

Respiratuar Distres Sendromlu Bronkopulmoner Displazi Gelişen Hastalarımızda Klinik ve Demografik Bulgularımız ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Our Clinical and Demographical Findings in Our Patients with Respiratory
Distress Syndrome That Developed Bronchopulmonary Dysplasia

Fatma Hilal Yılmaz, Nazlı Dilay Gültekin, Nuriye Tarakçı, Hüseyin Altunhan

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bölümü, Konya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Fatma Hilal Yılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bölümü 42060/Konya/TÜRKİYE

T: +90 332 223 66 97 E-mail: f.h.yilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 24.04.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 28.05.2018

Öz

Amaç	Bu çalışmanın amacı ünitemizde respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı ile takip ve tedavi ettiğimiz preterm bebeklerdeki bronkopulmoner displazi (BPD) görülme oranı, bu bebeklerin klinik ve demografik verileri ve risk faktörleri paylaşılarak gelişen yenidoğan yoğun bakım tekniklerine rağmen hastalığın sürecin nasıl etkilendiğinin belirlenmesidir. Sakarya Tıp Dergisi, 2018, 8(2):388-394
Gereç ve Yöntem	Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2017 Ocak ile 2018 Mart ayları arasında, prematürelite nedeniyle yatırılarak RDS tanısı ile sürfaktan verilen ve izlemlerinde BPD tanısı alarak, tedavi verdiğimiz 10 olgunun dosyalarından verileri kaydedildi.
Bulgular	Ocak 2017- Mart 2018 arasında 10 (%13,3) hasta BPD tanısı aldı. Ortalama doğum haftası 26,5 ±1,64 (25-29), ortalama doğum kilosu 821,8 ± 236,9 gr (1378-490) idi. Olguların 7 (%70) tanesi 28 haftanın altında ve 9 (%90) tanesi 1000 gr'ın altında idi. Olguların 8 (%80) tanesi erkek, 2 (%20) tanesi kızdı. Olgular ortalama 19,35± 19,52 (1,5-41) gün invaziv, 25,6± 11,76 (4-43) gün non-invaziv mekanik ventilasyon ile solunum desteği aldı. Serbest oksijen ihtiyaçları eve oksijen ile taburcu olan ağır BPD'li 1 hasta hariç ortalama 39,5±17,19 (69-14) gün sürdü.
Sonuç	Sonuç olarak yenidoğan bakım uygulamalarındaki tüm gelişmelere rağmen BPD ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda da prematürite, düşük doğum ağırlığı, invaziv mekanik ventilasyon uygulama süresi, yoğun ve uzun süreli oksijen desteği BPD'nin zemin hazırlayan risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır.
Anahtar Kelimeler	Bronkopulmoner displazi; respiratuar distres sendromu; prematürite

Abstract

Purpose	Aim of this study is determination of the incidence of BPD in preterm infants that we followed-up and treated in our unit because of diagnosis of RDS, and of how the disease is influenced by the course despite of developing neonatal intensive care unit techniques by sharing clinical and demographical data and risk factors of these infants. (Sakarya Med J, 2018, 8(2):388-394) .
Materials and Methods	Data of 10 cases, who were hospitalized due to diagnosis of prematurity in Meram Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit between the dates January 2017 to March 2018, administered surfactant due to diagnosis of RDS, and diagnosed with and treated for BPD during their follow-ups were recorded from their files.
Results	Between the dates January 2017 to March 2018, 10 (13.3%) patients were diagnosed with BPD: Mean gestational week was 26,5 ±1,64 (25-29) and mean birth weight was 821,8 ± 236,9 gr (1378-490). Of the cases; 7 (70%) were below 28 weeks of gestation and 9 (9%) had a birth weight lower than 1000 grams. Of the cases; 8 (80%) were males and 2 (20%) were females. The cases received ventilator support by invasive mechanical ventilation for a mean duration of 19,35± 19,52 (1,5-41) days and by noninvasive mechanical ventilation for a mean duration of 25,6± 11,76 (4-43) days. Need for free oxygen lasted for a mean duration of 39,5±17,19 (69-14) days, except in 1 patient with severe BPD who was discharged home with ambulatory oxygen.
Conclusion	In conclusion, BPD remains to be a significant problem despite of all advancements in neonatal care practices. Also in our study; prematurity, low birth weight, duration of administration of invasive mechanical ventilation, and intensive and long-lasting oxygen support are distinguished as predisposing risk factors for BPD.
KeyWords	Bronchopulmonary dysplasia; respiratory distress syndrome; prematurity

Giriş

Bronkopulmoner displazi ilk kez Northway ve arkadaşları tarafından 1967 yılında respiratuar distres tanısı ile tedavi edilip, bir süre invaziv mekanik ventilasyon desteği almış görece büyük prematüre bebeklerin postnatal 28. Gününde hala oksijen ihtiyacı gösteren fibrozisle karakterli kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır.¹ İlerleyen yıllarda risk altındaki toplumun değişmesi, sürfaktan uygulamaları, antenatal steroid kullanımı ve son 10 yılda daha yoğun olmak üzere daha az invaziv mekanik ventilasyon yönetimlerinin benimsenmesiyle tanımın halihazırdaki hastalığı karşılamadığı düşünülüp hastalığın ciddiyetinin ve gestasyonel yaşın da eklendiği modifiye bir tanımlama daha yapılmıştır (Tablo 1).² Son olarak kabul edilen bu tanımlamanın da hedef hasta grubu olan “Ağır BPD” adayı prematürelere postkonsepsiyonel 36. haftadan olabildiğince erken yani henüz korunma/tedavi penceresindeyken tanımlayabilmekten uzak olması, uzun dönem solunumsal prognoz, akciğer mekanikleri ve akciğer parankim yapısı hakkında bilgi vermemesi nedeniyle önümüzdeki yıllarda yeni bir tanımlamanın yapılması muhtemel görünmektedir.

Tablo 1. Bronkopulmoner Displazi Tanı Kriterleri		
	Gestasyonel Yaş	
	< 32 Hafta	> 32 Hafta
Değerlendirme Zamanı	Postmenstrüel 36.hafta veya taburculukta*	28 günden fazla oksijen almış postnatal 56 gününde ya da taburculukta*
28 günden fazla %21'den fazla oksijen tedavisi almış olmak		
Hafif BPD	36. Hastada veya taburcu olurken* oda havası solumakta	56.günde veya taburcu olurken oda havası solumakta
Orta BPD	36. Hastada veya taburcu olurken* < %30 oksijen ihtiyacı	56. günde veya taburcu olurken* < %30 oksijen ihtiyacı
Ciddi BPD	36. Hastada veya taburcu olurken* > %30 oksijen veya pozitif basınç ihtiyacı (NCPAP, IPPV)	56. günde veya taburcu olurken* > %30 oksijen veya pozitif basınç ihtiyacı (NCPAP, IPPV)
Bronchopulmonary dysplasia. Engl J Med 1967; 276: 357-68. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1723. *Hangisi önce gelirse BPD: Bronkopulmoner displazi NCPAP: Nazal Sürekli pozitif havayolu basıncı IPPV: Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon		

Hastalığın literatürdeki insidansı ve prevalansı hakkında muhtelif veriler mevcuttur. United States National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) verilerine göre 501-1500 gr arasındaki bebeklerde BPD oranı %23 olarak bildirilmiştir.³ Bronkopulmoner displazi riskinin düşük doğum haftası ve düşük doğum kilosu ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastalığın etyolojisinde prematürite, koryoamyonit, intra ve ekstruterin büyüme geriliği, oksidatif stres, mekanik ventilasyon, pre ve postnatal enfeksiyonlar gibi pulmoner gelişimi bozup inflamasyonla sonuçlanan sebepler suçlanmaktadır. Fakat sürfaktan kullanımı, daha az kümülatif dozda oksijen ve non- invaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının başlangıcı birlikte bunların içerisinde prematürite ve inflamasyon ön plana çıkmaktadır.⁴

Bu çalışmada ünitemizde RDS tanısı ile takip ve tedavi ettiğimiz preterm bebeklerdeki BPD görülme oranı, bu bebeklerin klinik ve demografik verileri ve risk faktörleri paylaşılarak gelişen yenidoğan yoğun bakım tekniklerine rağmen hastalığın süreçten nasıl etkilendiği tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Meram Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2017 Ocak ile 2018 Mart ayları arasında, prematürelilik nedeniyle yatırılarak RDS tanısı ile sürfaktan verilen ve izlemlerinde BPD tanısı alarak, tedavi verdiğimiz 10 olguyu retrospektif olarak gözden geçirdik. Çalışma olgu serisi olarak tasarlandı. Olgular, gestasyon yaşları, cinsiyetleri, annede enfeksiyon öyküsü, antenatal steroid uygulaması, invaziv ve non-invaziv mekanik ventilatörde kalma süresi, oksijen alma süresi, patent duktus arteriozus (PDA) varlığı ve tedavisi, sepsis, prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK) gelişimleri, taburculuk süreleri açısından değerlendirildi. Hastaların klinik özellikleri şu şekilde tanımlandı: RDS; klinik bulgu ve akciğer grafisine göre tanı aldı. Sürfaktan anormal kan gazı sonuçları ve akciğer grafisinde RDS tanısı almış hastalara verildi. Small gestational age (SGA); 10p altında doğum ağırlığı olan bebekler, erken başlangıçlı sepsis (postnatal<7 gün) ve geç başlangıçlı sepsis (postnatal 7 ve daha geç dönemde) kan kültüründe mikroorganizmanın ürediği durumlar, İVK; ilk on günde yapılan kranial ultrasonografi ile Papile sınıflamasına göre yapıldı ve \geq grade 3 kaydedildi. Nekrotizan enterokolit (NEK); Bell's kriterleri kullanılarak grade \geq 3 hastalar kaydedildi. ROP uluslararası ROP sınıflamasına göre tanı aldı. Hemodinamik açıdan anlamlı PDA; yaşamın 3 - 4. günlerinde yapılan ekokardiyografide, internal duktal çapın 1.5 mm üstünde, sol pulmoner arter dopler akımı 0,2m/sn'nin üzerinde ve sol atriumun aort köküne oranı (LA/Ao) 1.5 mm olması durumunda düşünüldü ve tedavi verildi. BPD tanısı postkonsepsiyonel 36. haftada veya yaşamın 28. gününde oksijen bağımlılığının sürmesi ve radyolojik bulgulara dayanılarak konuldu.

Bulgular:

Ocak 2017- Mart 2018 arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş olan toplam 1189 hastadan 75 hasta respiratuar distres tanısı ile sürfaktan verilerek takip edildi. Bu hastalardan 10 (%13,3) tanesine BPD tanısı konuldu. Olguların ortalama doğum haftası $26,5 \pm 1,64$ (25-29), ortalama doğum kilosu $821,8 \pm 236,9$ gr (1378-490) idi. Olguların 7 (%70) tanesi 28 haftanın altında ve 9 (%90) tanesi 1000 gr'ın altında idi. Olguların 8 (%80) tanesi erkek, 2 (%20) tanesi kızdı. İki olgunun annesinde koryoamyonit olduğu tespit edildi. Olguların 4 (%40) tanesine antenatal steroid uygulanmıştı ve tamamı sezaryen ile dünyaya gelmişti. Olgular ortalama $19,35 \pm 19,52$ (1,5-41) gün invaziv, $25,6 \pm 11,76$ (4-43) gün non-invaziv mekanik ventilasyon ile solunum desteği aldı. Serbest oksijen ihtiyaçları eve oksijen ile taburcu olan ağır BPD'li 1 hasta hariç ortalama $39,5 \pm 17,19$ (69-14) gün sürdü. Üç (%30) hastada geç neonatal sepsis görüldü. Bir tanesi Klebsiella pneumonia, 2 tanesi koagülaz negatif stafilokok idi. Beş (%50) hastaya hemodinamik anlamlı PDA nedeniyle tedavi verildi 4 tanesi medikal tedavi (ibuprofen 10mg/kg, 5 mg/kg, 5mg/kg) ile kapanırken, 1 tanesi cerrahi olarak kapatıldı. Olguların 3 tanesinde kültür ile kanıtlanmış sepsis görüldü. Yedi (%70) olguda ROP gelişti, 4 tanesi tedavi gerektirdi diğerleri kendiliğinden geriledi. Olguların hiç birinde NEK görülmez iken, 9 (%90)'da İVK vardı; 5 tanesi evre 3 ve üzeri, 4 tanesi evre 2 ve altında idi. Taburcu olma süreleri ortalama $89,1 \pm 21,04$ (58-123) gün olarak belirlendi. Yalnızca 1 hastaya pulmoner hipertansiyon, 3 hastaya ise geç sistemik deksametazon tedavisi verildi. Deksametazon tedavisi maksimum 5, minimum 3 gün süre ile uygulandı. Herhangi bir yan etki izlenmedi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 2'de özetlendi.

İstatistik:

İstatistiksel analiz, IBM SPSS istatistik sürümü 21.0 ile yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) (minimum-maksimum) olarak ifade edildi.

Tablo 2. Bronkopulmoner displazi gelişen hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hastalar	Doğum Haftası	Cinsiyet	Doğum Kilosu (gram)	İnvaziv Ventilasyon	İnvaziv olmayan Ventilasyon Süresi (Gün)	Oksijen alma süresi (Gün)	Taburcu Olma Süresi (Gün)
1	25	E	715	40	43	40	123
2	26	E	490	20	35	64	115
3	29	E	900	1,5	4	69	77
4	25	E	760	5	18	35	58
5	29	E	1378	55	28	14	87
6	26	K	905	20	22	44	98
7	25	E	700	3	32	45	95
8	27	K	660	3	23	31	71
9	28	E	940	5	14	32	67
10	25	E	770	41	37	21	100

Tartışma:

Teknolojik gelişmeler ve beraberinde yenidoğan yoğun bakım şartlarının iyileşmesine rağmen BPD sıklığında beklenen oranda bir azalma sağlanamamıştır. Bununla birlikte 501-1500 gr arası bebeklerde entübasyondan kaçınılarak erken Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP) uygulaması ve kabul edilen nabız oksimetre limitleri gibi uygulamalarla bu oran % 47'den% 21'e gerilemiş görünmektedir.⁵ Yeni BPD'nin tanımladığı hedef kitle daha çok 30 hafta altında ve düşük doğum ağırlıklı ileri pretermlerden oluşmaktadır. Ülkemizden yapılmış bir çalışmada BPD sıklığı %30 olarak bildirilmiş, bunların %36'sının 28 hafta ve altındaki, %41,9'unun ise 1000 gr altındaki bebeklerde görüldüğü belirtilmiştir.⁶ Avrupa'da yapılmış çok merkezli bir çalışmada ise 24-31 haftalar arasında BPD sıklığının %10,5 ile %21,5 arasında değiştiği belirtilmiştir.⁷ Olgularımızın tamamı literatüre benzer şekilde 30 hafta altı ve çok düşük doğum ağırlığında bebeklerden oluşmaktaydı. Gestasyonel haftası 25 olan 4 olguyla gebelik süresi azaldıkça BPD sıklığının arttığı görüldü (Tablo 2). Hastalığın insidansı ile ilgili çalışmalarda merkezlerin kabul ettikleri BPD tanımlaması, bakım uygulamaları ve verilerini paylaştıkları hasta gruplarındaki farklılıklara istinaden değişen rakamlar mevcut. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış 501-1500 gr arası bebeklerin alındığı çok merkezli bir çalışmada BPD oranı %29 iken, bu oranın merkezler arasında %13,4-66 arasında değişmekte olduğu bildirilmiş.⁸ Çalışmamızda bu oran %13,3 bulunmuş, düşük gestasyonel hafta ve çok düşük doğum ağırlığındaki bebeklerin takibinin yapıldığı bir yenidoğan ünitesine için literatür ile kıyaslandığı vakit normal olduğu görülmektedir.

Beyaz ırktan erkek cinsiyette, uygun genetik zeminin katkısıyla hastalığın daha sık görüldüğünü öne süren veriler bulunmaktadır.⁹ Çalışmamızda bu veriyi destekler mahiyette BPD'li hastaların %80'i erkek cinsiyette bebeklerdir. Koryoamyonit varlığının prematürite ve sepsis riskini artırdığı bilinirken, BPD ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Üçyüz bir prematüre bebeğin dahil edildiği prospektif bir kohort çalışmasında annelerinde koryoamyonit olan vakaların sürfaktana daha az yanıt verdiği görülmüş bu durumda koryoamyonitin BPD için bir risk olabileceği öne sürülmüştür.¹⁰ Ellidokuz çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise koryoamyonitle BPD arasında zayıf bir ilişki gösterilmiş daha sonra gestasyonel hafta ve doğum kiloları eşitlenmiş vakaların tekrar analizinde bu ilişki daha güçlü bulunmuştur.¹¹ Bununla birlikte koryoamyonit tanısı aşamasında bir takım zorluklar içermektedir. Tanı daha çok histopatolojik ya da mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış olmaktan ziyade klinik olarak konulduğu dolay güvenirliliği azalmaktadır. Bu nedenle olgularımızı

zın yalnızca 2 tanesinde (Annede mikrobiyolojik olarak gösterilmiş) koryoamyonit varlığı pozitif olarak kabul edildi. İlk 1 ay içinde meydana gelen nazokomiyal enfeksiyonların bebeğin ventilatörde kalma süresini uzatıp BPD gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle koagülaz negatif stafilokokların BPD riskini artırdığı ortaya konulmuştur.⁶ Üç olgumuzda geç neonatal sepsis gelişmiş ve literatürle uyumlu olarak bunların %67'sinde KNS olduğu görülmüştür.

Mekanik ventilasyon preterm bebeklerde aşırı havalanma, alveolar kollaps ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına sebep olarak inflamasyonun tetiklenmesiyle BPD gelişimine zemin hazırlamaktadır.¹² Entübe takip edilmeyi gerektiren olgularda bu süreci en az hasar ile atlama adına tidal hacim hedefli ventilasyon modlarının tercih edilmesi en kısa sürede hastanın ekstübe edilerek non-invaziv ventilasyon ile takibe alınması önerilmektedir.¹³ Hastalarımızın ortalamada uzun süreli invaziv ventilasyon ihtiyacı gösterdiği görülmektedir. Şiddetli RDS ve sekonder enfeksiyonların eklenmesi invaziv mekanik ventilasyon süresinin uzamasına sebep olmakta bu da beraberinde BPD görülme sıklığını artırmaktadır.

Antioksidan mekanizmaları yetersiz olan pretermelerde -miktarı ve kümülatif dozu tam olarak belirlenememekle birlikte- uzun süreli oksijen maruziyetini sonucu oksijen radikallerinin akciğer parankiminde bozukluğa, sürfaktan yapısında inaktivasyona yol açarak BPD'ye sebep olduğu ileri sürülmektedir. Jobe ve arkadaşları çalışmalarında yaşamın ilk 2 haftasında maruz kalınan kümülatif oksijen miktarı ile BDP gelişme riskinin doğru orantılı arttığını ileri sürmüşlerdir.¹⁴ Bu çalışmada hastaların $39,5 \pm 17,19$ gün ile uzun süre oksijene ihtiyaç gösterdiği görülmektedir.

Üzerinde çok tartışılan diğer bir konu olan hedef satürasyon değerleri içinse 2017 yılında 5000 preterm bebeğin dahil edildiği bir metaanalizde düşük hedef satürasyon (%85-89) grubu ile yüksek hedef satürasyon (%91-95) grubu arasında BPD açısından fark bulunmamıştır.¹⁵ Bu nedenle son rehberlere göre prematüre bebeklerin, ek oksijen gereksinimi devam ettiği sürece, PM 36. haftaya kadar oksijen satürasyonları aralığının %90-95 tutulması önerilmektedir. Bizim olgularımızda %91-95 satürasyon aralığında takip edildiler.

Patent duktus arteriosus soldan sağa şant nedeniyle akciğerde sıvı yüklenmesine sebep olur. Fazla sıvı nötrofil marjinasyonu ve aktivasyonuna yol açarak akciğer dokusunda hasar meydana getirir. Bronkopulmoner displazinin erken dönemde tanınması veya öngörülmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda PDA'nın, en önemli belirteçlerden biri olarak ortaya çıktığı görülmektedir.¹⁶ Bu çalışmada hastaların yarısında hemodinamik anlamlı PDA görülürken diğer yarısında görülmedi. Hemodinamik anlamlı PDA görülen hastaların 4'ü (%80) medikal, 1'i (%20) cerrahi olarak tedavi edildi. Hemodinamik anlamlı PDA yönetim şeklinin BPD ile ilişkisini konu edinen bir metaanalizde tedavi şeklinin BPD gelişiminde tek başına ve doğrudan etkili olmadığı ortaya konulmuştur.¹⁷

Hastaların taburcu olma sürelerinin ortalama $89,1 \pm 21,04$ (58-123) gün ile uzun olduğu görülmektedir. Bu da beraberinde ciddi bir ekonomik maliyeti getirmektedir. Üstelik bu hastaların taburculuk sonrasında da ilk 2 yaşta hastane yatışlarda (%40-60) ve mortalitede artış olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^{18,19}

Sonuç olarak yenidoğan bakım uygulamalarındaki tüm gelişmelere rağmen BPD ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda da prematürite, düşük doğum ağırlığı, invaziv mekanik ventilasyon uygulama süresi, yoğun ve uzun süreli oksijen desteği BPD'nin zemin hazırlayan risk

faktörleri olarak literatüre paralel şekilde öne çıkmaktadır. Hastalığa halen postmenstrüel 36. Haftada konulmaktadır. Tanı aşamasından önce BPD'nin görülme riskini ve hastalık şiddetini azaltma potansiyel taşıyan prematüriteliğin engellenmeye çalışılması, pretermelerin uygun şartlarda doğum odasında stabilenmeleri ve non-invaziv ventilasyona öncelik verilmesi, enfeksiyonların yönetimi, yoğun ve uzun süresi oksijen uygulamalarından kaçınılması gerekmektedir.

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med.* 1967 Feb 16;276(7):357-68.
2. Bronchopulmonary dysplasia. *Engl J Med* 1967; 276: 357-68. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723.
3. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:1-8.
4. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100:145.
5. Birenbaum HJ, Dentry A, Cirelli J, Helou S, Pane MA, Star K, Melick CF, Updegraff L, Arnold C, Tamayo A, Torres V, Gungun N, Liverman S Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2009;123(1):44-50
6. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M et al. Risk factors for broncho-pulmonary dysplasia. *Güncel Pediatri* 2008;6:66-71
7. Zeitlin J, Draper ES, Kollee I et al. Differences in rates and short term outcome of the births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008;121:936-44.
8. Payne NR, LaCorte M, Karna P, Chen S, Finkelstein M, Goldsmith JP, Carpenter JH; Breathsavers Group, Vermont Oxford Network Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative. 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
9. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, Ment LR, Gruen JR Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117(6):1901-06
10. Chorioamnionitis alters the response to surfactant in preterm infants. Been JV, Rours IG, Kornelisse RF, Jonkers F, de Krijger RR, Zimmermann L *J Pediatr.* 2010;156(1):10.
11. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(1):F8-F17.
12. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8(1):73-81.
13. Klingenberg C, Wheeler K, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017
14. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9
15. Askie LM, Darlow BA, Davis PG et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD011190.
16. Gursoy T, Hayran M, Derin H, Ovalı F. A clinical scoring system to predict the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2015;32(7):659-66.
17. Slaughter J, Reagan PB, Newman TB, Klebanof MA. Comparative Effectiveness of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment vs No Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA Pediatr* 2017;171:164354
18. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1991;88(3):527-32.
19. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 1-15