinden erken membran rüptürü %24, geç sepsis %66 (kültür (+) %20, klinik sepsis %46), respiratuar distres sendromu %60, pnömoni %52, menenjit %14, patent duktus arteriyozus %25 olguda tanımlandı. Kırkbir olgu ventilatör desteği aldı, 22 olguya sürfaktan verildi. Ortalama ventilatöre giriş süresi 5,3±6,6 gün, ortalama ventilatörde kalış süresi 12,3±11,0 gün idi. Steroide klinik yanıt %80 olup, tedavi sonrası oksijenden ayrılma zamanı ortalama 8,50±5,49 gün olarak bulundu. Steroid komplikasyonlarından hiperglisemi %38, hipertansiyon %21, enfeksiyon %9 sıklığında olup, hepsi geçici yan etkilerdi. Bronkopulmoner displazi'li yedi olgu (%16) kaybedildi. Ölüm nedenleri sepsis, pnömoni ve nekrotizan enterokolit idi.

**Çıkarımlar:** Bronkopulmoner displazi çok etmenli olarak gelişmektedir. Ancak en önemli risk etmenleri erken doğum, ÇDDA, mekanik ventilasyon, doğum öncesi ve sonrası enfeksiyonlardır. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 25-30*)

**Anahtar kelimeler:** Bronkopulmoner displazi, çok düşük doğum ağırlığı, erken doğum, oksijen tedavisi, ventilatör desteği

#### Summary

**Aim:** The study has been done to assess the frequency, etiological risk factors, clinical characteristics, mortality and morbidity rates of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very-low-birth-weight (VLBW) preterm infants under 32<sup>nd</sup> gestational weeks, in the neonatal intensive care unit (NICU).

**Material and Method:** Preterm infants with VLBW characteristics who were diagnosed with BPD between January 2003 and December 2004 have been evaluated for the way of delivery, gender, birth weight, gestational age and etiological risk factors. Duration of the steroid therapy and its early complications have been recorded. Other causes of morbidity and mortality have been assessed.

**Results:** 2226 preterm infants have been admitted to the NICU between January 2003 and December 2004. 825 (37%) of these infants were VLBW and 162 died. Forty-two (6.3%) of these cases were diagnosed with BPD. Of the etiological factors premature rupture of membranes represented 24%, respiratory distress syndrome 60%, sepsis %66, pneumonia 52%, meningitis 14% and patent ductus arteriosus 25% among the cases. Ventilatory support was needed for 41 infants and 22 of the cases were administered surfactant therapy. Mean initial time for ventilatory support was 5.3±6.6 days whereas mean duration of the ventilatory support was 12.3±11.0 days. Clinical response to steroid therapy was found to be 80% whereas weaning from oxygen took 8.50±5.49 days. Of the steroid complications hyperglycemia represented 38%, hypertension 21% and infection 9% of the cases and none of these adverse effects were permanent. Seven infants (16%) with BPD died and sepsis, pneumonia and necrotizing enterocolitis were found to be responsible.

**Conclusions:** BPD arises multifactorially. Preterm labor, VLBW, mechanical ventilation, prenatal and postnatal infections should be mentioned among the most important risk factors. (*Türk Arch Ped 2010; 45: 25-30*)

**Key words:** Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, oxygen therapy, ventilatory support, very low birth weight

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Esin Yıldız Aldemir, Barış Mah. Gazi Sk. Klas Apt. No: 3/54 Adakent, Beylikdüzü. İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 0212 543 62 70/185 Gsm: +90 505 802 18 50 E-posta: esinyildizal@yahoo.com

**Geliş Tarihi/Received: 22.07.2009 Kabul Tarihi/Accepted: 08.02.2010**

## Giriş

Son 40 yılda yenidoğan alanındaki gelişmeler sayesinde 32 hafta ve 1500 gramdan küçük bebeklerin uzun süreli izleminde yenidoğanın kronik hastalıkları gündeme gelmiştir. Bronkopulmoner displazi'de (BPD) bu hastalıklardan biridir.

Bronkopulmoner displazi ilk kez 1967 yılında Northway ve ark.'ları (1) tarafından ventilatörde izlenen ağır respiratuar distres sendromlu bebeklerin doğum sonrası 28. günde oksijen tedavisine gereksinim duyanların hastalığı olarak tanımlanmıştır. Daha sonra ventilasyon ölçütleri 28. günde oksijen bağımlılığı ve sıra dışı akciğer grafi bulguları olarak değiştirilmiştir. 2001 yılında Alan Jobe ve Bancalari (2) "postkonsepsiyonel" 36 gebelik haftası veya hastaneden çıkıştaki oksijen gereksinimini ölçüt olarak almış ve bu yeni BPD tanımı literatürde kabul edilmiştir.

Son on yılda bu konuda yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalarda, eski ve yeni BPD'de farklılıklar, etiyolojik risk etmenleri, izlem ve tedavi protokolleri, koruyucu önlemler araştırılmaktadır. Eski BPD'li hastaların otopsilerinde, enflamasyon, parankimal fibroz, alveoler septal fibrozda artış, lob veya lobüllerde havalanma fazlalığı, atelektazi alanlarını içeren heterojen akciğer dokusu dikkati çekmektedir. Yeni BPD'li olguların akciğer histopatolojisinde ise; az miktarda fibrozun yanında küçük ve büyük havayollarında epiteliyal metaplazi, düz kas hipertrofisi ve fibroz saptanmıştır. Bu patolojiye neden olan en önemli hazırlayıcı etmenlerin; erken doğum zemininde hava yollarındaki uyum azlığı, pro ve anti enflamatuar araçların yetersizliği ve dengesizliği, olgunlaşmamış makrofaj ve nötrofil işlevi, anti proteolitik ve antielastolitik sistem eksikliği sonucu akciğer dolusu ve havalanmasında bozulma, akciğer sürfaktan sentezinde duraklama olarak özetlenebilir (2-4).

Bronkopulmoner displazi oluşumu görüldüğü gibi çok etmenli olup son yıllarda solunum tedavilerinde düşük basınçla ventilasyon ve kontrollü oksijen kullanımı sayesinde barotravma ikinci planda kalmıştır. Ventile olmayan ve/veya respiratuar disties sendromu (RDS) olmayan erken doğmuş bebeklerde de BPD'nin görülmesi araştırmaları enflamasyona yönlendirmiştir (4-6). Koriyoamniyonit, intrauterin sitokin (TNF $\alpha$ , IL-1,IL-6,IL-8) yanıtına neden olarak BPD oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Yine erken doğan bebeklerin doğum sonrası değişik enfeksiyonları, sepsis, pnömoni, nekrozan enterokolit (NEK) vs. etiyolojide önemli risk etmenleridir (5,8).

Riskli bebeklerde antioksidan sistemlerindeki yetersizlik nedeniyle, yüksek yoğunlukta ve uzun süreli oksijen tedavisi oksitratma yaparak akciğer hasarlanmasına neden olur. Bu nedenle BPD'yi önleyici yaklaşımlarda olabildiğince düşük yoğunlukta oksijen verilmesi önerilmektedir. Antioksidan kapasiteyi arttırmak için süperoksit dismutaz enziminin verilmesi deneysel aşamalarda kalmış ve klinik uygulamaya geçmemiştir (9).

Çok merkezli çalışmalarda farklı dönemlerde ölçülen BPD sıklığında "konvansiyonel" ventilasyon, doğum sonrası steroid, doğum odasında oksijen tedavisinin BPD'yi azalttığı bildirilmiş, HFO (high frequency oscilation) ile ventilasyon, sürfaktan verilmesi, doğumhanede entübasyon, maske

ile entübasyon ve göğüs kompresyonunun BPD oluşmasında ve seyrinde etkili olmadığı bildirilmiştir. Çok merkezli olan bu metaanalizde bazı merkezlerde çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) grupta 2001 yılında BPD sıklığı %13,4-66,7 bulunurken 2003 yılında %4-58,3 olarak bildirilmiştir (10).

Biz bu çalışmamızda Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'nde (YYBB) izlenen 32 gebelik haftasından küçük doğan bebeklerde; BPD sıklığını, etiyolojik risk etmenlerini ve solunum destek tedavilerinin, oksijen kullanımının ve steroid tedavisinin etkilerini araştırdık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında YYBB'de izlenen 32 gestasyon haftasının (GH) altında doğan bebeklerin bilgilerine birimizin veri tabanından ulaşıldı. Bu grup içerisinde BPD tanısı konulan olgular araştırıldı.

Bronkopulmoner displazi etiyolojisinde rol oynayan risk etmenlerinden; GH, doğum ağırlığı, cinsiyet, erken membran rüptürü (EMR), RDS, RDS dışı solunum sorunu (apne, pnömoni), sepsis, patent duktus arteriyozus (PDA) ve NEK sorgulandı.

Bronkopulmoner displazi tanısında; hastaneden çıkışta veya "postkonsepsiyonel" 36. haftada (hangisi daha önce ise) solunum destekli veya desteksiz oksijen gereksiniminin sürmesi ölçüt olarak alındı (2).

Erken membran rüptürü tanısında; amniyon zarının yırtılma süresinin 18 saatten uzun olması ölçüt kabul edildi. Gebelik haftası tayininde New Ballard skorlaması (11), NEK sınıflamasında değiştirilmiş Bell ölçütleri (12), kafa içine kanama (KİK) sınıflamasında Papill sınıflaması (13), sepsis tanısında 72 saatten sonra ortaya çıkan klinik tabloda hemokültür pozitifliği ve/veya lökositöz-lökopeni, trombositopeni, I/T>0,2 ölçütleri kullanıldı. Respiratuar distres sendrom ve pnömoni klinik ve radyolojik bulgularla tanımlandı.

Ventilatörde solunum desteği yapılan olgularda; ventilatöre giriş zamanı, ventilasyon süresi, ventilasyon modu (pozitif basınçlı ventilasyon-PPV, sürekli pozitif hava yolu basıncı-CPAP) ve sürfaktan kullanımı kaydedildi.

Erken doğmuş bebeklerin izlemi sırasında ilk 72 saatte yapılan kraniyal ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Patent duktus arteriyozus tanısı fizik muayene ve ekokardiyografi yapılarak çocuk kardiyoloğu tarafından tanımlandı.

Steroid tedavisi gerekçeleri: BPD tanı ölçütlerini taşıyan, radyolojik ve klinik bulguları olan bebeklere ciddi kısa ve uzun vadeli yan etkileri nedeniyle geç steroid tedavisi verildi. NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) ve NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) ölçütlerine göre hafif, orta ve ağır BPD sınıflaması dikkate alındı. Buna göre 32 GH altındaki BPD'li olgularda genel ölçüt olarak 28 günlük oksijen tedavisi sonrası; 36 GH ve/veya hastaneden çıkışta (hangisi önce ise) oksijen gereksiniminin düzeyi hastalığın şiddetini belirlemede kullanılmaktadır (2,14,15). Aşağıda hafif-orta ve ağır BPD ayırımı yapılmıştır.

**Hafif BPD:** Oksijen gereksinimi oda havasında olan

**Orta BPD:**  $FiO_2 \leq \%30$  olan (başlık altında veya küvöz içi oksijen)

**Ağır BPD:**  $FiO_2 \geq \%30$  olup PPV veya burundan CPAP gerektiren olgular

Bu sınıflandırmaya göre orta ve ağır BPD olan 42 olguya doğum sonrası 28. günden sonra steroid verildi. Steroid olarak deksametazon 0,4 mg/kg üç gün, 0,2 mg/kg üç gün, 0,1 mg/kg üç gün (damar yoluyla) olmak üzere toplam dokuz gün kullanıldı. Olgular yan etkiler yönünden izlendi.

İstatistiksel analizlerde student t testi ve Ki kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak  $p \leq 0,05$  kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma tarihleri arasında YYBB'de 2226 erken doğmuş bebek değişik sorunlar nedeniyle izlendi. Bu bebeklerin 825'i (%37) ÇDDA grupta olup 162 bebek eksitus oldu. Ölüm oranı %19 idi. Yaşayan bebeklerde BPD sıklığı %6,3 olarak bulundu. Olguların doğum ağırlığı (DA) ve GH'ye göre dağılımları Tablo 1 ve 2'de verildi.

Bronkopulmoner displazi'li olguların %86'sının 30 GH'den, %67'sinin 1000 gramdan küçük olduğu görüldü.

Cinsiyet dağılımında %62'si erkek, %38'i kız idi. Doğum şekli kendiliğinden vajinal yol %57 ve sezaryen doğum %43 olarak bulundu.

Etiolojide rol oynayan risk etmenlerinden EMR %24, RDS %60, pnömoni %52 (%36'sı ventilatörde iken), geç

sepsis %66 (kültür (+) %20, klinik sepsis %46), menenjit %14, NEK %16, PDA %25 sıklıkta idi (Tablo 3).

Bir olgu dışında tüm BPD'li olgular ventilatör desteği aldı. Yirmibir olguya (%50) sürfaktan verildi.

Ventilatör desteği gören hastaların ventilatöre giriş günü 28 GH'den küçüklerde  $7,8 \pm 8,4$ , 28 GH'den büyüklerde  $5,3 \pm 6,6$  olup, ventilatörde kalış süresi sırasıyla  $11,3 \pm 12,7$  ve  $8,8 \pm 5,6$  gün, oksijen tedavisi süreleri ise  $54,14 \pm 15,36$  ve  $50,8 \pm 23,8$  gün idi (Tablo 4). Bronkopulmoner displazi'li bebeklere verilen oksijen tedavisinin oksijen konsantrasyonuna ( $FiO_2$ ) ve gününe göre değerlendirilmesi yapıldı ve Tablo 5'de özetlendi.

Kafa içine kanama 21 olguda (%50) saptandı. Üç olgu (%7) evre III KİK idi. Evre IV KİK'li hasta yoktu. Bir olguda periventriküler lokomalazi (PVL) saptandı.

Bronkopulmoner displazi'li olgularda NEK sıklığı yedi olup (%16), evre II ve üzeri NEK'li hasta sayısı beş (%12) idi.

Bronkopulmoner displazi'li 42 bebeğe steroid olarak damar yoluyla deksametazon verildi. Doz şeması 0,4 mg/kg üç gün, 0,2 mg/kg üç gün, 0,1 mg/kg üç gün şeklindeydi. İki olguda yoğun oksijen gereksinimi devam ettiğinden süre iki haftaya uzatıldı. Steroid tedavisine klinik yanıt 34 hastada (%80) alındı. Yanıt süresi 2-2,5 gün olup ortalama  $8,5 \pm 5,49$  günler arasında değişmekteydi. Steroid tedavisi komplikasyonları olarak 16 (%38) olguda hiperglisemi, 9 (%21) olguda kan basıncı yüksekliği, 4 (%9) olguda enfeksiyon görüldü. Sindirim sistemi kanaması olmadı. Komplikasyonlar inatçı olmayıp hızla düzeldi.

DA	n (%)	BPD n (%)
500-749	42 (%6)	8 (%19)
750-999	126 (%19)	20 (%15)
1000-1499	495 (%75)	14 (%2)
Toplam	663	42 (%6,3)
GH	n (%)	BPD n (%)
<28	62 (%9)	18 (%29)
28-30	176 (%27)	24 (%13)
31-32	425 (%64)	0
Toplam	663	42 (%6,3)

GH: Gestasyon haftası

DA: Doğum ağırlığı

BPD: Bronkopulmoner displazi

Gebelik haftası	n	%
24-25	4	10
26-27	14	33
28-29	18	43
30	6	14
31-32	0	0
Toplam	42	100
Doğum ağırlığı (gr)	n	%
500-999	7	17
750-999	21	50
1000-1249	11	26
1250-1499	3	7
Toplam	42	100

**Tablo 3. Bronkopulmoner displazi gelişimini etkileyen risk etmenleri ve sıklık (ÇDDA n:825, Yaşayan ÇDDA n:663, BPD n:42)**

	N	%
<b>Sıklık toplam</b>		
yaşayan	42/825	5,1
	42/663	6,3
<b>Perinatal etmenler</b>		
≤28 GH	32	76
<1000 gr	28	67
Cinsiyet		
Erkek/Kız	26/16	62/38
Doğum şekli		
Vajinal/Sezaryen	24/18	57/43
EMR	10	24
<b>Eşlik eden hastalık</b>		
RDS	25	60
Pnömoni toplam	22	52
ventilatöre bağlı	8	19
Geç sepsis	28	66
Kültür (+)	8	20
Klinik sepsis	20	46
NEK	7	16
≥ evre II	5	12
PDA	11	25
KİK	21	50
≥ evre III	3	7

GH: Gestasyon haftası, EMR: Erken membran rüptürü, RDS: Respiratuar distres sendromu, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, KİK: Kafa içi kanama

Gebelik haftası	Ort. ventilatöre giriş zamanı (gün)	Ort. ventilasyon süresi (gün)	Ort. oksijen tedavi süresi (gün)
<28 hafta	7,8±8,4	11,3±12,7	54,14±15,36
>28 hafta	5,3±6,6	8,8±5,6	50,8±23,8

Solunum tedavisi şekli	FiO <sub>2</sub> %	O <sub>2</sub> tedavisi süresi (ort. gün)
PPV	≥30	12,3±11
CPAP	≤30	7,8±5,5
Başlık altında	21-30	15,5±7,3
Küvöz içi O <sub>2</sub>	21-30	28,9±13,2

İki hasta eve oksijen tüpü ile taburcu edildi. Bir olgu steroid tedavisinin üçüncü gününde sepsis, NEK tablosunda kaybedildi. Diğer altı olgu ise pnömoni, NEK, sepsis nedenleriyle eksitus oldu, ölüm oranı %16,6 bulundu.

## Tartışma

Riskli gebelikler ve yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak çoğul gebelikler; ÇDDA'lı bebeklerin doğmasına neden olmuştur. Yaşam sınırlarının 22-24 haftaya, doğum ağırlığının 500 grama inmesi ve yıllar içinde yenidoğan yoğun bakım koşullarının gelişmesi özellikle 1990'lı yıllardan sonra, ÇDDA'lı bebeklerin (<1500gr, <32 GH) yaşatılmasına neden olmuştur.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve bazı gelişmiş ülkelerin katıldığı çok merkezli çalışmalarda; 1980'li yıllardan 2000'li döneme kadar ÇDDA erken doğmuş bebeklerin yaşatılma oranları %74-86 olarak bildirilmiştir (8,16,17).

Bronkopulmoner displazi 32 GH'den küçük bebeklerin önemli bir hastalığıdır. Yaşatılan bebeklerde BPD sıklığı Kanada'dan Lee ve ark.'ları tarafından (18) %26, NICHHD'nin çalışmasında %3-43, ortalama %23 olarak bildirilmiştir (16).

2005 yılında Ehrenkranz ve ark.'ları (15) çok merkezli çalışmalarında yeni BPD ölçütlerine göre sıklığı 500-750 gr %52, 751-1000gr %34, 1001-1200gr %15, 1201-1500 gr %7 olarak bildirmişlerdir.

2006 yılında Michele C. ve ark.'ları (19) üç merkezi içeren çalışmalarında ise 2001-2003 yılları arasında BPD sıklığını sırasıyla %24, %27, %29 olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizden Özkan ve ark.'ları (9) birimlerinin BPD sıklığını %30 olarak bildirirken bu olguların %36'sının 28 GH, %41,9'unun 1000 gr altındaki bebekler olduğunu belirtmişlerdir.

Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'mizde Ocak 2003- Aralık 2004 tarihlerinde 2226 bebek izlendi ve 825'i (%37) ÇDDA idi. Çok düşük doğum ağırlıklı olguların 162'si (%19) eksitus oldu, yaşayanlarda BPD sıklığı (42/663) %6,3 olarak bulundu. Bronkopulmoner displazi'li bebeklerin %76'sı ≤28 GH, %67'si 1000 gramdan küçüktü. Doğum ağırlığı ve GH arttıkça BPD sıklığının azaldığı görüldü. Sonuçlar Ehrenkranz'ın (15) çalışmasına benzer bulundu.

Çalışmamızda BPD'li bebeklerin %62'si erkek idi ve bu oran RDS'nin erkeklerde daha sık görülmesine bağlandı. Literatürde de BPD'nin beyaz ırk ve erkek cinsiyette daha sık olduğu belirtilmişti (8,10,20).

Yeni BPD etiopatogenezi doğum öncesi ve sonrası enflamasyon ve enfeksiyonun önemi vurgulanmaktadır. Koriyoamniyonit ve/veya EMR'nin, erken doğmuş bebeklerde intrauterin sitokin yanıtına neden olarak akciğer hasarlanmasına yol açtığı bildirilmektedir (5). Çalışmamızda klinik koriyoamniyonit yoktu, EMR ise %24 sıklıktaydı. Doğum sonrası geç sepsis 28 olguda (%66) tanımlandı. Yirmisi klinik, sekizi kültür (+) olguları. Üreyen mikrorganizma koagülaz (-) stafilokok (n:6), Gram (-) basiller (n:2) idi. Altı olguda menenjit saptandı.

Düşük doğum ağırlığı ve GH immün yanıtı olmayan bu bebeklerde yüksek enfeksiyon oranlarına neden olmuştur. Sepsisli olgularımızın 19'u 28 GH, 21'i 1000 gram altındaki bebeklerdi. Literatürde sepsis sıklığı %22-27 (19), %26,4, %13,8 (17), %35-6 (15), %30 (9) olarak bildirilmiştir. Ayrıca önemli bir enfeksiyon olan pnömoni hastalarımızın 22'sinde (%52) tanımlanmış, bunlardan sekizi ventilatöre bağlı pnömoni olarak izlenmiştir. Doğum sonrası enfeksiyon oranımız literatürde bildirilen oranlardan yüksek bulunmuştur.

Nekrotizan enterokolit, BPD etiopatogenezi içinde önemli enflamasyon ve sitokin yanıtı ile ilgili bir hastalık olması nedeniyle (8). Çalışmalarda merkezlerin sıklıkları verilmektedir; özellikle evre II üzerinde verilen sıklıklar %4-6 (16), %34 (9), %7,8-13,9 (15) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda evre II üzeri NEK beş olguda (%12) tanımlanmıştır.

Patent duktus arteriyozus, soldan sağa şant nedeniyle pulmoner akımda ve akciğer işlevlerinde etkilenmeye neden olarak BPD gelişimine zemin hazırlar (21-23). Çalışmalarda sıklık %15,7-%15,1 (17), %16 (9) olarak bildirilirken bizim çalışmamızda PDA %25 sıklıktadır.

Yeni BPD etiolojisinde olgunlaşmamış akciğer, enflamasyondan sonra oksijen tedavisinin etkilerinin zararları sorgulanmakta, bu konuda çok merkezli çalışmalarda oksijen tedavi yöntemleri, ventilatörde kalış süreleri, ventilasyon modları, "pulse" oksimetre satürasyonunun düzeyleri konusunda kararlar alınmakta ve öneriler uygulanmaktadır.

Speer ve ark.'ları (24) Almanya'dan yaptıkları çalışmada; özellikle yaşamın ilk iki haftasında 30 GH altındaki bebeklerde "pulse" oksimetrede oksijen satürasyonu %86-93 arasında, iki haftadan taburcu olana kadarki dönemde %92 civarında tutulmasını önermektedir (24). Bu çalışmada araştırmacılar 30 GH'den küçük bebekleri ilk iki hafta %91-94 ve %95-98 satürasyon aralıklarıyla izleyip karşılaştırdıklarında yüksek satürasyon grubunda BPD'nin sık olduğunu bildirmişlerdir.

Vermont Oxford Network'un Breath Savers Group ile birlikte yaptıkları çok merkezli bir çalışmada BPD'yi önleme adına verilen eğitimlerden sonra 2001 ve 2003 yılları karşılaştırıldığında oksijen tedavisinde yapılan değişikliklerin, ileri erken doğmuş bebeğin retinopatisi (ROP) ve ile-

ri KİK'de anlamlı azalmaya neden olduğu, diğer hastalıklarda fark görülmediği bildirilmiştir. Tedavide "konvansiyonel" ventilasyon, doğum odasında oksijen tedavisi postnatal steroid BPD azalmasına neden olurken, HFO kullanımının, herhangi bir zamanda sürfaktan verilmesinin, doğumhanede entübasyonun, maske ile ventilasyonun ve göğüs kompresyonunun BPD gelişmesinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada herhangi bir zamanda burundan uygulanan CPAP'ın BPD sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (10).

Hany Aly (25) bu konuda yazdığı makalede Washington Üniversitesi hastanesinde erken CPAP uygulanmasıyla 1997'den beri BPD'nin %33'den %4'lere düştüğünü vurgulamış ancak CPAP ile ilgili bilimsel çalışmaların çok merkezli yapılabildiği etkilerinin araştırılmasını önermiştir. Yaşamın ilk saatlerinden itibaren oksijen tedavisi, ağır RDS'li bebekler kadar ventilasyon desteği gerekmeyen hafif RDS'li grup için de önerilmektedir.

Bizim çalışmamızda olguların biri hariç hepsi ventilatörde izlenen klinik sınıflamada orta, ağır gruptaki olgulardır. Hastalarımızın BPD etiolojisinde; %60'ında RDS, %40'ında sepsis, pnömoni, EMR, PDA'nın rolü olduğu görüldü. Literatürde RDS olmadan BPD gelişen olguların tartışıldığı çalışmalar bildirilmiştir (6,7).

Literatürde sürfaktan kullanımının ve BPD'ye etkisi ve etkisizliği konusunda çalışmalar yapılmıştır (9,16). Bronkopulmoner displazi'nin azaltılmasında sürfaktanın etkisi hala tartışmalı olup çalışmamızda olguların %52'sine sürfaktan verilmiştir.

Bronkopulmoner displazi'li hastalarımızın ventilatörde izlem ve oksijen tedavi süresine bakıldığında; 28 GH'den küçük bebeklerin ventilatörde izlem süresinin ortalama 1-15 gün olduğunu, buna karşılık oksijen tedavilerinin 40-70 gün civarında sürdüğünü, 28 GH'den büyük olguların sırasıyla 1-13 gün ventilatörde izlendiğini ve 25-74 gün arasında oksijen almaya devam ettiğini gözledik.

Çalışmamızdaki BPD'li olgular Alan Jobe ve Bancalari'nin (15) yayınladıkları klinik sınıflamaya göre orta ağır BPD grubundaydı. Tablo 5'de bu ölçütlere göre oksijen tedavi şekli ve süreleri gösterildi. Son yıllarda literatürde de %30 ve üzeri FiO<sub>2</sub> ile ventilasyonun ortalama 5-7 gün civarında tutulması öncesinde ve/veya devamında CPAP ile oksitratma ve barotravmadan kaçınılması önerilmektedir (25). Hastalarımıza PPV modunda %30 ve üzeri FiO<sub>2</sub> ile ventilasyon süresi ortalama 12 gün bulundu.

Çalışmamızda %30 FiO<sub>2</sub> altında CPAP verme süresi PPV'ye göre daha kısaydı (Tablo 5). Buna karşılık %21 ve üzeri oksijen tedavisinde (başlık altında ve küvöz içi) süre uzundu. İki olgu oksijenden ayırlamadığı için oksijen tüpü ile taburcu edildi. Evde oksijen tedavisi konusunda literatürde ortak karar olmamasına karşın Amerikan Toraks Derneği, retinopati riski olanların ROP tedavisinden sonra, Alman Yenidoğan Derneği ise pulse oksimetre satürasyonunun %80-94 sınırlarında olmasını ölçüt olarak önermektedir (24). Eve oksijen tedavisi ile gönderilen olgularımızda yaşamsal bulguların normal, enfeksiyon ve biyokimyasal belirteçlerinin normal, ROP muayenesinin tamamlanmış, oksijen satürasyonunun %85-95 düzeyinde olması ölçüt olarak alındı. Ayrıca anneye eğitim verilerek bebeğin bakımı ve tedavisi öğretildi ve yakın poliklinik izlemine çağrıldı. İki olgunun da altı ay içinde oksijenden ayrıldığı görüldü.

Bronkopulmoner displazi'de ilaç tedavisi halen tartışmalıdır. Steroidler antienflamatuvar etkileri nedeniyle erken ventilatörden ayrılmayı hedefleyen çalışmalarda 0-4 gün, 7-14 gün, 21 günden sonra şeklinde kullanılmıştır. Ancak izlem çalışmalarında ciddi nörogelişimsel komplikasyonlardan başta beyin felcinin görülmesiyle çok erken, erken, orta erken uygulamalar bırakılmış, gerekçesi olanlarda geç dönem kullanımı önerilmiştir (26,27).

Alman Yenidoğan Derneği'nin çalışmasında 2000-2003 yılları arasında 1000 gr'dan küçük bebeklerde steroid tedavisi %26, Vermont Oxford Network grubunun 2002 yılındaki raporunda ise %2 olarak bildirilmiştir (24). Başka bir çalışmada, doğum sonrası steroid kullanımının %16,9'dan %6,7'e düştüğü bildirilirken steroid tedavisinden hastaların yararlandığı ve BPD sıklığının azaldığı bildirilmiştir (10).

Michele C ve ark.'larının (19) çok merkezli çalışmalarında 1996-1998 yılları arasında steroid kullanımının %25, 2004 yılında %8 sıklıkta olduğu bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda yaşayan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (663 olgu) orta ve ağır BPD sıklığımız ve steroid kullanma oranımız %6'dır. Bu oran son yıllardaki sıklığa yakındır.

Literatürde steroid tedavisinde doz ve süre konusunda kesin görüş birliği yoktur. Önerilen doz 0,5-1 mg/kg/gün, süre ise 3-21 gündür (26-28). Son yıllarda sürenin kısa tutulması konusunda (ortalama beş gün) öneriler varsa da kesin kararlar yayınlanmamıştır. Çalışmamızda deksametazon formu 0,4 mg/kg/gün azaltılarak dokuz gün süreyle verilmiştir. Steroid tedavisinden %80 olgu yarar görmüştür. Yararı değerlendirilmedi; oksijenden ayrılmaya başlığına geçme, ventilatör değişkenlerinde ve FiO<sub>2</sub>'de düzelleme ölçütlerine bakıldı ve etki süresinin ortalama 8,5 gün (3-26) olduğu görüldü. Çalışmalarda da bu süre 7-28 gün olarak bildirilmiştir. Yan etki olarak hiperglisemi %38, kan basıncı yüksekliği %21, sepsis %9 olguda görülmüştür. Sonuçlarımız Holliday H (26) ve Holliday HL'nin (27) çalışmalarına benzer bulunmuştur.

Kafa içine kanama ÇDDA'lı bebeklerin önemli bir sorunu olup BPD ile birlikteliği çok merkezli bir çalışmada (16) evre III ve üzeri KİK %11, bir başka benzer çalışmada (15) ağır BPD'li grupta %24,6, orta ve hafifte ise %5,8-4,9 sıklıkta bildirilmiştir.

Çalışmamızda BPD'li olgularda ileri KİK sıklığına bakıldığında; üç bebeğin evre III KİK'i tanımlanarak sıklık %7 (3/42) olarak bulunmuştur.

Bronkopulmoner displazi'li olgularımızın 7'si (%16,6) kaybedildi. Ölüm nedenlerine bakıldığında hemen hepsinin 1000 gr ve 28 GH'nin altında olduğu ve doğum sonrası 28-96 gün arasında kaybedildiği görüldü (Tablo 6). Bronkopulmoner displazi'de ölüm bir çok ilave hastalıklar nedeniyle gerçekleştiğinden salt ölüm oranından bahsedilemez.

Çok merkezli NICH grubunun yaptığı bir çalışmada (16) 1000 gr'dan küçük BPD'li bebeklerde ölüm oranının %38 olduğu, bir başka çok merkezli çalışmada (19) ise 2001-2003 yıllarında BPD ölüm oranının %12-17 arasında olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmayla; YYBB'mizde izlediğimiz BPD'li olgularımızın; sıklık, etiolojik etmenler, steroid, tedavi yanıtı, kısa süreli izlem sonuçlarını literatürle karşılaştırarak tartıştık. Sıklık ve etiolojik etmenler seyir ve steroid

Tablo 6. Eksitus olan BPD'li olguların özellikleri

Olgu	GH	DA	Ventilatör tedavisi	Sürfaktan tedavisi	RDS	Pnömoni	KİK.	NEK	Sepsis	IUGR	Pnömotoraks	Eksitus günü
1	26	650	+	+	+	-	+	-	+	-	-	52
2	26	890	+	+	+	-	+	+	+	-	-	58
3	26	930	+	+	+	-	+	+	+	-	-	77
4	27	760	+	+	+	+	+	-	+	-	-	96
5	28	760	+	+	+	+	+	-	+	-	-	37
6	30	1450	+	+	+	+	-	-	+	-	-	28
7	30	660	+	+	+	-	+	-	+	+	+	40

GH: Gestasyon haftası, DA: Doğum ağırlığı, RDS: Respiratuar distres sendromu, KİK: Kafa içi kanama, NEK: Nekrotizan enterokolit, IUGR: Intrauterin büyüme geriliği

tedavi yanıtlarının literatürdeki çalışmalara benzer olduğunu gördük. Çalışmamızda özeleştirilerek; antenatal steroid etkileri, sayının azlığı nedeniyle değerlendirilemedi. Erken membran rüptürü olan olgularda histolojik koriyo-amniyonit araştırılmadı. Hafif BPD ve BPD olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Bu etmenleri ileriki çalışmalarda dikkate almayı, ayrıca yüksek enfeksiyon oranını düşürmeyi planlıyoruz.

Bu olgu grubunun uzun süreli izlem sonuçlarını, nöro-gelişimsel ve somatik büyüme özelliklerini de sunmayı hedefliyoruz.

## Kaynaklar

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of membrane disease. N Engl J Med 1967; 276: 357-68. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-9. (Full Text) / (PDF)
- Hansen T, Corbet A. Chronic Lung disease. In: Taesch HW, Ballard RA (eds). Avery's Diseases of the Newborn. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 634-44.
- Welty SE. Is oxidant stress in the causal partway to bronchopulmonary dysplasia? NeoReviews 2000; 1: 6-10. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. Semin Fetal Neonatal Med 2006; 11: 354-62. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Charafeddine L, Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease pattern in neonates. Pediatrics 1999; 103:759-65. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Krauss AN, Klain DB, Auld PA. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity. Pediatrics 1975; 55: 55-8. (Abstract) / (PDF)
- Tapia JL, Agost D, Alegria A, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J) 2006; 82: 15-20. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Ozkan H, Koksall N, Cetinkaya M, Canitez Y. Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia. Güncel Pediatri 2008; 6: 66-71. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Payne NR, LaCorte M, Karna P, et al. Reduction of bronchopulmonary dysplasia after participation in the Breathsavers Group of the Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. Pediatrics 2006; 118: 73-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-23. (Abstract)
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis; treatment based on staging criteria. Ped Clin North Am 1986; 3: 179-201. (Abstract)
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with weights less than 1500 gm. J Pediatr 1978; 92: 529-34. (Abstract)
- Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: An update. Indian J Pediatr 2007; 74: 73-7. (Abstract)
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics 2005; 116: 1353-60. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- 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 (1): E1. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, et al. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. Eur J Pediatr 2005; 164: 292-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Lee SK, McMillan DD, Ohlson A, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. Pediatrics 2000; 106:1070-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. Pediatrics 2006; 118: 1328-35. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. Avery's Diseases of the Newborn 2005; 49: 723-36.
- Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). Clin Pediatr 2002; 41: 77-85. (Abstract) / (PDF)
- Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the "new" bronchopulmonary dysplasia. Neo Reviews 2000; 1: 2-5. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection or patent ductus arteriosus and chronic lung disease in preterm infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996; 128: 470-8. (Abstract)
- Thomas W, Speer CP. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. Early Hum Dev 2005; 81: 155-63. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Aly H. Is there a strategy for preventing bronchopulmonary dysplasia? Absence of evidence is not evidence of absence. Pediatrics 2007; 119: 818-20. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. Biol Neonate 1999; 76:29-40. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: CD001145. (Abstract)
- Committees on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002; 109: 330-8. (Abstract) / (PDF)