

Pretermilerin Bitmeyen Sorunu Bronkopulmoner Displazinin En Önemli Risk Faktörleri ve Eşlik Eden Morbiditeleri

The Most Important Risk Factors and Associated Morbidities of Bronchopulmonary Dysplasia, the Never Ending Problem of Preterms

*Ayşen Bayrak (0009-0007-2580-4637), **İpek Güney Varal (0000-0002-3298-066X), ***Pelin Doğan (0000-0003-4926-7657), ****Elif Güler Kazancı (0000-0003-0910-1142)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Bayrak A, Güney Varal İ, Doğan P, Güler Kazancı E. The most important risk factors and associated morbidities of bronchopulmonary dysplasia, the never ending problem of preterms. J Curr Pediatr. 2025;23(2):112-9



Öz

Giriş: Günümüzde doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) devam eden prematüre bebek bakımındaki yeniliklerle düşük doğum ağırlığında ve gebelik haftasında doğan pretermelerde pek çok morbidite daha az görülmeye başlamıştır. Ancak daha erken doğan prematüre bebeklerin sağkalım şansı arttıkça, bu bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamıştır. Bu çalışmada BPD'nin risk faktörleri, patogenezi, eşlik eden morbiditeler ve mortalite üzerine etkisi değerlendirilecektir. Böylece yeni tedavi ve BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort tarzında düzenlenen çalışmaya hastanemizde doğan 3.düzye YYBÜ'de Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında 32. gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altındaki pretermeler dahil edildi. Bronkopulmoner displazi varlığı hafif ve orta-ağır BPD olarak 2 grupta belirlendi ve risk faktörleri ve morbiditeler değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 preterm dahil edilmiştir. Bu bebeklerin %33.1'i (n=120) BPD tanısı almış olup, bunların da %57.8'i (n=69) orta-ağır BPD tanısı almıştır. Doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça BPD sıklığı artmıştır. Apgar skoru düşüğe ve resüsitasyon ihtiyacı arttıkça prematürelerde BPD görülme riski anlamlı düzeyde artmıştır (p<0.05). Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS) ve tedavi gerektiren patent duktus arteriosus (PDA) daha fazla görülmektedir (p<0.001). Bronkopulmoner displazi olan hastalarda, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) geçirmiş olma, prematüre osteopenisi ve prematüre retinopati (ROP) görülmesi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.001). Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonucunda RDS olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 3.6 kat artırdığı, VIP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalini 6.2 kat artırdığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalini 4.6 kat artırdığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Pretermelerde BPD ve orta-ağır BPD insidansı yüksektir. Çalışmada pretermelerin VIP geçirmiş olmaları ve eşlik eden prematüre osteopeni olmasının BPD gelişme riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir. Bronkopulmoner displazi ve orta-ağır BPD'nin mortalite ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiş olup önlenmesi için riskli grupların belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler

Bronkopulmoner displazi, prematürite, risk faktörleri

Keywords

Bronchopulmonary dysplasia, prematurity, risk factors

Geliş Tarihi/Received : 29.04.2025

Kabul Tarihi/Accepted : 13.05.2025

Yayınlanma Tarihi/

Published Date : 21.08.2025

DOI:10.4274/jcp.2025.09086

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

İpek Güney Varal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi, Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta: ipekguneyvaral@gmail.com

Abstract

Introduction: Currently, many morbidities in preterms born at low birth weight and gestational week have decreased with improvements in premature infant care. However, as the survival chances of preterms born earlier have increased, a decrease in the frequency of bronchopulmonary dysplasia (BPD) has not been achieved. In this study, the risk factors of BPD, associated morbidities and its effect on mortality will be evaluated. Thus, it is aimed to decrease the incidence of BPD with new treatment and prevention strategies.

Materials and Methods: In this retrospective cohort study, preterms born in our hospital between January 2018 and December 2021 in the level 3 NICU less than 32 weeks of gestational age and/or 1500 g were included. The presence of BPD was determined in 2 groups as mild and moderate-severe BPD and associated risk factors and morbidities were evaluated.

Results: After the exclusion criteria were met, 363 preterm infants were included in the study. Of these babies, 33.1% (n=120) were diagnosed with BPD and 57.8% (n=69) of them were diagnosed with moderate-severe BPD. The frequency of BPD increased as birth weight and gestational week decreased. The risk of BPD increased significantly as the Apgar score decreased and the need for resuscitation increased ($p<0.05$). Respiratory distress syndrome(RDS) and patent ductus arteriosus(PDA) requiring treatment were observed more frequently in infants with a diagnosis of BPD($p<0.001$). In patients with BPD, the incidence of ventilator-associated pneumonia(VAP), osteopenia of prematurity and retinopathy of prematurity(ROP) were found to be significantly higher ($p<0.001$). As a result of multivariate logistic regression analysis, it was found statistically significant that the likelihood of BPD increased 3.6-fold in infants with RDS, increased 6.2-fold in infants with VIP, and increased 4.6-fold in infants with osteopenia of prematurity.

Conclusion: The incidence of BPD and moderate to severe BPD is found to be increased in preterms. In the study, it was shown that the risk of BPD increased significantly in preterms with a history of VIP and accompanying osteopenia of prematurity. Bronchopulmonary dysplasia and moderate to severe BPD have been shown to be associated with mortality and it is thought that it is important to determine the risk groups for prevention.

Giriş

Doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) devam eden prematüre bebek bakımı ve tedavi süreçlerinde yapılan birçok yenilik sayesinde, günümüzde prematüre bebeklerde kan akımı enfeksiyonları, prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) gibi komplikasyonların sıklığında önemli bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak, bu bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamıştır. Günümüzde, daha erken doğan prematüre bebeklerin sağkalım şansı arttıkça, hastalıkların patogenezi dikkate alındığında, BPD' nin kaçınılmaz bir morbidite durumu haline geldiği söylenebilir.

Bronkopulmoner displazi gestasyonel yaşa ve oksijen ihtiyacına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılır (1). Literatürde, prematüre doğumda BPD ile en sık ilişkilendirilen prenatal risk faktörleri arasında koryoamniyonit, maternal hipertansiyon ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) yer almaktadır. Bu faktörler, özellikle prematüre doğumun 36. haftasında BPD gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (2). Perinatal dönemde ise düşük gebelik yaşı, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, düşük apgar skoru ve doğum sonrası canlandırma ihtiyacı gibi faktörler BPD riskini artıran önemli etmenlerdir (3). Bilinen postnatal risk faktörleri ise yenidoğan yoğun bakım sürecinde yaşanan ve bir kısmı önlenilecek risk faktörleridir. Biz bu çalışmada 3. düzey YYBÜ' nde yatan prematüre bebeklerin BPD sıklığını, risk faktörlerini ve eşlik eden morbiditeleri değerlendirerek BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılmasını hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2018- Aralık 2021 tarihleri arasında hastanemiz doğum salonu ve sezaryen ameliyathanesinde 32. gestasyonel haftanın altında ve/veya 1500 gram altında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)' nde takip edilen, uygun kriterleri karşılayan bebekler dahil edildi. Bu hastalardan; majör konjenital malformasyonları olanlar, doğuştan kalp hastalığı bulunanlar, kromozomal bozukluğu genetik olarak belirlenen dismorfik bebekler, eksik klinik ve laboratuvar verilerine sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalardan bronkopulmoner displazi (BPD) 2001 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) bronkopulmoner displazi tanım ve sınıflandırma kriterleri dikkate alınarak, doğumdan sonraki 28. günde veya postmenstrüel 36. haftada oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı. Bronkopulmoner displazi varlığı hafif ve orta-ağır BPD olarak 2 grupta belirlendi ve ilişkili risk faktörleri ve komplikasyonları değerlendirildi.

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Altiva Web veri tabanında bulunan günlük gözlem notu ve epikrizlerden tıbbi verilere ulaşılarak BPD tanısıyla takip edilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan yenidoğanlar değerlendirmeye alındı. Demografik veriler (gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet), doğum özellikleri (geç kord klempleme, doğum şekli, 1.-5. dakika apgar skorları, parite, bebek sayısı, koryoamniyonit, erken membran rüptürü (EMR), resüsitasyon yapılmı durumu, antenatal steroid (ANS) kullanımı, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK)), maternal özellikler (maternal ek hastalık, maternal hipertansiyon , preeklampsi),

komorbiditeler (respiratuar distres sendromu (RDS), geç neonatal sepsis (GNS), patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner hemoraji, ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), apne), pnömotoraks, kan transfüzyon ihtiyacı, PDA medikal tedavisi, PDA ligasyonu, laboratuvar parametrelerinde alkalin fosfataz (ALP) değeri, kalsiyum (1. ve 3-4.hafta), fosfor (1. ve 3-4.hafta) düzeyleri, YYBÜ yatış süresi ve mortalite durumu kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

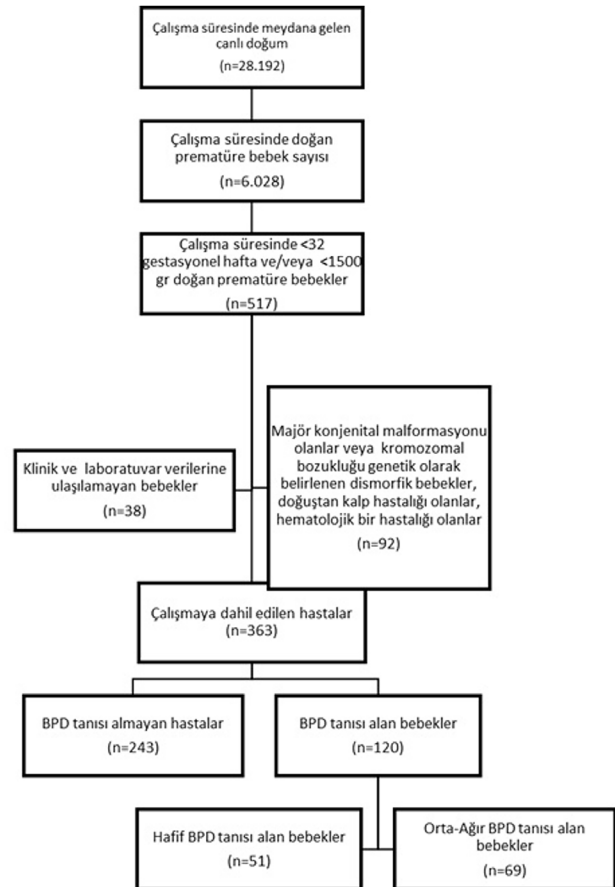
Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS V 25.0 (IBM SPSS, Türkiye) istatistiksel paket programı ile değerlendirildi. Verilerin toplanması aşamasının sonlandırılmasını ardından verilerin SPSS Paket Programına girişi yapıldı. Temel istatistiksel analizlere başlamadan önce verilerin kontrolleri yapıldı ve analiz sürecine başlandı. Öncelikle katılımcıların tanımlayıcı özelliklerinin, klinik özelliklerinin ve laboratuvar verilerinin ortaya konulabilmesi için betimleyici istatistiklere yer verildi. Sonrasında katılımcıların demografik özelliklerini, klinik özelliklerini ve laboratuvar verilerine göre karşılaştırmalarını içeren hipotez testlerine yer verildi. Yapılan tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Niceliksel değişkenlerin davranışları merkezileştirme ve varyans ölçümleri kullanılarak belirtildi: Ortalama $\pm$ SS. Fisher Exact (örneklem sayısının düşük olduğu durumlarda) ve ki-kare testi (kategorik değişkenler arasındaki oranlar veya ilişkiler arasındaki farkları belirlemek için) kullanıldı. Grup ortalamalarının davranış farklılıklarını göstermek için; normallik ve eşdağılımlık varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda Mann-Whitney U-Test yöntemi kullanıldı. İki sayısal değişkenin birbiri arasındaki korelasyonu hesaplamada, veriler normal dağılıma sahip olmadığı için parametrik olmayan Spearman's Rank Correlation testi kullanıldı. Çok Değişkenli Logistic Regresyon analizi yapılarak etkilerden arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı.

Bulgular

Çalışma süresince hastanemizin kadın doğum ameliyathanesinde ve doğum salonunda toplam 28.192 canlı doğum gerçekleşmiş, <32 gestasyonel hafta ve/veya <1500 gram 517 bebek dünyaya gelmiştir. Çalışmaya, dışlama kriterlerine uyan bebekler elendikten sonra 363 prematüre bebek dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %33.1'i (n=120) BPD tanısı almıştır. BPD tanısı alan bebeklerin de %57.8'i (n=69) orta-ağır BPD tanısı almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı akış şeması Şekil 1'de gösterilmektedir.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde, doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta azaldıkça BPD daha sık görülmektedir. Apgar 1. dakika ve apgar 5. dakika değerleri düştükçe BPD daha sık ortaya çıkmaktadır. Benzer şekilde doğumda resüsitasyon ihtiyacı olan prematürelde de orta-ağır BPD görülme riski olmayanlara göre anlamlı düzeyde artmıştır (%58.5, %46, $p=0.02$). Demografik diğer özelliklerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 1'de yer almaktadır.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS) ve tedavi gerektiren PDA daha fazla görülmektedir. Bronkopulmoner displazi, PDA ligasyonu gereken hastalarda daha sık görülmektedir ($p < 0.001$). Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde istatistiksel anlamlılık olmasa da pulmoner hipertansiyon daha fazla görülmektedir ($p=0.06$). Bununla birlikte VIP geçiren hastalarda BPD sıklığı artmaktadır. Bronkopulmoner displazi olan hastalarda evre 3-4 ROP gelişimi daha sık



Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması

görülmektedir ($p<0.001$). Bronkopulmoner displazi tanısı alan hastalarda prematüre osteopenisi anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 2'de yer almaktadır.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde geç neonatal sepsis (GNS) atak sayısı BPD olmayan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde olmayan bebeklere göre RDS (%89, %61), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) (%27.5, %2.9), sepsis (%54, %25), prematüre retinopatisi (ROP) (%13.3, %0.5), prematüre osteopenisi (%27.8, %2.2) ve TPN alma ortalama gün sayısı (20 gün, 11 gün) daha fazla görülmektedir ($p<0.001$). Bronkopulmoner displazi tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 3'te gösterilmektedir.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi yapılarak, etkilerden

arındırılmış Odds Ratio hesaplamaları yapıldı. Modele RDS, VİP, prematüre osteopenisi eklendi. Analiz sonucunda RDS olan bebeklerde BPD görülme ihtimalinin 3.6 kat arttığı, VİP olan bebeklerde BPD görülme ihtimalinin 6.2 kat arttığı, prematüre osteopenisi olan bebeklerin ise BPD olma ihtimalinin 4.6 kat arttığı, istatistiksel olarak saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi tanısı alan bebeklerde çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Tablo 4'te yer almaktadır.

Tartışma

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin teknolojik imkanların iyileştirilmesi, geliştirilmesi, antenatal steroid (ANS) ve postnatal sürfaktan uygulamalarının yaygınlaşmasıyla prematüreler için yaşam sınırı çok erken gebelik haftalarına inmiş, prematüre yenidoğanlar için sağ kalım oranı artmıştır. Artan sağ kalım oranlarıyla prematürlerde görülen başta bronkopulmoner displazi (BPD) olmak üzere birçok morbiditeye daha sık rastlanmaya

Tablo 1. hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

		BPD		
	Yok (n=243)	Hafif (n=51)	Orta-ağır(n=69)	p-değeri
Cinsiyet, kız, n (%)	109 (44.9)	25 (49)	37 (53.6)	0.4**
Doğum Ağırlığı(gr)	1073 (390-1970)	942 (450-1540)	888 (450-1725)	<0.001*
Doğum Şekli, c/s, n (%)	221(91.7)	45 (95.7)	65 (92.9)	0.6**
Gestasyonel Hafta (hafta)	28 (21-35)	27 (23-32)	27 (22-34)	<0.001*
Geç Kord Klempleme n(%)	53 (38.4)	11 (45.8)	13 (36.1)	0.8**
Apgar 1. Dakika	6 (1-9)	5 (1-9)	5 (0-9)	0.004*
Apgar 5. Dakika	8 (2-10)	7 (3-10)	7 (3-10)	0.005*
Resüsitasyon ihtiyacı,n(%)	107 (46.9)	16 (33.3)	40 (58.8)	0.02**
IUBK n (%)	42 (18.8)	6 (22.2)	6 (10.9)	0.3**
Anne Yaşı (yıl)	27 (16-44)	28 (19-43)	28.5 (14-41)	0.7*
Multiparite n (%)	132 (55.2)	41(87.2)	10 (14.3)	0.1**
Çoğul Gebelik n (%)	46 (19)	6 (12.8)	20 (17.1)	0.4**
Maternal Hastalık n (%)				
Koryoamnionit	14(5.9)	0 (0)	59 (86.8)	0.2*
Preeklampsia	38(16)	8 (15.7)	9 (13.2)	
Oligohidroamnion n (%)	44 (18.3)	3 (5.9)	5 (7.2)	0.07**
EMR n (%)	48 (19.7)	8 (15.7)	12 (17.6)	0.2**
ANS n (%)				
Yok	120 (51.5)	16 (39)	43 (66.2)	0.09**
Eksik	46 (19.7)	10 (24.4)	10 (15.4)	
Tam	67 (28.8)	15 (36.6)	12 (18.5)	

C/S: Sezaryen doğum, IUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı, EMR: Erken membran rüptürü, ANS: Antenatal steroid. *Bağımsız-Gruplar Kruskal-Wallis test, ** Pearson ki-kare testi

Tablo 2. Hafif BPD, orta-ağır BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin eşlik eden morbiditelere göre karşılaştırılması

	BPD			p-değeri
	Yok (n=243)	Hafif (n=51)	Orta-ağır (n=69)	
RDS n (%)	148 (61.4)	44 (88)	63 (90)	<0.001*
İleri IVH n (%)	16 (6.6)	6 (11.8)	4 (5.8)	0.4*
Pnömotoraks n (%)	11 (4.5)	2 (4)	4 (3.4)	0.9**
Pulmoner hemoraji n (%)	22 (9.1)	6 (11.8)	6 (8.7)	0.8*
Pulmoner hipertansiyon n(%)	23 (9.4)	4 (7.8)	16 (23.2)	0.005*
ViP n (%)	6 (2.5)	8 (15.7)	26 (37.1)	<0.001*
Tedavi gerektiren PDA n (%)	55 (22.5)	35 (68.6)	41 (58.6)	<0.001*
PDA 1. kür tedavi şekli n (%)				
İbuprofen n (%)	21 (38.2)	9 (25.7)	16 (14.6)	0.5**
Parasetamol n (%)	34 (61.8)	26 (74.3)	25 (61)	
PDA 2. kür tedavi şekli n (%)				
İbuprofen n (%)	6 (46.2)	6 (49.9)	9 (52.9)	0.008**
Parasetamol n (%)	7 (53.8)	6 (50)	8 (47.1)	
PDA Ligasyonu n (%)	1 (0.5)	4 (7.5)	7 (16.7)	<0.001*
Evre 2-3 NEK n (%)	13 (5.3)	4 (7.9)	3 (4.3)	0.53**
Kolestaz n (%)	10 (4.1)	2 (3.9)	0 (0)	0.2*
SiP n (%)	6 (2.5)	2 (3.9)	2 (2.9)	0.8*
Kan transfüzyonu n (%)				
1 kez	53 (22.6)	24 (47.1)	33 (49.3)	<0.001*
2 kez	16 (6.8)	8 (15.7)	6 (9)	
>2 kez	12 (5.1)	5 (9.8)	14 (20.9)	
Evre 3-4 ROP n (%)	1 (0.4)	7 (13.8)	9 (12.8)	<0.001**
Böbrek yetmezliği n (%)	14 (5.8)	1 (2)	0 (0)	0.06**
PVL n (%)	41 (17.4)	30 (58.8)	35 (50)	<0.001**
Prematür osteopenisi n (%)	5 (2.2)	12 (24)	20 (30.3)	<0.001*
Mortalite n (%)	90 (37)	6 (11.8)	8 (11.4)	<0.001*

RDS: Respiratuar Distress Sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi, ViP: Ventilator ilişkili pnömoni, PDA: Patent duktus arteriozus, NEK: Nekrotizan entrokoli, SiP: Spontan intestinal perforasyon, ROP: Prematüre retinopati, PVL: Periventriküler lökomalazi, *Pearson ki-kare testi, **Fisher-Freeman-Halton Kesin test

başlanmıştır. Bronkopulmoner displazi, hayatta kalan çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde en sık görülen uzun süreli solunum yolu morbiditesi olup günümüzde neonatoloji bilim dalının en önemli problemlerinden biridir. Biz de bu çalışmada BPD' nin risk faktörleri, patogenezi, eşlik eden morbiditeler ve mortalite üzerine etkisini inceledik. Böylece yeni tedavi ve BPD önleme stratejileri ile BPD insidansının azaltılmasını hedefledik.

Literatüre baktığımızda Isayama ve ark. (4) tarafından 2012 yılında Kanada ve Japon Yenidoğan Ağlarında yapılan çalışmada, 2006 ve 2008 yılları arasında doğan ve hayatta kalan ÇDDA bebeklerin BPD oranları için sırasıyla %12.3 ve %14.6 olarak bildirildi. Jensen ve ark. (5) tarafından 2012

yılında Vermont Oxford Ağı için, 2000 ve 2009 yılları arasında ÇDDA bebeklerin yıllık BPD oranları %26.2 ile % 30.4 arasında değiştiği bildirilmiştir (n=305.770). Bizim çalışmamızda, <32. gestasyonel hafta ve/veya <1500 gr bebeklerde BPD insidansını %33 olarak saptadık. Literatürde cinsiyet dağılımına baktığımızda farklı sonuçlar olmakla beraber 32 gestasyon haftası altındaki bebeklerde 5 yıllık retrospektif çalışmada %54.8'si erkek, %45.2'ü kız olduğu görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda ise 120 hastaya BPD tanısı koyuldu ve bunların 58 (%48.4)'inin erkek, 62 (%48.4)'sinin kız olduğu görüldü.

Bronkopulmoner displazi tanısı alan hastaların doğum ağırlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada doğum ağırlığı 700 g ile 2010 g arasında değişmekteydi ve ortalama doğum

Tablo 3. BPD tanısı alan ve BPD tanısı almayan bebeklerin demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

	BPD		
	Yok (n=243)	Var (n=120)	p-değeri
Gestasyonel Hafta (hafta)	28 (21-35)	27(22-34)	<0.001*
Doğum Ağırlığı (gr)	1073 (370-1970)	912 (450-1725)	<0.001*
Apgar 1. Dakika	6 (1-9)	5 (0-9)	0.001*
Apgar 5. Dakika	8 (2-10)	7 (3-10)	0.001*
RDS n (%)	148 (61.4)	106 (89.1)	<0.001**
PDA Ligasyonu n (%)	1 (0.5)	11 (11.6)	<0.001**
VİP n (%)	7 (2.9)	33 (27.5)	<0.001**
Pulmoner Hipertansiyon n (%)	23 (9.4)	20 (16.8)	0.06**
Sepsis n (%)			
Çok geç	8 (5)	22 (24.7)	<0.001***
Erken	7 (4.3)	0 (0)	
Geç	45 (28)	43 (48.3)	
Sepsis etkeni n (%)			
Gram Pozitif	29 (58)	26 (51)	0.1***
Gram Negatif	15 (30)	23 (45.1)	
Mantar	6 (12)	2 (3.9)	
GNS Atak Sayısı	0.24 (0-4)	0.69 (0-6)	<0.001*
Evre 3-4 ROP n (%)	1 (0.4)	16 (13.3)	<0.001**
Prematüre Osteopenisi n (%)	5 (2.2)	32 (27.8)	<0.001**
TPN Alma Süresi (gün)	11(0-83)	20 (1-90)	<0.001*

RDS: Respiratuar distres sendromu, VİP: Ventilator ilişkili pnömoni, PDA: Patent duktus arteriozus, ROP: Prematüre retinopatisi, GNS: Geç neonatal sepsis, TPN: Total parantal nutrisyon, *Mann Whitney-U test **Pearson ki-kare test ***Fisher Kesin test

ağırlığı 1318 g idi (6). Bizim çalışmamızda ise doğum ağırlığı 450 gr ve 1725 gr arasında değişmekle beraber ortalama doğum ağırlığı 912 gr bulundu. Aynı çalışmada gestasyonel hafta 25 ile 31 hafta 6 gün arasında değişmekteydi (ortalama 30 hafta) (6). Bizim çalışmamızda BPD tanısı alan grupta gestasyonel hafta 22 ve 31 hafta arasında değişmekte olduğu görüldü. Gestasyonel hafta ortalama 26 hafta ve BPD olmayan gruba göre daha düşük saptandı.

Literatürde düşük apgar skorunun BPD gelişimiyle ilişkisinin incelendiği çalışmalar mevcuttur. Bronkopulmoner displazili ve BPD olmayan hastalarda apgar skorunun karşılaştırıldığı bir çalışmada 1. ve 5. dakika apgar skoru 3'ün altında olan hasta sayısı BPD'li hastalarda daha yüksek olarak gözlenmiştir (7). Bizim çalışmamızda 1. dakika apgar skoru ortalaması hafif BPD'li grupta 5±2 puan, orta-ağır BPD'li grupta 6±2 iken BPD olmayan grupta 6±2 puan olup; beşinci dakika apgar skoru ortalaması hafif BPD'li grupta 7±1 puan, orta-ağır BPD'li grupta 7±2 iken BPD olmayan grupta 8±2 puan olarak saptanmıştır. Bronkopulmoner displazi olan grupta 1 ve 5. dakika apgar skorları BPD olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla p=0.004 ve p=0.005).

Bronkopulmoner displazi ve ROP, anormal vaskülarizasyon ile ilgili prematür doğumun iki önemli komplikasyonu olduğu bilinmektedir ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Singh ve ark. (8) 2017 yılında yayınlanan 5 yıllık retrospektif olarak yapılan 625 hastanın incelendiği çalışmada 64 (%10) hastada şiddetli ROP, 176 (%28) hastada orta-şiddetli BPD geliştiği görüldü. Çoklu regresyon analizi yapıldığında orta-ağır BPD olan hastalarda şiddetli ROP olma ihtimalini 3.2 kat artırdığı anlamlı bulundu. [OR = 3.2; %95 GA, 1.6-6.5 (p< 0.01)] (8). Bizim çalışmamızda ise Evre 3-4 ROP BPD olmayan grupta 1(%0.4), hafif BPD olan grupta 7 (%13.8), orta-ağır BPD olan grupta 9 (%12.8) saptandı ve BPD olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001). Bu sonucun uzun süre ventilatörde kalma, oksijenasyon değişiklikleri, vaskülarizasyon bozukluğu ve artmış oksidatif strese bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Bronkopulmoner displazi gelişiminde patent duktus arteriozus (PDA) yoluyla önemli soldan sağa şantın pulmoner hidrostatik kapiller basınçları artırarak pulmoner ödem

Tablo 4. BPD Tanısı alan bebeklerde çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	W	SE	z	p	OR (95% GA)
Respiratuar distres sendrom	1.3	0.47	2.76	0.006	3.662(1.563-10.14)
Ventilatör ilişkili pnömoni	1.84	0.40	4.57	<0.001	6.268 (2.87-13.994)
Prematüre osteopenisi	1.54	0.41	3.74	<0.001	4.667 (2.073-10.539)

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı

artışına ve akciğer kompliyansının azalmasına yol açtığı bilinmektedir. Patent duktus arteriosus ile BPD arasındaki ilişki çalışmalarda ortaya konmuştur. Korkmaz ve ark. (9) çalışmasında BPD tanılı 50 bebekten 30'unda (%60) PDA bulunmuştur ve PDA bulunanlarda BPD gelişme olasılığı 5.4 kat fazla saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da BPD, tedavi gerektiren PDA tanısı alan ve PDA ligasyonu yapılan hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir ancak tedavi gerektiren PDA orta- ağır BPD ve hafif BPD gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir. PDA varlığı BPD gelişme için risk faktörü iken BPD'nin derecesini tek başına etkilememektedir.

Prematüre osteopenisi multifaktöriyel olarak gelişir ve BPD'li bebeklerde görülme sıklığı yüksektir. Yapılan birçok çalışmada erken doğmuş bebeklerde zaten yetersiz olan kalsiyum ve fosfor rezervinin BPD tedavisi için kullanılan diüretikler nedeniyle daha da azalmasına ve osteopeniye yol açabileceği gösterilmiştir (10). Bununla beraber fosfor metabolizması, ATP düzeyi aracılığı ile solunum enerjisi için yetersiz kalabilmekte BPD için risk oluşturabilmektedir. Bizim çalışmamızda da prematüre osteopenisi görülme sıklığı BPD'li hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. BPD evrelerine göre osteopeni varlığı karşılaştırıldığında, osteopeni sıklığı, orta-ağır BPD grubunda hafif BPD'li gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Regresyon analizine göre osteopeni görülen bebeklerde, BPD riskinin 4.6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Literatürde BPD'li bebeklerde pulmoner hipertansiyon riskinin yüksek olduğunu gösteren farklı çalışmalar bulunmaktadır. Çin'de BPD'li toplam 268 prematür bebek ile yapılan çalışmada, pulmoner hipertansiyon insidansı; hafif BPD'li bebeklerde %5, orta BPD'li bebeklerde %20.9 ve ağır BPD'li bebeklerde ise %86.8 olarak bulunmuştur (11). Başka bir metaanalizde, BPD'li grupta %20, BPD olmayan grupta ise %2 oranında pulmoner hipertansiyon saptanmış ve pulmoner hipertansiyon açısından en yüksek risk şiddetli BPD'si olan bebeklerde saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda, BPD olmayan bebeklerin %9.4'ünde (n=23), hafif BPD'li bebeklerin %7.8'inde (n=4), orta-ağır BPD'li bebeklerin %23.2'sinde (n=16) pulmoner hipertansiyon görüldü. Bu fark istatistiksel olarak orta-ağır BPD'li grupta BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (p=0.005).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkezli olması ve retrospektif olması olarak değerlendirilebilir. Tek merkez olmak kısıtlılığımız olsa da aynı protokolün uygulanması BPD' nin risk faktörlerini belirlemek açısından güçlü

yönümüz de olabilir. Çalışmamız da tek merkez olmasına rağmen vaka sayımızın yeterli olması ise güçlü yönümüzdür.

Sonuç

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi (BPD) ve orta-ağır BPD riski yüksektir. Çalışmamızda BPD tanısı alan bebeklerin risk faktörleri ve eşlik eden klinik durumlar ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde özellikle bebeklerin ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) geçirmiş olmaları ve eşlik eden prematüre osteopeni olmasının BPD gelişme riskini anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. Yenidoğan bakımında kullanılan ventilatörün bakımı, bulaş önemlerinin alınması, ventilatör kullanım süresinin olabildiğince kısa tutulması gibi önlemler VIP riskini azaltarak dolaylı yoldan BPD gelişme oranlarında düşüş gözlememizi sağlayabilecektir. Yenidoğan ünitelerinde takibi yapılan hastalarda özellikle D vitamini olmak üzere vitamin desteğinin sağlanması, biyokimyasal parametrelerin yakın takibi, gerektiğinde kalsiyum ve fosfor replasmanı yapılması da prematür osteopenisi gelişmesini önleyerek BPD riskinin azalmasını sağlayacaktır. Bronkopulmoner displazi ve orta-ağır BPD'nin mortalite ile birebir ilişkili olduğu gösterilmiş olup önlenmesi için riskli grupların belirlenmesinin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmayla biz bebeklerde VIP ve prematür osteopenisi gelişimini önleyerek BPD oranının belirgin şekilde azaltabileceğini göstermiş olsak da bu konu hakkında daha ileri ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul'dan onay alındı (tarih: 06.04.2022 karar numarası: 2011-KAEK-25 2022/04-38).

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723-9.
2. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. JAMA pediatrics. 2017;171:271-9.

3. Poindexter B, Feng R, Schmidt B, Aschner J, Ballard R, Hamvas A, et al. Prematurity and respiratory outcomes program. comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1822-30.
4. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:611-24.
5. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics*. 2021;148:e2020030007.
6. Yang T, Shen Q, Wang S, Dong T, Liang L, Xu F, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. *BMC Pediatrics*. 2022;22:200.
7. Korhonen P, Tammela O, Koivisto A-M, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 1999;54:245-58.
8. Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, Thevarajah TS, Jung JL, Kinsella JP, et al. Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns. *J AAPOS*. 2019;23:209.e1-209.e4.
9. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G, Profesörü HÜTFP. Long-term follow-up and rehospitalization characteristics of infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Child Health Dis*. 2008;51:15-25.
10. Perrone M, Casirati A, Stagi S, Amato O, Piemontese P, Liotto N, et al. Don't forget the bones: incidence and risk factors of metabolic bone disease in a cohort of preterm infants. *Int J Mol Sci*. 2022;23:10666.
11. Wang C, Ma X, Xu Y, Chen Z, Shi L, Du L. A prediction model of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr*. 2022;10:925312.
12. Arjaans S, Zwart EA, Ploegstra MJ, Bos AF, Kooi EM, Hillege HL, et al. Identification of gaps in the current knowledge on pulmonary hypertension in extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32:258-67.