

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞİM RİSKİ YÜKSEK
OLAN PREMATÜRE BEBEKLERDE DÜŞÜK DOZ VE ORTA
DOZ DEKSAMETAZON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ozan BEKTAŞ

Trabzon-2025

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞİM RİSKİ YÜKSEK
OLAN PREMATÜRE BEBEKLERDE DÜŞÜK DOZ VE ORTA
DOZ DEKSAMETAZON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ozan BEKTAŞ

Tez danışmanı: Prof. Dr. Yakup ASLAN

Trabzon-2025

ÖNSÖZ

Çocuk sağlığı ve hastalıkları eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleriyle bana büyük katkı sağlayan, bilimsel düşünmemi geliştiren ve çalışma sürecindeki öneri ve yönlendirmeleriyle beni destekleyen tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Yakup ASLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren, akademik gelişimime önemli katkılar sağlayan kıymetli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan ve bu sürecin keyifli geçmesini sağlayan başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgi ve destekleriyle beni bugünlere taşıyan anneme, babama ve kardeşlerime,

Her konuda olduğu gibi tez sürecinde de bana sonsuz bir inançla destek olan sevgili eşim Elif BEKTAŞ ve oğlum Asil BEKTAŞ'a,

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ozan BEKTAŞ

Trabzon, 2025

ÖZET

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ GELİŞİM RİSKİ YÜKSEK OLAN PREMATÜRE BEBEKLERDE DÜŞÜK DOZ VE ORTA DOZ DEKSAMETAZON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bronkopulmoner displazi (BPD) gelişimi için risk altındaki preterm bebeklerde BPD gelişimini önlemek amacı ile, geçmişten günümüze farklı dozları içeren deksametazon tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bu çalışmada BPD gelişimini önlemek amacı ile kullanılan düşük doz (kümülatif 1 mg/kg) ve orta doz (kümülatif 2 mg/kg) deksametazon tedavilerinin etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; 01.01.2007 ile 30.12.2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ), BPD gelişimini önlemek için deksametazon tedavisi uygulanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan, dosya verilerine ulaşılabilen 89 prematüre bebekte gerçekleştirildi. Vakalar 2 gruba ayrılarak geriye dönük (retrospektif) olarak incelendi. Grup 1'de 1 mg/kg kümülatif deksametazon tedavisi uygulanan (düşük doz) 30 vaka ve Grup 2'de 2 mg/kg kümülatif deksametazon tedavisi uygulanan (orta doz) 59 vaka yer aldı.

Bulgular: Her iki grupta yer alan vakaların demografik özellikleri benzer idi. Deksametazon tedavisi süresince her iki gruptaki vakalara uygulanan mekanik ventilasyon (MV) parametrelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır ($p<0.05$). Deksametazon tedavisi sürecindeki ekstübasyon oranları, 36. haftada BPD gelişimi, şiddetli BPD gelişimi, 36. haftada ölüm ya da BPD gelişimi, 36. haftada ölüm ya da şiddetli BPD gelişimi, taburculuk sonrası evde oksijen desteği alma ve ikinci kür deksametazon tedavisi sıklığı gibi veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca MV desteği uygulama, oksijen desteği verilme ve hastanede yatış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Düşük doz tedavi grubunda tedavi süresince hiperglisemi ve hipertansiyon görülme sıklığı, orta doz tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$). Diğer yan etki veya komplikasyonlar açısından gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi sürecinde ve tedavi bitiminden taburculuğa kadar geçen sürede büyüme parametrelerindeki değişimler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Düşük doz ve orta doz deksametazon tedavilerinin BPD gelişimini önlemedeki olumlu etkileri benzer, ancak hiperglisemi ve hipertansiyon gibi olumsuz yan etkilerin görülme sıklığı düşük doz grubunda daha az olarak saptanmıştır. Literatür verileri ve bu çalışmadan elde edilen verilerden hareketle, orta ve yüksek doz deksametazon tedavileri yerine, düşük doz tedavi rejimlerinin kullanılmasının daha uygun olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Bronkopulmoner displazi, Düşük doz deksametazon tedavisi, Orta doz deksametazon tedavisi.

SUMMARY

RETROSPECTIVE COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF LOW DOSE AND MEDIUM DOSE DEXAMETHASONE TREATMENTS IN PREMATURE BABIES WITH A HIGH RISK OF DEVELOPING BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Purpose: In order to prevent the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm babies at risk for the development of BPD, dexamethasone treatment protocols containing different doses have been applied from past to present. This study aimed to compare the effectiveness and side effects of low-dose (cumulative 1 mg/kg) and medium-dose (cumulative 2 mg/kg) dexamethasone treatments used to prevent the development of BPD.

Materials and Methods: This study; It was carried out between 01.01.2007 and 30.12.2022 in Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Neonatal Intensive Care Unit (NICU) on 89 premature babies who were treated with dexamethasone to prevent the development of BPD and whose file data could be accessed from patients who met the inclusion criteria. The cases were divided into 2 groups and examined retrospectively. There were 30 cases treated with 1 mg/kg cumulative dexamethasone in the Low dose group and 59 cases treated with 2 mg/kg cumulative dexamethasone in the Medium dose group.

Results: The demographic characteristics of the cases in both groups were similar. A significant decrease was detected in the mechanical ventilation (MV) parameters applied to the cases in both groups during dexamethasone treatment. ($p<0.05$). There were no statistically significant differences between the groups in terms of data such as extubation rates during dexamethasone treatment, development of BPD at 36 weeks, development of severe BPD, death or development of BPD at 36 weeks, death or development of severe BPD at 36 weeks, receiving oxygen support at home after discharge, and frequency of second-cycle dexamethasone treatment. ($p>0.05$). Additionally, there was no statistically significant difference between the groups in terms of MV support, oxygen support and hospital stay ($p>0.05$). The incidence of hyperglycemia and hypertension during treatment in the low-dose

treatment group was statistically significantly lower than in the medium-dose treatment group ($p<0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of other side effects or complications ($p>0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of changes in growth parameters during the treatment process and from the end of treatment to discharge ($p>0.05$).

Conclusion: The positive effects of low-dose and medium-dose dexamethasone treatments in preventing the development of BPD are similar, but the incidence of negative side effects such as hyperglycemia and hypertension was found to be less in the low-dose group. Based on the literature data and the data obtained from this study, it was concluded that it is more appropriate to use low-dose treatment regimens such as cumulative 1 mg/kg instead of medium and high dose dexamethasone treatments.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, Low dose dexamethasone treatment, Medium dose dexamethasone treatment.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

ÖZET	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prematürite Tanımı.....	3
2.2. Prematüre Bebeklerde Sık Görülen Problemler	3
2.2.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD).....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Etik İzin.....	26
3.2. Çalışma Grubu	26
3.3. Çalışmada İncelenen Parametreler.....	27
3.3.1. Anneye Ait Özellikler	27
3.3.2. Bebeğe Ait Özellikler.....	27
3.3.3. Kortikosteroid Tedavisi Özellikleri	28
3.3.4. Mekanik Ventilasyon Uygulaması ve Yatışa Ait Özellikler.....	28
3.3.5. Tanımlar	29
3.4. İstatistiksel Analizler.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Dekametazon Tedavisi Başlama Anındaki Kan Gazı ve Mekanik Ventilasyon Parametreleri	32
4.2. Dekametazon Tedavisi Boyunca Mekanik Ventilasyon Parametrelerinin Seyri... ..	35
4.3. Dekametazon Tedavisi Boyunca Kan Gazı Parametrelerinin Seyri.....	38
4.4. Dekametazon Tedavisi Sonrası Ekstübasyon Başarısızlığı	40
4.5. Dekametazon Tedavisinin Sonuçları	41
4.6. Dekametazon Tedavisi Süreci Ve Sonrasında Gelişen Komplikasyonlar.....	43
4.7. Dekametazon Tedavisi Boyunca Kan Basıncı Ve Kan Şekeri Düzeylerinin Seyri... ..	45

4.8. Deksmetazon Tedavisi Sürecinde ve Tedavi bitiminden Taburculuğa Kadarki Sürede Vücut ağırlığı, Boy ve Baş çevresi Değişimleri	47
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
6.1. Sonuçlar.....	61
6.2. Öneriler.....	62
7. KAYNAKÇA	63



KISALTMALAR

- ADDA:** Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
- BPD:** Bronkopulmoner Displazi
- C/S:** Sezaryen
- CIRCI:** Kritik Hastalık İlişkili Adrenal Yetmezlik
- CPR:** Kardiyopulmoner Resüsitasyonu
- ÇDDA:** Çok Düşük Doğum Ağırlığı
- DA:** Doğum Ağırlığı
- DART:** Dexamethasone: A Randomized Trial
- DDA:** Düşük Doğum Ağırlığı
- EMR:** Erken Membran Rüptürü
- Fio2:** Solutulan Oksijen Yüzdesi
- FRC:** Fonksiyonel Reziduel Kapasite
- GH:** Gestasyonel Hafta
- GMK:** Germinal Matriks Kanaması
- GY:** Gebelik Yaşı
- Ha-PDA:** Hemodinamik Anlamlı PDA
- IUBG:** İntrauterin Büyüme Geriliği
- iNO:** İn hale Nitrik Oksit
- İVK:** İntraventriküler Kanama
- İVK:** İntraventriküler Kanama
- MV:** Mekanik Ventilator
- nCPAP:** Nasal Continuous Positive Airway Pressure
- NEK:** Nekrotizan Enterokolit
- NIPPV:** Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation
- PDA:** Patent Duktus Arteriyozus
- PEEP:** Pozitif Ekspirasyon sonu Basınç
- PH:** Pulmoner Hipertansiyon

PİP: Pozitif İnspirasyon Basıncı

PM: Postmenstrüel yaş

PVL: Periventriküler Lökmalazi

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

ROP: Prematüre Retinopatisi

SP: Serebral Palsi

TGF- β : Transforming Growth Faktör-B

TPN: Total Parenteral Nütrisyon

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

YYBÜ: Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi

TABLÖLAR

Tablo I. BPD tanı kriterleri	7
Tablo II. Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı	8
Tablo III. Risk faktörleri.....	10
Tablo IV. Vaka gruplarının demografik özellikleri	33
Tablo V. Vaka gruplarında yer alan bebeklerin annelerinin demografik özellikleri.	34
Tablo VI. Vaka gruplarının deksametazon tedavisi başlanma anındaki kan gazı değerleri ve uygulanan mekanik ventilasyon parametreleri.....	34
Tablo VII. Vaka gruplarında tedavi boyunca uygulanan mekanik ventilasyon parametrelerindeki değişim.....	37
Tablo VIII. Vaka gruplarında tedavi boyunca kan gazı parametrelerindeki değişimi	38
Tablo IX. Vaka gruplarında ekstübasyon başarısızlık oranları	40
Tablo X. Vaka gruplarında tedavi sonrası BPD oranları ve klinik sonuçlar	42
Tablo XI. Vaka gruplarında mortalite oranları ve nedenleri	43
Tablo XII. Vaka gruplarında tedavi sürecinde ve sonrasında gelişen komplikasyonlar.....	44
Tablo XIII. Vaka gruplarında deksametazon tedavisi sürecinde ölçülen günlük en yüksek ortalama kan basıncı ve kan glukoz düzeyleri	45
Tablo XIV. Vaka gruplarında deksametazon tedavi sürecinde yedi günlük ve tedavi bitiminden taburculuğa kadarki sürede günlük vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi artışları.....	47

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Vaka gruplarında uygulanan FiO2 değerinin tedavi sürecindeki değişimi. . 35
- Şekil 2.** Vaka gruplarında uygulanan PIP değerinin tedavi sürecindeki değişimi..... 36
- Şekil 3.** Vaka gruplarında uygulanan MAP değerinin tedavi sürecindeki değişimi.. 36
- Şekil 4.** Vaka gruplarında kan gazı pH değerinin zamanla değişimi..... 39
- Şekil 5.** Vaka gruplarında parsiyel karbondioksit basıncının zamanla değişimi. 39
- Şekil 6.** Vaka gruplarında ekstübasyon başarısızlık oranları 41
- Şekil 7.** Vaka gruplarında tedavi sürecinde ölçülen ortalama kan basıncının seyri... 46
- Şekil 8.** Vaka gruplarında tedavi sürecinde ölçülen kan glukoz düzeylerinin seyri. . 46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronkopulmoner displazi (BPD), iki hafta veya daha uzun süre ventilatöre bağımlı kalan prematüre bebeklerde gelişen ve önemli morbiditelere ve mortaliteye yol açan kronik akciğer hastalığının bir formudur (1). Son elli yılda perinatal dönemde anneye kortikosteroid verilmesi, gelişmiş yenidoğan bakım teknikleri, etkili solunum destek cihazları, anti-inflamatuvar ajanlar ve antioksidan tedaviler gibi uygulamalara bağlı olarak aşırı derecede erken doğmuş bebeklerin çoğu artık hayatta kalmakta, buna paralel olarak BPD sıklığı da giderek artış göstermektedir (2). BPD gelişiminde tek başına veya kombine halde birçok faktör suçlanmıştır. BPD genel olarak mekanik ventilasyon (MV) ve oksijen tedavisi alan prematüre bebeklerde ortaya çıktığı için, prematürelilik, barotravma ve oksijen toksisitesi, geçmiş dönemde BPD'nin patogenezinde önemli faktörler olarak suçlanmıştır (3,4). Günümüzde ise eskiye oranla daha düşük basınç ve daha düşük oksijen konsantrasyonları ön gören MV stratejileri benimsendiğinden, BPD'nin patogenezinde eskiden majör etkenler olarak kabul edilen barotravma ve oksijen toksisitesi artık daha geri plana düşmüştür (5). BPD patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen diğer faktör ise inflamasyondur (3,4). Prematüre bebeklerin çoğuna, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) kaldıkları süre boyunca BPD'yi önlemek veya yönetmek amacı ile çok sayıda ilaç verilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, kafein ve diüretiklerdir (6).

Kortikosteroidler, BPD adayı olan veya BPD tanısı konulan hastalarda, üzerinde en çok çalışılan ve en sık kullanılan, ancak hala standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır (7). Güçlü antiinflamatuvar ajanlar olan kortikosteroidlerin akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği, ekstübasyonu kolaylaştırdığı ve BPD oranlarını azalttığı gösterilmiştir (8,9). Bu gruptaki ilaçlar uzun dönemde iyi bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkiler oluşturmalarına karşın, akciğer hasarı nedeni ile mekanik ventilatörden ayrılamayan prematüre bebeklerin ekstübasyonu için kullanılan en etkili ilaçlardır. Kullanımlarına ilişkin bazı belirsizliklere karşın, son yıllarda bu konuda yayınlanmış birçok prospektif, randomize ve kontrollü çalışmanın yanı sıra, sistematik derleme ve meta-analizler yayınlanmıştır (7).

Sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların çoğunda deksametazon kullanılmıştır. Ancak, yayınlanmış çalışmalardaki dozlar değişkenlik göstermektedir. Yüksek kümülatif dozu (>4 mg/kg), orta kümülatif dozu (2-4 mg/kg) ve düşük kümülatif dozu (<2 mg/kg) karşılaştıran meta-analizler mevcuttur (9). Bazı çalışmalarda orta doz ile karşılaştırıldığında yüksek doz deksametazonun ekstübasyon başarısızlığını, uzamış mekanik ventilasyon süresini, 36. haftadaki BPD'yi ve 36. haftadaki BPD'ye bağlı ölüm riskini daha belirgin olarak azalttığı bildirilmiş, ancak daha fazla yan etki gözlenmiştir. Orta ve düşük dozlar karşılaştırıldığında ise yan etkiler ve lineer büyüme açısından gruplar arasında farklılık olmaksızın pulmoner mekaniklerin iyileştiği, ekstübasyon süresinin kısaldığı ve kronik akciğer hastalığı oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Kültürle kanıtlanmış sepsis açısından iki rejim arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu nedenle, düşük dozlardaki uygulamalar gün geçtikçe daha çok kullanılır hale gelmiştir.

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi YYBÜ'sinde Ocak 2007-Aralık 2022 tarihleri arasında tedavi edilen ve BPD gelişimini önlemek amacı ile 1 mg/kg kümülatif doz (düşük doz) sistemik deksametazon tedavisi uygulanan hastalar ile 2 mg/kg kümülatif doz (orta doz) sistemik deksametazon tedavisi almış olan hastaların tedaviye cevaplarını ve yan etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite Tanımı

Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37. gestasyonel haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilmektedir (10).

Gebelik yaşına bağlı olarak prematürite alt kategorileri şunlardır:

- Aşırı preterm ($<28^7$)
- Çok preterm ($\geq 28 - <32$)
- Orta preterm ($\geq 32 - <34$)
- Geç preterm ($\geq 34 - <37$)

2.2. Prematüre Bebeklerde Sık Görülen Problemler

Erken doğan bebekler, zamanında doğan bebeklere göre ölüm, çeşitli sağlık ve gelişim problemleri açısından daha fazla risk altındadır. Preterm bebeklerde sıkça görülen problemler arasında akut ve kronik solunum, gastrointestinal, immünolojik, merkezi sinir sistemi, işitme ve görme sorunlarının yanı sıra uzun dönemde motor, bilişsel, görsel, işitme, davranışsal, sosyal-duygusal, sağlık ve büyüme sorunları yer alır. İnflamasyon ve sitokin hasarını da içeren preterm doğumla ilgili mekanizmaların karmaşık etkileşimi, aynı zamanda BPD, nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP) ve beyindeki beyaz madde hasarının patogenezinde de rol oynamaktadır.

2.2.1. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi, prematüre bebeklerde morbidite ve mortaliteye neden olabilecek kronik bir akciğer hastalığıdır. Prematüre bebekler ciddi, akut solunum sıkıntısı olmadan da, doğum sonrası akciğer gelişimindeki bozulmanın sonucu olarak kronik oksijen bağımlılığı geliştirebilirler (11).

2.2.1.1. BPD Tanımı ve Tanı Kriterleri

Bronkopulmoner displazi, erken doğan ve uzun süreli yüksek oksijen ve yüksek basınçlı solunum desteği alan bebeklerde görülen bir akciğer hastalığıdır. İlk kez 1967 yılında Northway ve arkadaşları (12) klinik, patolojik ve radyolojik bulguların tümünü birlikte değerlendirerek “Klasik BPD” tanımlamasını yapmıştır.

BPD'nin klinik bulguları hipoksemi, hiperkapni ve bunlara bağı olarak kor pulmonale; radyolojik bulguları ise akciğerlerde fibrozis nedeni ile artan dansite, atelektaziler ve havalanma artışıdır.

Northway'in BPD tanımı kliniğin giderek kötüleştiği 4 evreden oluşmaktadır:

Evre 1:

- Bronş epitelı sağlamdır, ancak siliyalar düzensiz şekilde kaybolmuştur.
- Akciğer röntgeninde hava bronkogramları ve diffüz retikülogranüler infiltrasyonlar gözlemlenir.
- Bu bulgular Respiratuar Distres Sendromu (RDS) için tipiktir ve doğumdan sonraki ilk 3 gün içinde ortaya çıkar.

Evre 2:

- Siliya kaybı yaygındır ve hiyalen membranlar azalır.
- Alveol epitel hücreleri ölür ve bronş epitelı yenilenir.
- Bronşiyollerde ülserasyon oluşur.
- Akciğer röntgeninde dağınık opasiteler ve kaba, düzensiz şekilli küçük vakuoller içeren radyolusen bölgeler görülür.
- Bu bulgular doğumdan sonraki 4-10. günler arasında ortaya çıkar.

Evre 3:

- Alveol epitel hücreleri yenilenmeye başlar, alveollerde kollaps görülebilir.
- Bronşiyollerde metaplazi ve interstisyel displazi oluşur.
- Bronşiyal kas hipertrofisi gelişir.
- Akciğer röntgeninde yaygın küçük radyolusen kistler görülür.
- Bu bulgular doğumdan sonraki 10-20 günler arasında ortaya çıkar.

Evre 4:

- Bronşiolitis obliterans ve epitel hücre proliferasyonu görülür.

- Bronşların çevresinde ve bazen de akciğer dokusunun diğer bölgelerinde fibrozis oluşur.
- Bronşiyollerde metaplazi belirgindir.
- Akciğer röntgeninde yoğun fibrotik çizgilenmeler, yaygın kistik alanlar, kalp büyümesi, aşırı havalanma ve akciğerlerin alt kısımlarında hiperlusens alanlar görülür.
- Bu bulgular doğumdan sonraki ilk aydan sonra ortaya çıkar.

Northway ve arkadaşlarının 1967'de yapmış olduğu klasik BPD tanımı ve tanı kriterleri çeşitli araştırmacılar tarafından yenilenmiştir.

İlk kez 1988 yılında Shennan ve arkadaşları (13) 32. gebelik haftasından önce doğmuş ve doğum ağırlığı 1500 gr'dan düşük olan prematürelerde, postmenstrüel (PM) 36. haftada oksijen gereksiniminin devam etmesinin veya yaşamın ilk 28 gününde oksijen destek gereksiniminin sürmesinin BPD tanısı açısından anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bancalari ve arkadaşları (14) ise BPD için aşağıdaki tanı kriterlerini önermişlerdir;

1. RDS nedeni ile en az 3 gün MV desteği gerekmesi.
2. Doğumdan sonraki 28. günde solunum sıkıntısı bulgularının devam ediyor olması.
3. Doğumdan sonraki ilk 28 gün boyunca %40'ın üzerinde solutulan oksijen yüzdesi (FiO₂) düzeyinde oksijen ihtiyacının olması.
4. Akciğerlerde BPD'yi destekleyen radyolojik bulguların olması.

Son yıllardaki teknolojik gelişmeler paralelinde, non-invaziv ventilasyon yöntemlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Aynı zamanda, postnatal erken dönemde surfaktan uygulamaları ve antenatal steroid kullanımı gibi yeni ve etkili klinik uygulamalar da gündeme gelmiştir. Bu gelişmeler, çok düşük gestasyon haftasındaki prematüre yenidoğanlarda sağ kalım oranını önemli ölçüde artırmış ve BPD'nin klinik tablosu hafiflemiştir. Bu tablo "yeni BPD" olarak tanımlanmıştır, Bu, Northway ve arkadaşlarının (12) tanımladığı BPD'ye göre daha hafif radyolojik bulgularla seyreden bir klinik tablodur. Bu hastalıkta, akciğerlerde hasar daha azdır ve solunum yetmezliği o kadar şiddetli değildir. Yaşanılan gelişmeler ve tıbbi uygulamalardaki farklılıklar

neticesinde zamanla klasik BPD vakaları azalırken, hafif tip BPD vakaları daha sık görülmeye başlanmıştır.

Günümüzde en yaygın kullanılan tanımlama, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD) tarafından düzenlenen ve yıllar içerisinde revize edilip 2001 yılında yayımlanmış ölçütlere dayanmaktadır (14).

Yeni tanımlamada yenidoğanlar gestasyon haftalarına ve solunum desteği gereksinimlerine göre sınıflandırılır. BPD'li bebeklerin akciğerlerinde görüntüleme yöntemleri ile değişiklikler gözlemlenebilir. Bu değişikliklerin subjektif yorumlamaya açık olmasından dolayı BPD'nin tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde tek başına yeterli bir araç olarak kullanımı önerilmemektedir.

Bu tanımlamada BPD hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (14) (Tablo I).

32 haftadan küçük bebekler:

- **Hafif BPD:** 32 haftadan küçük prematüre bebeklerde, en az 28 gün oksijen desteğine ihtiyaç duyulması ve PM 36. haftada veya taburculuk sırasında oksijen desteğine ihtiyaç olmaması.
- **Orta Şiddetli BPD:** PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen ihtiyacının %30'un altında olması.
- **Ağır BPD:** PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen ihtiyacının %30 veya daha fazla olması ya da nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon gibi solunum destek yöntemlerine ihtiyaç duyulması

32 hafta ve üzeri bebekler:

- **Hafif BPD:** 32 hafta ve sonrasında doğan prematüre bebeklerde, en az 28 gün oksijen desteğine ihtiyaç duyulması ve doğumdan sonra 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi önce gelirse) oksijene desteğine ihtiyaç olmaması.
- **Orta Şiddetli BPD:** Postnatal 56. gün ya da taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen ihtiyacının %30'un altında olması.

- **Ağır BPD:** Postnatal 56. gün ya da taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen ihtiyacının %30 veya daha fazla olması ya da nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon gibi solunum destek yöntemlerine ihtiyaç duyulması.

Tablo I. BPD tanı kriterleri

Değerlendirme zamanı	Gebelik yaşı < 32 hafta	Gebelik yaşı > 32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün - <56 gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28. gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) >%30 ek O ₂ gereksinimi ve/veya PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) >%30 ek O ₂ gereksinimi ve/veya PBV veya nCPAP) gereksinimi

BPD: Bronkopulmoner displazi, nCPAP: Nazal continue positive airway pressure, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon PM: Postmenstruel

2.2.1.2. BPD Sıklığı

Bronkopulmoner displazi sıklığı; merkezler arasındaki tanımlamaların farklı olması, farklı tedavi protokolleri ve risk faktörleri nedeni ile değişkenlik gösterebilir (15). Gelişen teknoloji ve yeni tedavi yöntemleri ile BPD sıklığında öngörülen azalma

gerçekleşmemiştir. Bu durum, artan yüksek riskli prematüre bebeklerin hayatta kalması ile ilişkilendirilmektedir. BPD, doğum ağırlığı 1000 gramdan düşük (ADDA) bebeklerin yaklaşık %40'ında gelişmektedir. Aynı zamanda 30 haftadan küçük bebeklerde BPD riski daha fazladır. Yapılan bir çalışmada gestasyon haftası 30'un altında ve doğum ağırlığı 1500 g altında olan 60,000 bebekte BPD gelişim oranı %20 olarak saptanmıştır (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 10,000 ile 15,000 bebek bu hastalıktan etkilenmektedir (16). NICHD tarafından 1997-2002 yılları arasında 18,000 çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışma, doğum ağırlığı azaldıkça BPD riskinin arttığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada BPD, 36. haftada devam eden oksijen ihtiyacı olarak tanımlanmış ve buna göre BPD sıklığı %25 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada bildirilen doğum ağırlığına göre BPD görülme sıklığı Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Doğum ağırlığına göre BPD sıklığı (17)

Doğum ağırlığı (gram)	Sıklık (%)
1251-1500	6
1001-1250	14
751-1000	32
500-750	57

Ehrenkranz ve arkadaşları (18) tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada yeni BPD tanımına göre, doğum ağırlığı arttıkça BPD sıklığının azaldığı raporlanmıştır.

- 500-750 gram arasındaki bebeklerde: %52
- 751-1000 gram arasındaki bebeklerde: %34
- 1001-1200 gram arasındaki bebeklerde: %15
- 1201-1500 gram arasındaki bebeklerde: %7

Güney Amerika'da 16 merkezin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada, doğum ağırlığı 500-1500 gram arasında değişen prematüre bebekler incelendi ve şu sonuçlar elde edildi (19):

- Tüm çalışma grubunda BPD sıklığı %24.4 olarak tespit edildi.
- BPD sıklığının gebelik haftası arttıkça azaldığı gözlemlendi.
- En düşük gebelik haftalarında BPD sıklığı %46.6 iken, en yüksek gebelik haftalarında bu oran %8.6'ya kadar düştü.

Dokuz ülkenin katılımı ile 2007-2010 yılları arasında, Uluslararası Yenidoğan Prognostik Değerlendirme Ağı adı altında gerçekleştirilen bir çalışma, sezaryen yoluyla doğan 240 ÇDDA prematüre bebeğin durumu incelenmiştir. BPD sıklığı Birleşik Krallık'ta %32, Kanada'da %25, Avustralya ve Yeni Zelanda'da %24, İsveç'te %20, Japonya'da %19, İspanya'da %15, İsrail'de %14, İsviçre'de %13 bulunmuştur. BPD sıklığındaki bu değişkenliğin; ülkelerin farklı nüfus özellikleri ve sağlık uygulamaları, BPD tanımlamalarındaki farklılıklar ve veri güvenilirliği gibi birçok faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir (20). Ülkemizde Aldemir ve arkadaşları (21) tarafından 2003-2004 yılları arasında, %37'si ÇDDA olan 2226 prematüre bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, BPD sıklığının %6.3 olduğu, BPD'li bebeklerin %76'sının 28 haftadan küçük ve %67'sinin 1000 gramdan hafif olduğu bildirilmiştir.

2.2.1.3. Etyopatogenezi

Bronkopulmoner displazinin kökeni ve gelişimi karmaşık ve birden fazla faktöre bağlıdır. Geçmişte, yüksek seviyelerde oksijen verilmesi ve agresif solunum desteği gibi yoğun bakım uygulamaları BPD'nin ana nedenleri olarak kabul edilirdi. Ancak son yıllarda, yenidoğan bilim dalı alanındaki gelişmeler; oksijen seviyelerinin düşürülmesi ve daha nazik solunum desteği yöntemlerinin kullanılması gibi yeniliklere yol açtı. Bu sayede, hiperoksi ve barotraummanın BPD'nin oluşumundaki rolü azaldı. Günümüzde, BPD'nin ana nedenleri olarak immatürite ve inflamasyon ön plana çıkmaktadır. Prematüre bebeklerin akciğerleri tam olarak gelişmediği için BPD'ye daha yatkındırlar. Ayrıca, doğum sırasında ve sonrasında oluşan iltihaplanma akciğer dokusuna zarar vererek BPD'nin gelişmesine katkıda bulunabilmektedir (22).

2.2.1.4. Patoloji

Surfaktan tedavisi alan ileri derecede erken doğmuş bebeklerde BPD'nin karakteristik patolojik bulgusu, "yeni BPD" olarak adlandırılan akciğer gelişiminin geç kanaliküler veya sakküler fazlarının bozulmasıdır. Yeni BPD'de, klasik BPD'den farklı olarak havayolu hasarından çok alveollerde zedelenme ön plandadır. Epitelyal metaplazi, daha az düz kas hipertrofisi, alveollerde genişleme ve septal hasarlanma ve vaskülarizasyonda azalma ile solunum sistemi fonksiyonlarında gelişen kalıcı anormalliklerle karakterizedir. Bu bulgular, genellikle daha olgun bebeklerde (PM $\geq$ 28 hafta) görülen "eski BPD'nin" tersidir. Eski BPD'de öne çıkan patolojik bulgular, MV ve oksijen toksisitesine bağlı hava yolu hasarlanması, inflamasyon ve parankimal fibrozistir (14).

2.2.1.5. Risk Faktörleri

BPD gelişiminde çok sayıda risk faktörü rol oynar (Tablo III).

Tablo III. Risk faktörleri

Prematürite	Havayolu reaktivitesine yatkınlık	Genetik etkiler
Antenatal-postnatal enfeksiyon, inflamasyon	Mekanik ventilasyon (barotravma/ volutravma)	Nutrisyonel problemler
Patent duktus arteriozus	Hiperoksi/oksidan stres/yetersiz antioksidan sistem	Erken sürrenal yetmezlik
Erkek cinsiyet	Antenatal maturasyon faktörleri	Beyaz ırk
Respiratuar distres sendromunun şiddeti	Pulmoner ödem	Ailede astım öyküsü
Gebelik haftası ve doğum ağırlığı	Genetik faktörler	

2.2.1.5.1. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Prematürite/immatürite: Akciğer gelişimi intrauterin ve postnatal dönemlerde meydana gelen 5 aşamadan oluşur. Embriyonal Dönemde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), damar gelişimini uyarırken, transforming growth faktör- β (TGF- β) akciğer gelişimini engeller. Doğum sırasında veya sonrasında gelişen hipoksi, kanaliküler döneme rastlayan 26-28. haftalarda veya daha küçük gestasyon haftalarında doğan prematüre bebeklerde akciğer gelişimini olumsuz etkiler. Bu dönemde hatalı onarım mekanizmaları nedeni ile akciğerlerde septasyon tamamlanamaz, alveol sayısında azalma ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Gebeliğin 28. haftasından sonra sakküler dönem başlar. Bu dönemde gelişen hasarlanma ve rejenerasyonda asiner/alveolar yapıda basitleşme ve alveoler hipoplazinin görüldüğü daha hafif bir patoloji meydana gelir (23).

Enfeksiyon: Yapılan çeşitli çalışmalarda prenatal ve postnatal enfeksiyonlar BPD ile ilişkilendirilmiştir. Doğum sonrası sepsis, BPD riskini artırır. Avustralya'da yapılan bir araştırma, sepsis geçiren prematüre bebeklerde BPD riskinin 2.71 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. En yüksek risk, kandida enfeksiyonu (kandidemi) olan bebeklerde görülmektedir. Ureaplasma urealyticum akciğerlerde hasara ve BPD'ye yol açabilir. Bu bakterinin neden olduğu enfeksiyon, bağışıklık sisteminin işlevini bozarak akciğerlere zarar verir. 36 haftalık gebelik yaşı veya 28 günlük doğum sonrası dönemde yapılan bir araştırma, akciğerlerinde Ureaplasma kolonizasyonu olan bebeklerde BPD riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (24). Doğum öncesi enfeksiyonlar ve koryoamniyonit, BPD için risk faktörü olarak düşünülmüştür, ancak bu ilişki net değildir. Ayrıca amniyon sıvısında iltihaplanmaya neden olan maddelerin (proinflamatuvar sitokinler) artışının BPD riskini artırabildiği bildirilmiştir (25).

İnflamasyon: Bazı yenidoğanlarda BPD, doğumdan önce koryoamniyonit gibi bir enfeksiyon nedeni ile anne karnında proinflamatuvar sitokinlere maruz kalma sonucu başlamış olabilir. Bu iltihaplanma, geç akciğer gelişimini bozabilecek birçok hasarlanma için ortak bir yoldur (26). BPD'li bebeklerin solunum yollarından alınan örneklerde, BPD'li bebeklerde BPD'si olmayanlara kıyasla daha yüksek proinflamatuvar ve kemotaktik faktör konsantrasyonları saptanmıştır. Bu mediatörlerin artışı bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu (kompleman aktivasyonu), kan

damarlarının geçirgenliğinin artması, protein sızıntısı, akciğerlere nötrofillerin göç etmesi ile ilişkilidir. Aktif lökositler tarafından salınan reaktif oksijen radikalleri olan elastaz ve kollajenaz akciğer dokusuna zarar verir. Makrofajlar ve diğer hücreler arasındaki etkileşim, iltihaplanma sürecini devam ettirir ve akciğerlere daha fazla zarar verir (27). Persistan proinflamatuar faktörler (makrofaj inflammatuar protein-1, IL-8 vb) ve kontraregulator sitokinlerin azalması (IL-10 ve IL-17 vb) kontrolsüz ve persistan inflamasyona neden olabilir (28).

Mekanik ventilasyon (volütravma, barotravma): BPD gelişiminde mekanik ventilasyonun önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, erken doğan bebeklerde solunum desteği ihtiyacı duyulsa bile, öncelikle invaziv olmayan yöntemler tercih edilir. Ancak, invaziv olmayan yöntemlere rağmen, erken doğan bebeklerin %50'si entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyona alınmaktadır. Bu durumlarda, basınç yerine tidal hacme odaklanan daha koruyucu bir ventilasyon yöntemi kullanılmalıdır (29).

Mekanik ventilasyonun, hava yollarını ve hava keseciklerini aşırı gererek akciğerde hasara yol açtığı düşünülmektedir. Bu hasar, yüksek basınçlardan ziyade yüksek volüm (volutravma) verilmesinden kaynaklanır (29).

Postnatal yedinci gününde MV uygulamasına devam edilen aşırı prematüre bebeklerde BPD riski fazladır (30). Yapılan araştırmalar, mekanik ventilasyonda kısa inspirasyon süreleri ve düşük inspiratuar basınç (PIP) kullanımının barotravma riskini azalttığı, düşük PaCO₂ değerleri ile sonuçlanan yüksek basınç ve tidal volüm uygulamalarının BPD olasılığını arttırdığı gösterilmiştir (31).

Oksidan stres: Yüksek konsantrasyonda oksijen solunumu, akciğerlerde hasara yol açabilir. Bu hasarın uzun süreli etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, doğumdan sonraki ilk iki haftada uzun süreli oksijen tedavisi alan prematüre bebeklerde BPD riskinin arttığı gözlemlenmiştir (32). Bu artan riskin, oksijen solunumu sırasında üretilen oksijen radikallerinin (süperoksid, hidrojen peroksit ve serbest hidroksil içeren radikaller) birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir. Prematüre bebeklerde bu radikalleri etkisiz hale getiren enzim sistemleri (süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon-s transferaz) yeterince

gelişmemiş olabilir. Bu durum, oksijen radikallerinin birikmesine ve akciğerlere zarar vermesine yol açarak BPD riskini artırır (33).

Antenatal maturasyon faktörleri: Doğum öncesi bazı faktörler akciğerlerin erken olgunlaşmasına ve respiratuar distres sendromunun (RDS) önlenmesine yardımcı olurken, aynı zamanda BPD riskini de artırabilir. Antenatal steroid uygulaması, bebeklerin akciğerlerinin daha erken olgunlaşmasına yardımcı olur ve RDS riskini önemli ölçüde azaltır, ancak bu tedavi BPD gelişme riskini de beraberinde getirir (34). Anne karnındaki enfeksiyon/inflamasyon, amniotik sıvıdaki belirli inflamasyon belirteçlerinin (IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α) seviyesinin artmasına neden olur. Bu durum, bebeğin akciğerlerinin erken ve anormal bir şekilde olgunlaşmasına yol açarak BPD riskini artırır. MV, sepsis ve yüksek oksijen tedavisi gibi doğum sonrası bazı faktörler de BPD oluşumuna katkıda bulunabilir.

Pulmoner ödem/ sıvı yüklenmesi: Aşırı sıvı alımı, akciğerlerde pulmoner kan akımının artmasına neden olur. Bu artış, interstisyel dokuda sıvı birikmesine yol açarak akciğerlerin esnekliğini (kompliyans) azaltır ve hava yollarının direncini artırır. Sonuç olarak, MV ve oksijen ihtiyacı da artar. Artan pulmoner kan akımı, akciğerlerde sıvı birikmesine neden olur. Bu durum, akciğerlere zarar vererek BPD riskini artırır. Özellikle patent duktus arteriozus (PDA) olmadan doğan ve ilk günlerde aşırı sıvı alan, yeterli idrar atılımı sağlanamayan RDS'li prematüre bebeklerde BPD gelişme riski daha yüksektir (35).

PDA: Duktus arteriozus, kalbin fetal dolaşımında önemli rol oynayan damarsal yapıdır. Doğumdan sonra bu damar genellikle kapanır, ancak bazı durumlarda açık kalabilir. Kanın duktus aracılığıyla kalbin sağ tarafına geçip sistemik dolaşım yerine akciğere yönelmesi, "duktal çalma fenomeni" olarak bilinir. Bu durum, böbrekler, bağırsaklar ve beyin gibi diğer organlara giden kan akışını azaltabilir (hipoperfüzyon). Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu durum uzun vadede önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek BPD, intraventriküler kanama (İVK) ve NEK gibi durumları ortaya çıkartabilir (36). Büyük PDA'lı bebeklerde pulmoner ve sistemik dolaşımdaki basınçlar eşitlenir, pulmoner venöz basınç artar, hem arteriyel hem de venöz uçta kapiller geçirgenlik artar, pulmoner ödem gelişir, pulmoner mekanikler

bozulur, enflamasyon ve akciğer hasarı oluşur. Ancak, araştırmalar PDA ve BPD arasında kesin bir ilişki olduğunu göstermemiştir (37).

Genetik: Bazı bebekler BPD hastalığına genetik olarak daha yatkın olabilir. Bu durum, HLA-A2 adı verilen bir proteinin varlığı ve ailede astım öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, bu faktörlerin BPD gelişim riskini ve hastalığın şiddetini etkileyebileceğini göstermektedir (38). BPD'ye yatkınlığı artıran başka genler de vardır. Surfaktan protein A ve B genlerindeki bazı değişiklikler ve surfaktan protein C genindeki mutasyonlar BPD ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle surfaktan protein-A1 genindeki 6A6 alelinin varlığı, BPD riskini önemli ölçüde artırmaktadır (39).

Diğer faktörler: Bebeklerin akciğerlerinin olması gereken boyuttan daha küçük olması, annenin hamilelik sırasında sigara içmesi ve reaktif hava yolları gibi faktörler, BPD riskini önemli ölçüde artırmaktadır. Beslenme problemleri, sürrenal yetmezlik, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, RDS ve erkek cinsiyet de BPD ile ilişkili diğer risk faktörleri arasındadır (40).

2.2.1.6 Klinik bulgular

Bronkopulmoner displazi tanısı almış bebeklerde yavaş ilerleyen bir klinik seyir vardır. BPD'li bebeklerde takipne, pulmoner ödem ve atelektazinin şiddetine bağlı olarak hafif veya şiddetli çekilmeler olabilir, raller duyulabilir, hava yolunda daralma nedeni ile hışıltı veya ronküs, solunum zorluğu, siyanoz gibi semptomlar görülebilir (41).

Şiddetli BPD vakalarında, bebeklerde hipoksemi ve hiperkapni gibi ciddi solunum problemleri ortaya çıkar. Bu gibi durumlarda bebekler genellikle pulmoner fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar ve MV veya ek oksijen desteğine ihtiyaç duyar. Tidal hacimde azalma, hava yolu ve vasküler dirençte artış ve akciğer kompliansında azalma olabilir, gaz hapsi ve hiperinflasyon görülebilir. Hastaların birçoğunda, vasküler büyümenin bozulması veya pulmoner damarların enine kesit alanının azalması nedeni ile pulmoner vasküler dirençteki artış, alveoler hipoksi, yüksek mikrovasküler basınç ve artan sağ atriyal basınç gibi bir dizi faktörün karmaşık

etkileşimi sonucu pulmoner hipertansiyon gelişir. Yüksek mikrovasküler basınç, perivasküler interstisyuma sıvı filtrasyonuna neden olur. Sağ atriyal basınçtaki artış, pulmoner lenfatik drenajı inhibe ederek pulmoner ödemi daha da artırır (42).

Akciğer grafisinde atelektazi, inflamasyon veya pulmoner ödemi yansıtan kaba interstisyel paterni içeren bulgular görülebilir. Hastalığın ilerlemesi ile, sekresyonlardan kaynaklanan hava yolu obstrüksiyonu veya bronşiollerde hasarlanma ile ilişkili olarak gaz hapsi ve atelektazi alanları görülebilir.

2.2.1.7. Bronkopulmoner Displaziden Korunma Stratejileri

Erken doğumun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan BPD'den korunmada doğru gebelik takibi ve preterm doğumların önlenmesi esastır. Preterm doğum gerçekleşmişse BPD'den korunma yöntemleri devreye girer (43). BPD tedavisi, multidisipliner bir yaklaşımla yürütülür. Mevcut fonksiyonların korunması ve fizyopatolojik bozuklukların düzeltilmesi amaçlanır (44).

2.2.1.7.1. Doğum öncesi koruma:

Bronkopulmoner displazinin gelişimi, doğum öncesi, doğum sırası ve doğum sonrası olmak üzere birden fazla faktörden etkilenmektedir. BPD'ye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, BPD'li bebeklerin erken dönemde saptanmasına ve tedaviye başlanmasına yardımcı olacaktır. Erken teşhis ve tedavi ile BPD'nin komplikasyonlarının önlenmesi ve bebeklerin yaşam kalitesinin artırılması mümkündür. Risk faktörlerinin belirlenmesi, koruyucu önlemlerin erken alınabilmesinde yol gösterecektir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, BPD gelişim riskini artıran bazı faktörleri ortaya koymuştur. Düşük gebelik yaşı, erkek cinsiyet, doğum sırasında entübasyon, annenin gebelikte sigara içmesi, hipertansiyon ve intrauterin büyüme geriliği (IUBG) BPD gelişimine sebep olabilecek faktörler olarak gösterilmiştir. BPD riskini azaltmanın en etkili yolu erken doğumları önlemektir (45).

Erken doğum, bebeklerde birçok sağlık sorununa yol açabilen ciddi bir durumdur. Erken doğum riski taşıyan gebelere doğum öncesi kortikosteroid tedavisi uygulanarak bu risklerin bazıları azaltılabilir (46). Kortikosteroidler, bebeğin akciğerlerinin gelişmesini hızlandırarak doğumdan sonra solunum problemleri yaşama

riskini azaltır. Kortikostreoid tedavisi 34. gebelik haftasından önce doğum riski yüksek olan gebelere ve ilk kortikosteroid tedavisinden 1-2 hafta sonra 32-34 gebelik haftası altında olan gebeliklerde, erken doğum riski oluşan gebelere uygulanır. Antenatal kortikosteroid tedavisi RDS, NEK, İVK, ilk 48 saatte sistemik enfeksiyon ve ölüm riskini azaltır. Yapılan çalışmalar, kortikosteroid tedavisi alan yenidoğanlarda RDS gelişme riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Bu sayede BPD gelişimi için risk oluşturan oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı da azalmaktadır. Ancak, kortikosteroid tedavisinin BPD insidansında doğrudan bir azalma sağlamadığı da unutulmamalıdır. Bunun nedeni, kortikosteroidlerin BPD riski yüksek olan daha fazla bebeğin hayatta kalmasını sağlamasıdır (47).

2.2.1.7.2. Doğum odasında koruma:

Prematüre bebeklerde RDS ve RDS tedavisinde kullanılan yaklaşımlar, BPD gelişiminin başlangıcı olabilir. Özellikle düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan küçük prematürelere doğum salonunda uygulanan yüksek tidal hacimli ilk pozitif basınçlı ventilasyon ve yüksek oksijen konsantrasyonu BPD'ye yol açan akciğer hasarının başlangıç sürecini oluşturur. Prematüre bebeklerin akciğerleri gelişmemiş ve surfaktandan yoksundur. Bu nedenle spontan solunum yapabilen prematüre bebeklere doğum salonunda düşük oksijen konsantrasyonu (%21-30) ve ölçülebilir "positive end expiratory pressure (PEEP)" (5-8 cmH₂O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilir. Bu yöntemle fizyolojik fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijenasyon sağlanmaya çalışılır. Barotravma, volütravma, atelektotravma ve surfaktan inaktivasyonunun en aza indirilmesi hedeflenir (48,49).

2.2.1.7.3. Doğum sonrası koruma:

Ventilasyon ve Oksijen Yönetimi: BPD'nin gelişmesinde doğum sonrası solunum desteğinin önemli bir rolü vardır. Agresif solunum desteğinin bebekte yarattığı pulmoner hasar, BPD'nin ana nedenlerinden biridir. Bu nedenle, doğum sonrası solunum desteğinin en az invaziv yöntemlerle verilmesi büyük önem taşımaktadır. nCPAP (Nazal Continuous Positive Airway Pressure) ve nIPPV (Nazal Intermittent Positive Pressure Ventilation) gibi invaziv olmayan solunum destek yöntemleri, BPD gelişme riskini azaltmada önemli rol oynamaktadır. Bu yöntemler,

bebeklerin akciğerlerine zarar vermeden solunum yapmalarına yardımcı olur ve BPD'ye yol açabilecek pulmoner hasarı önler (50).

Nazal CPAP tedavisi, surfaktan verilmesine bakılmaksızın, entübe halde mekanik MV desteği ile karşılaştırıldığında, BPD riskinde ve BPD ile ilişkili ölüm oranlarında önemli bir düşüş sağladığı gösterilmiştir (49). 2013 yılından sonra yapılan çalışmalar, nIPPV'nin BPD gelişimi ve/veya mortaliteyi nCPAP'a kıyasla daha fazla azalttığını göstermiştir. Ancak 2016 yılında yapılan bir Cochrane meta-analizi, nIPPV'nin BPD üzerinde nCPAP'a göre daha etkili olduğunu görüşünü desteklememiştir. Buna karşın, RDS görülen prematüre bebeklerde entübasyon ve MV ihtiyacını azaltmada nIPPV'nin daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (51).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan preterm bebeklerde akciğer hasarını en aza indirmek için düşük tidal volümler ve düşük PIP kullanılması gerekmektedir. Ancak ADDA ve uzun süreli ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerin hava yollarında oluşan ölü boşluk nedeni ile yeterli ventilasyon için yüksek tidal volümler gerekebilir (52). Yeterli Ventilasyon sağlanabilmesi için en düşük PIP kullanılmalı, kötü gaz dağılımı oluşturabilmesi nedeni ile mümkün olduğunca kısa inspiryum süresi ve yüksek akım hızlarından kaçınılmalıdır. Ancak uzun inspiryum süresinin alveoler rüptüre ve kardiyovasküler yan etkilere neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Oksijenizasyon takibi için nabız oksimetresi ile sürekli izlem gerekmekte, yeterli doku oksijenizasyonunu sağlayabilmek için PaO_2 basıncı 55-70 mmHg düzeyinde tutulmalı, hipoksi ve hiperkarbiden kaçınılmalı, bunun için hedef oksijen saturasyon aralığı %90-94 arasında tutulmalıdır. Kan gazı değerleri pH 7.25-7.35, PaCO_2 45-55 mmHg ve PaO_2 55-70 mmHg düzeylerinde tutulmalıdır. Ventilatör ayarları $\text{PIP} \leq 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ ve $\text{FiO}_2 \leq 40$ olduğunda ve uygun kan gazı düzeyleri sağlandığında kademeli olarak ayarlar düşürülerek bebekler en kısa sürede entübasyondan ayrılmalı (17), sonrasında uygun FRC'yi sağlamak ve atelektaziye engellemek için nCPAP veya nIPPV ile oksijen desteğine alınmalıdır (51). Solunumu uyarıcı olarak kafein kullanımının BPD gelişimini azaltmada yararlı olduğu bildirilmiştir (53).

Beslenme ve Sıvı Yönetimi: Doğumdan sonraki ilk günlerde yüksek miktarda sıvı ve sodyum alımı, BPD hastalığının sıklığını ve şiddetini artırabilir. Bu durum, diğer risk faktörleri kontrol altına alınmış olsa bile geçerlidir. Özellikle ilk 10 gün

içinde fizyolojik tartı kaybına izin vermeyen yüksek sıvı alımı BPD riskini önemli ölçüde yükseltir. Ancak bu nedenle çok uzun süreli kısıtlı sıvı verilmesi de bebeğin yetersiz beslenmesine yol açarak BPD'nin seyrini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, BPD gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde sıvı-elektrolit dengesinin yönetimi kritik önem taşır. Temel prensip, doğumdan sonraki ilk günlerde fizyolojik tartı kaybına izin vermek, sonrasında ise volüm yüklenmesine neden olmadan yeterli beslenme ve büyümeyi sağlayacak şekilde sıvı alımını sağlamaktır. BPD tanılı bebeklerde ise akciğer ödemi engellemek için sıvı alımı, metabolik gereksinimleri ve büyümeyi sağlayacak kalori miktarına göre ayarlanmalıdır (44).

Bronkopulmoner displazi tanılı bebeklerin yetersiz büyümesinin birden fazla nedeni vardır. Bu nedenler arasında solunum çabasının artışı, erken dönemde verilen kortikosteroid tedavisi, İUBG, metabolik gereksinimlerin fazla olması veya beslenme problemleri yer alır. Sağlıklı prematüre bebeklerin günlük enerji ihtiyacı 110-135 kcal/kg iken, ciddi kronik akciğer hastalığı olan BPD'li bebeklerde bu ihtiyaç yaklaşık %30 artar. Bu nedenle, bu bebekler için yüksek kalorili beslenme planlanması ve bu planın uygulamaya konulması önemlidir. Özellikle aktif hastalık dönemlerinde enerji alımı 140-150 kcal/kg/gün'e kadar çıkartılmalıdır. BPD tanılı bebeklerde osteopeni riski de oldukça yüksektir. Osteopeni, yetersiz kalsiyum ve fosfor emilimi, kalsiyum ve fosforun parenteral çözünürlüğünün kısıtlı olması, malabsorbsiyon ve kolestaz gibi faktörlerden kaynaklanır. Ek olarak, kortikosteroid ve diüretik tedavisi de kemikte mineralizasyonu azaltır. Prematüre osteopenisi riskini azaltmak için BPD'li bebeklerde günlük 120-140 mg/kg/gün kalsiyum, 60-90 mg/kg/gün fosfor ve ilk ay için 800-1000 IU/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir (44,54,55).

PDA Yönetimi: Hemodinamik olarak anlamlı PDA, pulmoner ödem ve akciğer hasarı riskini artırabilir ve MV ihtiyacını uzatabilir. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016 yılında yayınladığı "Prematüre Bebekte PDA'ya Yaklaşım Rehberi", gebeliğin 28. haftasından önce doğan ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ilk 72 saat içinde ekokardiyografi ile PDA taraması yapılmasını ve hemodinamik açıdan anlamlı PDA'nın non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlarla (NSAID) tedavi edilmesini önermektedir (56).

Pulmoner Hipertansiyon (PH) Yönetimi: Prematüre bebeklerde BPD vakalarının %20-25'inde PH da görülmektedir. PH varlığı BPD'nin şiddetini gösterir ve kötü prognoz işaretidir. Postnatal ilk hafta boyunca tıbbi tedaviye rağmen şiddetli hipoksemik solunum yetmezliği ve persistan fetal dolaşım bulguları varsa, postnatal 7. günden sonra devam eden tekrarlayıcı hipoksik ataklar nedeni ile MV ihtiyacı varsa PH gelişmiş olabilir. Bu durumda PM 36. haftada ekokardiyografi ile kardiyopulmoner yapıların anatomisi, fonksiyonları ve sistemik kan basıncı değerlendirilmelidir. PH tanısı konulan BPD'li hastalarda hedef oksijen saturasyonu %92-95 arasında tutularak oksijen desteği verilir. Akut PH ataklarında inhale nitrik oksit (iNO) kullanılır ve stabilizasyon sağlandıktan sonra kesilir. iNO tedavisinin kesilmesi planlandığında sildenafil başlanması iNO tedavisinin kesilmesini kolaylaştırır. Çok yüksek pulmoner vasküler direnç, sol kalp hastalığı veya pulmoner kapak darlığı olmadan sağ ventrikül hipertrofisi/disfonksiyonu varsa PH'a özgü ilaç tedavisinin gerekliliği değerlendirilir. Sildenafil, bosentan, (İnhale) iloprost, İV epoprostenol, İV/subkutan (SC) treprostinil, İV milrinon gibi ilaç tedavileri kullanılmaktadır.

2.2.1.8. BPD Tedavisi

2.2.1.8.1. Metilksantinler (Kafein)

Metilksantinler, prematüre apnesinin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan ilaç grubudur. Bu gruptaki ilaçlardan biri olan kafein, prematüre bebeklerde apne tedavisinde kullanılmaktadır (57). Preterm bebeklerde kafein tedavisi ilk 3 gün içerisinde başlandığında BPD riskini %52, ve 3. günden sonra başlandığında %23 oranında azalttığı, aynı zamanda 18. ayda sağkalım oranının arttığı gözlemlenmiştir (58). Kafeinin BPD'yi nasıl önlediği kesin olarak bilinmemekle birlikte, bazı mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Soluk alıp vermeyi tetikleme, MV ihtiyacını azaltma, antiinflamatuvar ve diüretik etki ile BPD gelişimini azalttığı düşünülmektedir (59). Kafein tedavisi; 1250 gramdan hafif ve 28. haftadan önce doğan prematüre bebeklerde, yaşamın ilk gününde 20 mg/kg yükleme dozu ile başlanıp, PM 36. haftaya kadar 5-10 mg/kg/gün dozda kafein sitrat şeklinde uygulanmaktadır (44).

2.2.1.8.2. Vitamin A

Vitamin A, güçlü bir antioksidan olmasının yanı sıra, akciğerlerin normal büyümesi ve onarımının yanı sıra, solunum yollarının epitel dokusunun bütünlüğünün korunmasında da rol oynar. Prematüre bebeklerde, vitamin A depoları ve retinol bağlayıcı protein (RBP) seviyeleri düşüktür. Bu durum, BPD gelişme riskini artırır. BPD'yi önlemede vitamin A'nın rolünü inceleyen kontrollü randomize çalışmalar yapılmıştır. Cochrane meta-analizi, prematüre bebeklerde rutin dozların üstünde vitamin A verilmesinin BPD riskini bir miktar daha fazla azaltabildiğini göstermiştir. Ancak, vitamin A'nın intramusküler uygulaması zor ve ağrılıdır. Oral uygulama ise zayıf emilim ve düşük RBP seviyeleri nedeni ile önerilmemektedir (60). Doğum ağırlığı 1000 gramdan az olan prematüre bebeklerde, BPD riskini azaltmak için ilk 4 hafta boyunca haftada 3 gün 5000 IU dozunda intramusküler vitamin A uygulamasını öneren çalışmalar vardır (44).

2.2.1.8.3. İnhaler Nitrik Oksit (iNO)

Alveoler ve vasküler gelişimde önemli rol oynayan nitrik oksit (NO) eksikliği BPD'ye yol açabilir. iNO tedavisinin ile BPD gelişimini önleyici etkisi araştırılmış, ancak bu araştırmalardan elde edilen sonuçları tutarsızdır. Cochrane sistematik derlemesi, BPD'yi önlemede iNO tedavisinin herhangi bir olumlu etkisinin olmadığını rapor etmiştir (61). Öte yandan, Amerikan Pediatri Akademisi'nin prematüre bebeklerde iNO tedavisini incelediği bir çalışmada, doğumdan sonraki 2. haftada yüksek dozda (>20 ppm) iNO kullanımının BPD oranında küçük bir azalma sağladığı, ancak bu bulgunun daha fazla araştırmayla desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir (62). Türk Neonatoloji Derneği'nin rehberine göre BPD'yi önlemek için iNO kullanımı önerilmemektedir. BPD ile ilişkili PH tedavisinde ise iNO düşünülebilir (63).

2.2.1.8.4. Makrolid Grubu Antibiyotikler

Solunum yollarının "Ureaplazma" ile kolonize olması, BPD ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum, BPD'yi önlemede makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımını gündeme getirmiştir (64). Yapılan bazı çalışmalar, makrolid tedavisinin BPD sıklığını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (65).

2.2.1.8.5. Diüretikler

Diüretik tedavisinin, BPD'li bebeklerde akciğer mekaniklerini, kısa süreli de olsa iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak, uzun süreli diüretik kullanımının BPD'li bebeklerin klinik sonuçlarını iyileştirdiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (66). Bununla birlikte, orta derecede sıvı kısıtlamasına rağmen ventilatöre bağımlı kalan veya PEEP ihtiyacı duyan BPD'li hastalarda pulmoner fonksiyonları iyileştirmek için diüretik kullanımı düşünülebilir. Tiazid grubu diüretiklerin akut ve kronik uygulanması, distal renal tübülüsler etki ederek BPD'li prematüre bebeklerde akciğer mekaniklerinde kısa süreli iyileşme sağlayabilir. Ancak, sistematik bir incelemeye göre, distal diüretik uygulamasının BPD gelişim riski olan veya BPD gelişmiş olan bebeklerde klinik sonucu uzun süreli iyileştirdiği gösterilmemiştir (67). Diüretik tedavisi alan hastalarda sıklıkla elektrolit anormallikleri görülebilir. Bu nedenle, tedavi alan hastalarda serum elektrolitleri takip edilmeli ve gerekirse elektrolit desteği verilmelidir (66).

2.2.1.8.6. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ve aynı zamanda pek çok yan etkileri de olan ilaçlardır. BPD'nin önlenmesinde ve tedavisinde koruyucu önlemlerin yanı sıra, enflamasyon sürecinin durdurulması için kortikosteroid tedavisi kullanılmaktadır (68). Kortikosteroidler BPD aday ve BPD tanılı hastalarda en sık kullanılan, üzerinde en çok çalışılan, ancak hala standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar uzun dönemde iyi bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkiler taşımalarına karşın, akciğer hasarı nedeni ile mekanik ventilatörden ayrılamayan prematüre bebeklerin ekstübasyonu için bilinen ve kullanılan en etkili ilaçlardır. Kullanımlarına ilişkin bazı belirsizliklere karşın, son yıllarda yayınlanmış birçok önemli prospektif, randomize, kontrollü çalışmanın yanı sıra, sistematik derleme ve meta-analizler de mevcuttur (7). Kortikosteroidler sistemik yoldan parenteral veya enteral olarak; lokal olarak ise inhalasyon yolu ile uygulanabilir. Hangi yoldan uygulanırlarsa uygulansınlar, kullanım kararı verilirken etkinliği ve yan etkileri her zaman göz önüne alınmalıdır. Sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların çoğunda deksametazon ve az bir kısmında hidrokortizon kullanılmıştır (68).

Erken (ilk 7 gün içinde) Sistemik Steroid Tedavisi: Erken sistemik deksametazon tedavisi ekstübasyonu kolaylaştırmakta, MV'de kalış süresini kısaltmakta ve BPD görülme sıklığını azaltmaktadır. Ancak, kısa dönemde gastrointestinal perforasyon ve uzun dönemde serebral palsi (SP) gibi olumsuz yan etkileri nedeni ile kullanımı önerilmemektedir (69).

Geç (7 günden sonra) Sistemik Kortikosteroid Tedavisi: Yapılan çalışmalar sonucunda geç sistemik kortikosteroid tedavisinin PM 36. haftada BPD, BPD/mortalite sıklığını ve PDA tedavi gereksinimini azaltırken; hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomiyopati riskini arttırdığı görülmüştür. Aynı zamanda uzun dönem nörogelişimsel yan etkileri erken tedavideki gibi fazla değildir (8). Kortikosteroid tedavisinin akut ciddi yan etkileri göz önüne alınarak en az 2 haftadır $>40\%$ FiO₂ ile entübe halde ventilatöre bağımlı durumda olan ve neonatal sepsis, PDA, intraventriküler kanama gibi patolojileri bulunmayan, ekstübasyon olasılığı çok düşük “ağır BPD” adayı olan prematüre bebeklerde, ekstübasyon için mümkün olan en düşük kümülatif dozda ve sürede verilebileceği belirtilmektedir. Tedavinin hem yararları hem de zararları hakkındaki kanıtlar ve mevcut kanıtların sınırlılıkları göz önüne alındığında, yaşamın ilk haftasından sonra mekanik ventilasyondan ayrılamayan bebeklerde düşük doz geç ve dönem kortikosteroid kullanımı makul görülmektedir (68).

Ajan Spesifik Kortikosteroid Tedavilerinin Karşılaştırılması

Deksametazon: BPD tedavisinde en sık kullanılan kortikosteroid grubu ilaçtır. Özellikle erken dönemde kullanımı, serebral palsi riskini önemli ölçüde artırabilmektedir (70). Ancak, uzun süre ventilatöre bağlı kalan veya BPD'si gelişmiş yüksek riskli bebeklerde faydaları yan etkilerinden daha fazladır (71).

Hidrokortizon: Deksametazona kıyasla nörogelişimsel bozukluk riski daha düşük olabilir. Ancak, devam eden ventilatör bağımlılığı olan yenidoğanlarda BPD'yi azaltmadaki etkinliği deksametazona göre daha azdır (72). Yapılan çalışmalarda, doğumdan 7-10 gün sonra MV desteği gerektiren yenidoğanlarda yüksek doz hidrokortizon kullanımının BPD oranlarını düşürmediği gösterilmiştir. Ancak geç dönemde kullanımı erken ekstübasyon şansını artırabilir. Altı randomize çalışmayı

inceleyen bir meta-analizde, erken dönem ve geç kortikosteroid tedavilerinin, ileri çocukluk döneminde serebral palsi veya nöroduyusal engellilik oranları üzerindeki etkileri benzer bulunmuştur (70).

Sistemik Kortikosteroid Tedavisi Dozları

Kortikosteroid tedavisinin yan etki riski, kullanılan toplam doz arttıkça artmaktadır (73,74). Bu nedenle, maksimum fayda sağlarken olumsuz etkileri en aza indirecek optimal bir doz belirlemek önemlidir. Ne yazık ki, bu konuda net bir fikir birliği bulunmamaktadır ve doğum sonrası kortikosteroid tedavisine başlama kriterleri, tercih edilen ilaç ve dozlama gibi konulardaki kararlar, klinik uygulama ve merkeze göre değişiklik gösterebilmektedir.

Nitekim, yayınlanmış çalışmalarda dozlar değişkenlik göstermektedir. Yüksek kümülatif dozu (>4 mg/kg), orta kümülatif dozu (2-4 mg/kg) ve düşük kümülatif dozu (<2 mg/kg) karşılaştıran meta-analizler mevcuttur. Orta ve düşük doz grubu karşılaştırıldığında yan etkiler anlamında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Her iki rejimde de pulmoner mekaniğin iyileştiği, lineer büyüme açısından fark olmadığı, ekstübasyon süresinin kısaldığı ve kronik akciğer hastalığı oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Kültürle kanıtlanmış sepsis açısından iki rejim arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu nedenle düşük dozlardaki uygulamalar gün geçtikçe daha çok kullanılır hale gelmiştir (75).

İnhale Kortikosteroidler

Bronkopulmoner displazinin önlenmesinde sistemik kortikosteroidler daha yaygın kullanılsa da, uzun süreli nörogelişimsel bozukluklara yol açma riski taşımaktadır. Bu nedenle, inhale kortikosteroidler alternatif bir tedavi yöntemi olarak araştırılmaktadır. Rapor edilen bazı çalışmalar, inhale kortikosteroidlerin BPD riskini azaltabileceğini gösterse de, bu bulgular kesin değildir. Hatta bazı araştırmalarda, bu tedavinin ölüm riskini artırabileceğine dair endişeler vardır. Uygulama sırasında herhangi bir komplikasyona rastlanmasa da, inhale kortikosteroidlerin uzun vadeli güvenilirliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (76). Ancak, gebelik yaşı 28 haftadan küçük prematüre bebeklerde BPD'yi önlemek için erken inhale Budesonid

tedavisini öneren araştırmalar vardır. Ancak, geç dönemde inhale kortikosteroid kullanımı ile ilgili net bir veri bulunmamaktadır.

2.2.1.9. BPD Komplikasyonları

Hipertansiyon: BPD hastası bebeklerde hipertansiyon yaygın bir problemdir. Bu durum genellikle geçici olup, çoğunlukla yaşamın ilk yılı içerisinde kendiliğinden düzelir (77,78). Eğer hipertansiyon kalıcı hale gelirse, tedaviye ihtiyaç duyulabilir (79). BPD'li bebeklerde hipertansiyonun tam olarak neden ortaya çıktığı tam olarak bilinmemekle birlikte, artmış katekolaminler, anjiyotensin veya antidiüretik hormon seviyeleri veya bozulmuş nörohormonal regülasyon gibi faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (80). Ayrıca, kortikosteroid tedavisi de bebeklerde hipertansiyona yol açabilecek faktörlerden birdir.

Pulmoner Hipertansiyon: BPD'li bebeklerin %12 ile %25'i ciddi bir sekel olan PH riski altındadır (81). PH, alveoler hasar, kronik alveolar hipoksi ve/veya hipoksemi gibi faktörlerin tetiklediği pulmoner dolaşımın yapısal bozulmasından kaynaklanır. PH'ı erken teşhis ve etkin olarak tedavi etmek önemlidir. Bu amaçla, şiddetli BPD'li bebeklerin ekokardiyografi ile taranması önerilmektedir (82).

Ventriküler hipertrofi: Bu durumun BPD'li bebeklerde ne kadar sıklıkla görüldüğü tam olarak bilinmemekle birlikte, nispeten nadir olduğu düşünülmektedir. Ventrikül hipertrofisinin tam olarak nasıl ortaya çıktığı tam olarak anlaşılmış değildir, ancak muhtemelen birden fazla faktörün etkileşimi sonucunda oluşmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi, kalp fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilecek bir dizi komplikasyona yol açabilir. Sol atriyumda basınç artışına neden olabilir ve bu da pulmoner konjesyon ve ödem riskini artırabilir. Sonuç olarak BPD'li bebeklerde zaten zayıf olan solunum fonksiyonlarını daha da kötüleştirebilir (83).

2.2.1.10. Taburculuk

Şiddetli BPD'li bebekler genellikle uzun süreli ve karmaşık hastane yatışlarına maruz kalır ve eve döndüklerinde de önemli ölçüde destekleyici bakıma ihtiyaç duyarlar. En iyi taburculuk planlaması, neonatolog, pediatrik göğüs hastalıkları uzmanı, hemşireler, solunum terapistleri, sosyal hizmet uzmanları, beslenme

uzmanları, fizyoterapistler ve bir odiyologdan oluşan bir ekip tarafından sağlanır (84). Hastaneden eve geçiş önemli bir hazırlık gerektirebilir. Ebeveynlerin eğitimi çok önemlidir. Taburcu olmadan önce, ebeveynlerin bebeklerinin günlük bakımı ile ilgili yeterliliklerini, solunum sıkıntısı ve akut hastalık belirtilerini tanıma becerilerini ve bazı durumlarda karmaşık tıbbi bakımı nasıl yapacaklarını göstermeleri gerekir. Ebeveynler ve diğer potansiyel bakıcılar kardiyopulmoner resüsitasyonu (CPR) öğrenmelidir. Gerekirse evde bakım ve hemşirelik hizmeti için gerekli ekipman düzenlenmelidir. Ebeveynlerin bu ekipmanı nasıl kullanacakları konusundaki eğitimi, taburculuktan çok önce başlamalıdır (85).

2.2.1.11 Prognoz

Bronkopulmoner displazide prognoz, akciğer hasarının şiddetine ve eşlik eden diğer hastalıklara bağlı olarak değişir. Bazı hastalar, doğumdan sonraki ilk iki yıl içinde kardiyopulmoner yetmezlik, sepsis veya solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile hayatlarını kaybedebilirler. Neyse ki, hastaların çoğunda oksijene olan ihtiyaç ilk yıldan sonra ortadan kalkar. Ancak BPD'li bebeklerin %30'unda ilk yaşta hışıltılı solunum ve alt solunum yolu enfeksiyonları nedeni ile hastaneye yatışlar görülür. Ergenlik ve genç erişkinlik döneminde hava yolu obstrüksiyonu ve reaktif hava yolu hastalığı gelişebilir. Orta ve şiddetli BPD'li hastalarda ilerleyen yaşlarda nörogelişimsel sekel gelişme riski yüksektir (86). Egzersiz intoleransı, astım, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, PH ve akciğerlerde amfizematöz değişiklikler gibi uzun süreli komplikasyonlar da yetişkinliğe kadar uzayabilir (87). BPD'nin önlenmesi ve tedavisi hala birçok açıdan tartışılmaktadır. Sık kullanılan BPD tedavileri ile ilgili klinik çalışmaların sonuçlarının belirsizliği nedeni ile, hastalığın daha iyi yönetilmesi ve önlenmesine yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik İzin

Araştırmanın etik onayı 06.02.2023 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Etik Kurulu'nda 24237859-105 sayılı ve 1 no.lu kararla alınmıştır. Bu çalışma, BPD gelişimini önlemek amacı ile ünitemizde 2017 yılından sonra 1 mg/kg kümülatif dozda sistemik deksametazon tedavisi uygulanan hastalar (düşük doz) ile 2017 yılından önce 2 mg/kg kümülatif dozda sistemik deksametazon tedavisi uygulanan hastaların (orta doz) tedaviye cevaplarını ve yan etkilerini retrospektif olarak karşılaştırmak amacı ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Grubu

Bu çalışma; 01.01.2007 ile 30.12.2022 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi YYBÜ'de, BPD gelişimini önlemek amacı ile deksametazon tedavisi uygulanan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan dosya verilerine ulaşılabilen 89 prematüre bebekte yapıldı. Vakalar 2 gruba ayrılarak geriye dönük (retrospektif) olarak incelendi. Grup 1'de YYBÜ'mizde 02.11.2017- 30.12.2022 tarihleri arasında 1 mg/kg kümülatif deksametazon tedavisi uygulanan (düşük doz) 30 vaka ve Grup 2'de 01.01.2007-18.09.2017 tarihleri arasında 2 mg/kg kümülatif deksametazon tedavisi uygulanan (orta doz) 59 vaka yer aldı. Hastaların bilgilerine hastane arşiv dosyaları, bilgisayar kayıtları ve hasta gözlem evrakları ve epikriz raporları incelenerek ulaşılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. En az 7 gündür $>40\%$ FiO₂ verilerek entübe halde MV desteği almakta olan ve ekstübasyon olasılığı çok düşük ve BPD riski yüksek olan bebekler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Perinatal hipoksi/asfiksisi var olan
2. Sepsisi olan
3. Pnömoni, pulmoner hava kaçağı, pulmoner hemoraji, atelettazi, konjenital akciğer hastalığı (akciğer veya toraks hipoplazisi, kistik akciğer hastalığı, sekestrasyon, kosta veya toraks deformitesi vb) gibi akciğer ve toraks hastalığı var olan

4. Hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı var olan
5. Konjenital kalp hastalığı olan
6. >Evre 3 intraventriküler kanaması olan
7. Doğumsal metabolik hastalığı bulunan
8. Hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalemi gibi solunum yetmezliğine neden olabilecek kritik biyokimyasal bozukluğu bulunan
9. Doğum sonrası herhangi bir nedenle [kritik hastalık ilişkili adrenal yetmezlik (CIRCI), kapiller kaçak sendromu, hipokortizolizm vb hastalıklar nedeni ile] sistemik steroid tedavisi alan
10. Konjenital adrenal hiperplazi veya adrenokortikal yetmezlik ve hipofiz hipoplazisi bulunan
11. Nöromüsküler bozukluğu (konjenital myotoni, myopati, ensefalosel vb) var olan hastalar

3.3 Çalışmada İncelenen Parametreler

3.3.1. Anneye Ait Özellikler

Anne yaşı, antenatal steroid kullanımı, gebelik toksemisi (preeklampsi, eklampsi), kronik maternal hastalık, plasental patoloji, koryoamniyonit, erken membran rüptürü ve ebeveynler arası akrabalık gibi anne özellikleri incelendi.

3.3.2. Bebeğe Ait Özellikler

Bebeklerin doğduğu kurum, dış merkezden kabul edilen bebeklerin hastanemize yatış anındaki yaşı, doğurtulan bebek sayısı, doğum şekli, gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, gebelik yaşına göre gelişim durumu, cinsiyeti, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğumda canlandırma gereksinimi olup olmadığı ve gerekti ise yapılan uygulananlar (PBV, entübasyon, göğüs kompresyonu, adrenalın uygulama durumu, toplam resüsitasyon süresi, doğum odasında profilaktik surfaktan uygulama durumu,) kurtarıcı surfaktan uygulanmış ise sayısı, deksametazon tedavisi öncesi toplam invaziv ve non-invaziv MV desteği aldıkları süreler, tedavi başlangıcındaki kan gazı ve MV parametreleri kaydedildi.

3.3.3. Kortikosteroid Tedavisi Özellikleri

En az 7 gündür entübe halde MV desteği almakta olan ve ekstübe edilme ihtimali çok düşük ve BPD gelişme riski yüksek olan hastalara yenidoğan yoğun bakım ünitemizde olumlu etki ve olası yan etki ve komplikasyonları göz önünde bulundurularak sistemik deksametazon tedavisi uygulanmaktadır.

Deksametazon tedavi kürünün bitiminden 7 gün sonra yeterli cevap alınamayan vakalarda, neonatoloji uzmanının gerekli görmesi ve ikinci kür tedavi vermeye engel bir durum olmaması halinde ikinci kür tedavi verildi.

Deksametazon tedavisi 7 günlük süre boyunca uygulanmıştır. **Düşük doz tedavi grubunda** yer alan 30 bebeğe, 7 günde intravenöz olarak kümülatif 1 mg/kg (3 gün boyunca 0.2 mg/kg/gün, 2 gün boyunca 0.15 mg/kg/gün ve 2 gün boyunca 0.05 mg/kg/gün), **orta doz tedavi grubunda** yer alan 59 bebeğe ise yine 7 günde intravenöz olarak kümülatif 2 mg/kg (3 gün boyunca 0.4 mg/kg/gün, 2 gün boyunca 0.3 mg/kg/gün ve 2 gün boyunca 0.1 mg/kg/gün) sistemik deksametazon tedavisi verildi.

Tedaviye postnatal kaçınıcı günde başlandığı, tedavi sürecindeki hastaların solutulan oksijen yüzdesi (FiO_2), PIP ve ortalama havayolu basıncı (MAP) gibi MV parametreleri, kan gazı düzeyleri (pH, pCO_2), tedavi esnası ve sonrasındaki yatış sürecinde günlük tartıları, ortalama arteriyel kan basıncı, günlük en yüksek kan şekeri düzeyleri, tedavi öncesi ve sonrası boy ve baş çevreleri kaydedildi. Deksametazon tedavisi esnası ve sonrasında vakalarda gelişen komplikasyonlar [nozokomiyal sepsis, pnömoni, menenjit, hiperglisemi, hipertansiyon, germinal matriks kanaması (GMK), periventriküler lökomalazi (PVL), ROP, GİS perforasyonu, üst GİS kanaması, alt GİS kanaması, NEK, PDA, pulmoner hemoraji] kaydedildi.

3.3.4. Mekanik Ventilasyon Uygulaması ve Yatışa Ait Özellikler

Vakaların toplam hastane yatış süreleri, MV desteği verilen toplam süre, oksijen desteği aldıkları süreler, 36 haftalık PM yaşta oksijen desteği ve MV gereksinimleri, deksametazon tedavisi sürecindeki ekstübasyon oranları, tedavi sürecinde ve tedavi sonundan taburculuğa kadar geçen sürede vakaların kilo, boy ve baş çevresinin günlük değişimleri, vakaların ekstübasyon anındaki postnatal yaşları

(PY), eve oksijen ile taburcu edilme durumları, BPD gelişme durumları, eksitus nedenleri değerlendirildi.

3.3.5 Tanımlar

3.3.5.1. BPD

Bebeklerde Bronkopulmoner Displazi tanısı ve evrelendirmesi aşağıdaki gibi yapılmıştır (89).

Gebelik yaşı 32 haftanın altında doğan bebekler için:

- Hafif BPD: Doğumdan 28 gün sonra ek oksijen ihtiyacı (>%21) olsa bile, 36. haftasında veya taburculukta (hangisi önce gelirse) oksijene ihtiyaç duyulmuyorsa.
- Orta Şiddetli BPD: PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen ihtiyacı var ancak %30'un altında ise.
- Ağır BPD: PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) oksijen ihtiyacı %30'un üzerinde ise veya nazal CPAP veya PBV ihtiyacı varsa.

Gebelik yaşı 32 hafta ve üstü doğan bebekler için:

- Hafif BPD: Doğumdan 28 gün sonra ek oksijen ihtiyacı (>%21) olsa bile, 56. günde veya taburculukta (hangisi önce gelirse) oksijene ihtiyaç duyulmuyorsa.
- Orta Şiddetli BPD: Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisi önce gelirse) oksijen ihtiyacı var ancak %30'un altında ise.
- Ağır BPD: Postnatal 56. günde veya taburculukta (hangisi önce gelirse) oksijen ihtiyacı %30'un üzerindeyse veya nazal CPAP veya PBV ihtiyacı varsa.

3.3.5.2. Hiperglisemi

Yenidoğan bebeklerde; kan şekerinin 150 mg/dl üstünde olması hiperglisemi olarak tanımlandı (90).

3.3.5.3. Hipertansiyon

En az üç farklı zamanda ölçülen kan basıncının postmenstrüel yaşa göre 95. persentilin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (91).

3.3.5.4. Kültürle Kanıtlanmış Sepsis

Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisle uyumlu olduğu ve etkenin kan kültüründe saptandığı klinik durum kültürle kanıtlanmış sepsis olarak tanımlanmıştır (92).

3.3.5.5. Klinik Sepsis

Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsisle uyumlu olduğu, ancak etkenin kültürle saptanamadığı klinik durum olarak tanımlanmıştır (92).

3.3.5.6. GMK

Volpe tarafından geliştirilmiş olan GMK evrelemesi kullanılmış olup kranial USG görüntüleri baz alınarak yapılmıştır (93).

Evre 1: Germinal matriks kanaması (bu kanama ventrikülün içine tařabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur)

Evre 2: Parasagittal kesitte ventrikülün %10-50'sini dolduran kanama

Evre 3: Ventrikülün %50'den fazlasında olan ve posthemorajik ventriküler dilatasyon yapan kanama

Evre 4: Periventriküler veya intraparakimal kanama

3.3.5.7. PDA

Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması PDA olarak tanımlandı. Hemodinamik olarak anlamlı PDA tanısı, ekokardiyografik değerlendirme ile PDA'da yüksek hacimli akımın gösterilmesi durumunda konuldu (94).

3.3.5.8. NEK

Bağırsak mukozasının enflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan acil gastrointestinal bir patolojidir. Evrelemede modifiye Bell kriterleri kullanılmıştır (95).

3.4. İstatistiksel Analizler

Araştırma verileri IBM SPSS 26.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde, interval değişkenler ortalama, standart sapma veya medyan, birinci çeyreklik ve üçüncü çeyreklik olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup arasında normal dağılıma uymayan interval değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan interval değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanılmıştır. İki tedavi grubunun parametrelerinin zamanla değişiminin karşılaştırılmasında Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi (sferisite varsayımı sağlanmadığı için Greenhouse-Geisser düzeltmesi ile) kullanılmıştır. İki tedavi grubunun ekstübasyona etkisi LogRank testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı YYBÜ’de takip ve tedavi edilen preterm bebeklerde, BPD gelişimini önlemek amacı ile 2017 yılından sonra düşük doz (kümülatif 1 mg/kg) ve 2017 yılından önce orta doz (kümülatif 2 mg/kg) olarak uygulanan deksametazon tedavilerinin etkilerinin retrospektif olarak incelenmesi amacı ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma; düşük doz deksametazon tedavisi alan 30 ve orta doz tedavi alan 59 olmak üzere toplam 89 vakada gerçekleştirildi. Her iki vaka grubunda ortalama gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, doğum ağırlığı persentili, baş çevresi, baş çevresi persentili, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, erkek / kız oranları, doğum şekilleri (Vajinal veya C/S), çoğul gebelik gibi demografik özellikler açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Doğum odasında entübe edilme ve kurtarıcı surfaktan uygulanma oranları ile ortalama surfaktan uygulama sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen ($p>0.05$), doğum odasında profilaktik surfaktan uygulanma oranları, düşük doz grubunda (%69) orta doz grubuna (%42) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p = 0.03$) (Tablo IV).

Her iki grupta yer alan vakaların annelerinin median yaş, antenatal steroid kullanımı, gebelik sürecinde preeklampsi, koryoamniyonit ve erken membran rüptürü varlığı ve anne-baba akrabalığı gibi demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo V). Ayrıca hiçbir vakanın annesinde sigara kullanım öyküsü yoktu.

4.1. Deksametazon Tedavisi Başlama Anındaki Kan Gazı ve Mekanik Ventilasyon Parametreleri

Deksametazon tedavisi başlanmadan hemen önce ölçülen kan gazlarında saptanan ortalama kan gazı pH ve parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedaviye başlanmadan hemen önce uygulanmakta olan invaziv MV desteğinin ortalama FiO_2 , PIP ve MAP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Deksametazon tedavisi başlanmadan önce uygulanan invaziv MV desteği süresi düşük doz tedavi grubunda ortalama 12.0 ± 4.0 gün ve orta

doz tedavi grubunda 11.5 ± 4.0 gün olup gruplar arasında istatistiksel olarak almalı fark yoktu ($p > 0.05$). Deksametazon tedavisi başlanmadan önce uygulanan non-invaziv MV desteği süresi düşük doz tedavi grubunda ortalama 4.9 ± 3.6 gün ve orta doz tedavi grubunda 4.6 ± 5.6 gün olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo VI).

Tablo IV. Vaka gruplarının demografik özellikleri (Medyan-IQR)* [Sayı (%)]

Demografik özellik	Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
Gestasyonel yaş (hafta)*	28 (26-30)	28 (26-30)	0.621
Doğum ağırlığı (gram)*	970 (760-1290)	990 (770-1330)	0.976
Doğum ağırlığı (persentil)*	40 (25-50)	40 (10-50)	0.487
Baş çevresi (cm)*	26 (23-30)	26 (24-28)	0.896
Baş çevresi (persentil)*	50 (25-50)	25 (10-50)	0.432
Boy (cm)*	36 (32-40)	36 (33-40)	0.511
Boy (persentil)*	33 (10-50)	30 (3-50)	0.926
Gebelik yaşına göre büyüme	AGA	20 (66.7)	0.643
	LGA	9 (30.0)	
	SGA	1 (3.3)	
Cinsiyet	Kız	15 (50.0)	0.117
	Erkek	15 (50.0)	
Apgar 1.dakika*	4 (2-5)	4 (3-5)	0.342
Apgar 5.dakika*	6 (5-7)	6 (5-7)	0.341
Profilaktik surfaktan	20 (69.0)	25 (42.4)	0.034
Kurtarıcı surfaktan	25 (89.3)	57 (96.6)	0.323
Kurtarıcı surfaktan uygulama *	2 (1-3)	3 (1-3)	0.428
Doğumdaki bebek sayısı	1	28 (93.3)	0.171
	2	2 (6.7)	
	3	0 (0)	
Doğum şekli	NSVY	9 (15.3)	0.790
	C/S	50 (84.7)	

AGA: Appropriate for gestational age, C/S: Sezaryen sekiyo, LGA: Large for gestational age, NSVY: Normal spontan vajinal yol., SGA: Small for gestational age

Tablo V. Vaka gruplarında yer alan bebeklerin annelerinin demografik özellikleri (Medyan-IQR)* [Sayı (%)]

Demografik özellik	Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
Annenin yaşı*	31 (29-35)	32 (26-36)	0.712
Antenatal steroid kullanımı	10 (33.3)	25 (43.1)	0.511
Preeklampsi	4 (13.3)	11 (18.6)	0.739
Koryoamniyonit	1 (3.3)	2 (3.4)	1.000
Erken membran rüptürü	4 (13.3)	6 (10.2)	0.728
Ebeveynler arası akrabalık	4 (13.3)	5 (8.5)	0.479

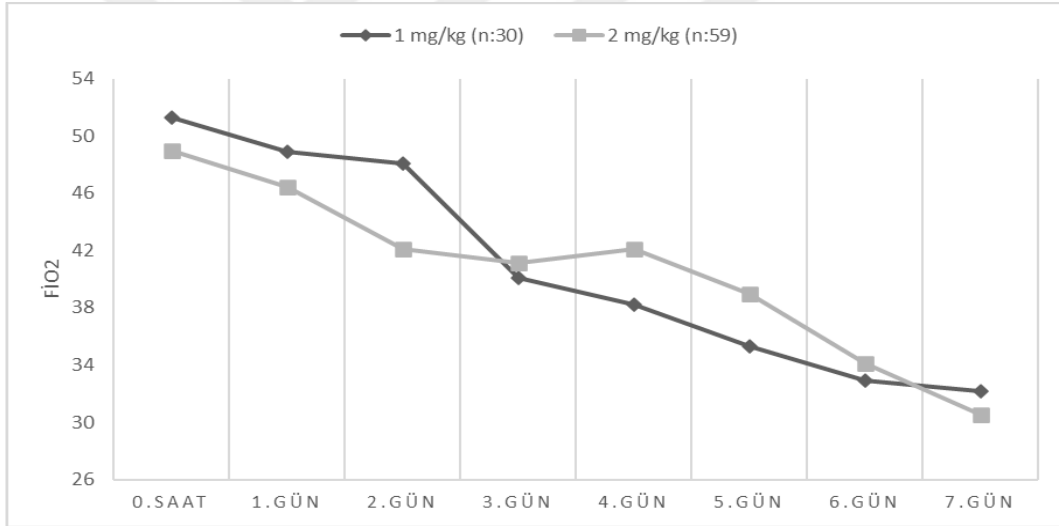
Tablo VI. Vaka gruplarının deksametazon tedavisi başlanma anındaki kan gazı değerleri ve uygulanan mekanik ventilasyon parametreleri (Ortalama $\pm$ SS)

Parametre	Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
Kan gazı pH	7.34 $\pm$ 0.07	7.31 $\pm$ 0.07	0.095
PCO ₂	51.4 $\pm$ 11.0	51.4 $\pm$ 11.0	0.987
FiO ₂	53.5 $\pm$ 11.8	49.0 $\pm$ 19.6	0.180
PIP	20.3 $\pm$ 2.9	18.9 $\pm$ 4.2	0.106
MAP değeri	9.2 $\pm$ 1.2	8.7 $\pm$ 1.5	0.169
Tedavi öncesi uygulanan invaziv MV desteği süresi (gün)	12.0 $\pm$ 4.0	11.5 $\pm$ 4.0	0.588
Tedavi öncesi uygulanan non-invaziv MV desteği süresi (gün)	4.9 $\pm$ 3.6	4.6 $\pm$ 5.6	0.786

FiO₂: Solutulan oksijen yüzdesi, MAP: Ortalama hava yolu basıncı, MV: Mekanik ventilasyon, PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PIP: Tepe inspirasyon basıncı

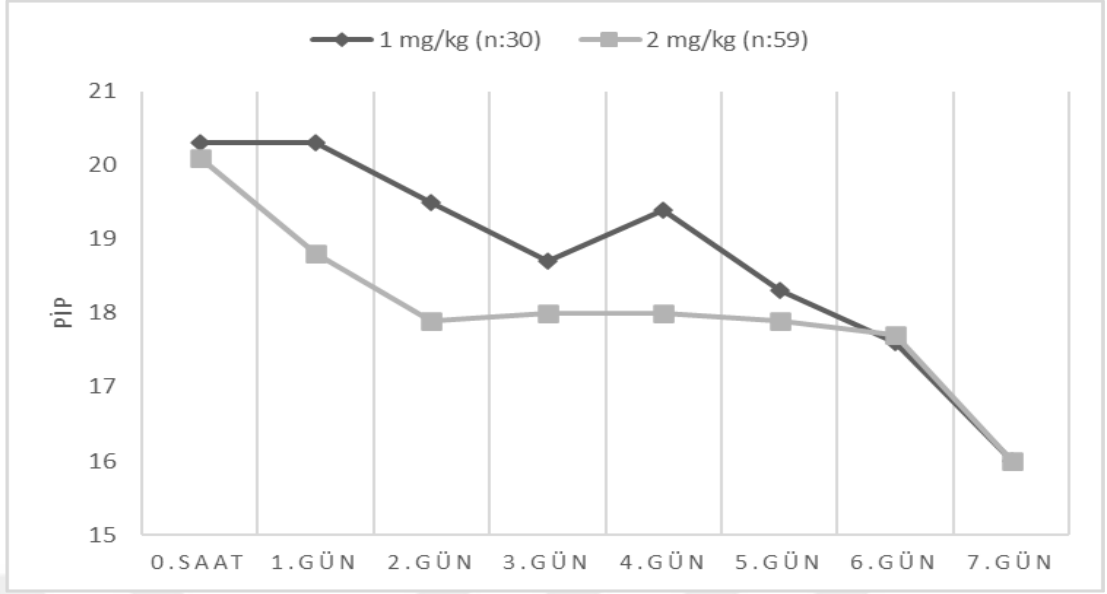
4.2. Dekstametazon Tedavisi Boyunca Mekanik Ventilasyon Parametrelerinin Seyri

Dekstametazon tedavisinin ikinci günündeki ortalama PIP değeri düşük doz tedavi grubunda (19.5 ± 3.1), orta doz grubuna (17.9 ± 3.4) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p = 0.042$), ancak diğer günlerdeki ortalama PIP değerleri benzer idi ($p > 0.05$). Her iki vaka grubunda başlangıçtan yedinci güne kadar ölçülen ortalama FiO_2 ve MAP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Ayrıca her iki grupta tedavi süresi boyunca FiO_2 , PIP ve MAP parametrelerinde bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p < 0.01$), bu parametrelerdeki azalmalar açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VII, Şekil 1-3).



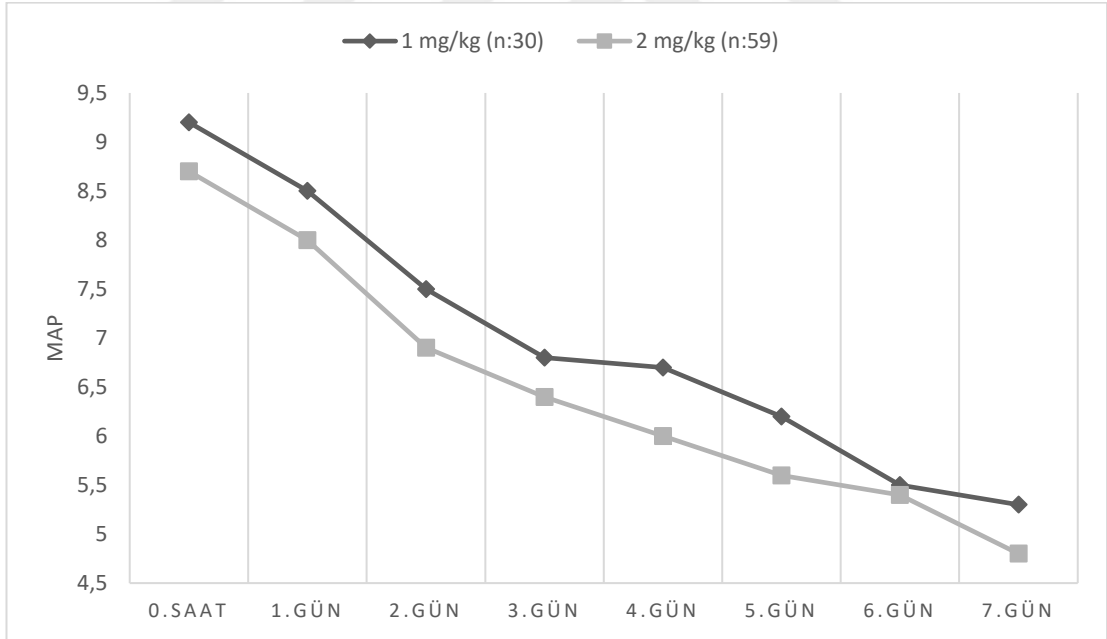
Şekil 1. Vaka gruplarında uygulanan FiO_2 değerinin tedavi sürecindeki değişimi

FiO_2 : Solutulan oksijen yüzdesi



Şekil 2. Vaka gruplarında uygulanan PIP değerinin tedavi sürecindeki değişimi

PIP: Tepe inspirasyon basıncı



Şekil 3. Vaka gruplarında uygulanan MAP değerinin tedavi sürecindeki değişimi

MAP: Ortalama hava yolu basıncı

Tablo VII. Vaka gruplarında tedavi boyunca uygulanan mekanik ventilasyon parametrelerindeki değişim (Ortalama $\pm$ SS)

MV parametreleri		Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p	p
FiO ₂	0.saat	51.3 $\pm$ 12	49 $\pm$ 19.6	0.486	0.052
	1.gün	48.9 $\pm$ 14.8	46.4 $\pm$ 19	0.537	
	2.gün	48.1 $\pm$ 16.7	42.1 $\pm$ 20	0.159	
	3.gün	40.1 $\pm$ 17	41.1 $\pm$ 19.8	0.817	
	4.gün	38.2 $\pm$ 16.9	42.1 $\pm$ 20.8	0.384	
	5.gün	35.3 $\pm$ 15.2	39 $\pm$ 21.6	0.409	
	6.gün	32.9 $\pm$ 17.2	34.1 $\pm$ 17.8	0.767	
	7.gün	32.2 $\pm$ 10.9	30.5 $\pm$ 15.1	0.591	
PIP	0.saat	20.3 $\pm$ 2.9	20.1 $\pm$ 3.7	0.799	0.082
	1.gün	20.3 $\pm$ 3.3	18.8 $\pm$ 3.6	0.062	
	2.gün	19.5 $\pm$ 3.1	17.9 $\pm$ 3.4	0.042	
	3.gün	18.7 $\pm$ 3.8	18 $\pm$ 4	0.461	
	4.gün	19.4 $\pm$ 3.6	18 $\pm$ 3.8	0.203	
	5.gün	18.3 $\pm$ 2.6	17.9 $\pm$ 2.8	0.692	
	6.gün	17.6 $\pm$ 2.6	17.7 $\pm$ 3.7	0.958	
	7.gün	16 $\pm$ 1.2	16 $\pm$ 2.5	0.970	
MAP	0.saat	9.2 $\pm$ 1.2	8.7 $\pm$ 1.3	0.088	0.184
	1.gün	8.5 $\pm$ 1.5	8 $\pm$ 1.5	0.177	
	2.gün	7.5 $\pm$ 1.9	6.9 $\pm$ 1.2	0.124	
	3.gün	6.8 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 1.2	0.289	
	4.gün	6.7 $\pm$ 1.7	6 $\pm$ 0.9	0.108	
	5.gün	6.2 $\pm$ 2	5.6 $\pm$ 0.6	0.328	
	6.gün	5.5 $\pm$ 1.6	5.4 $\pm$ 0.5	0.864	
	7.gün	5.3 $\pm$ 1.6	4.8 $\pm$ 0.6	0.365	

FiO₂: Solutulan oksijen yüzdesi, MAP: Ortalama hava yolu basıncı, MV: Mekanik ventilasyon, PIP: Tepe inspirasyon basıncı

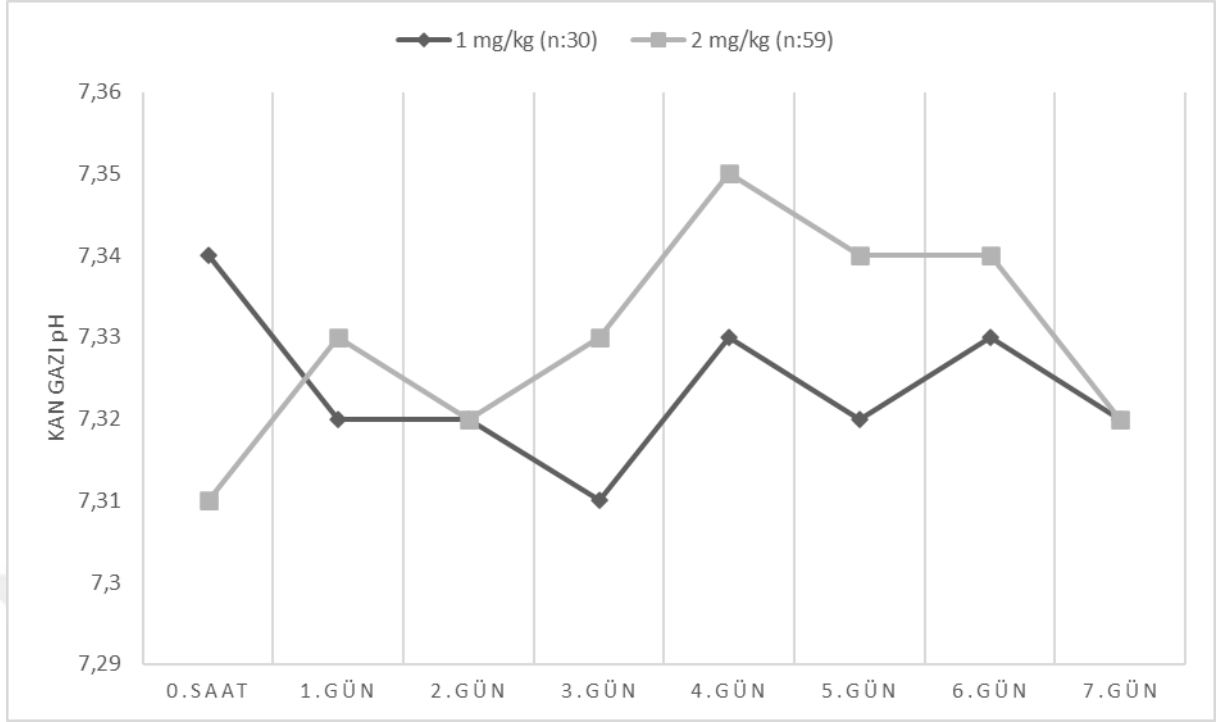
4.3. Dekametazon Tedavisi Boyunca Kan Gazı Parametrelerinin Seyri

Her iki vaka grubunda başlangıçtan yedinci güne kadar ölçülen ortalama kan gazı pH ve PCO₂ düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Ayrıca tedavi süresi boyunca kan gazı pH ve PCO₂ değişimleri açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Tablo VIII, Şekil 4, 5).

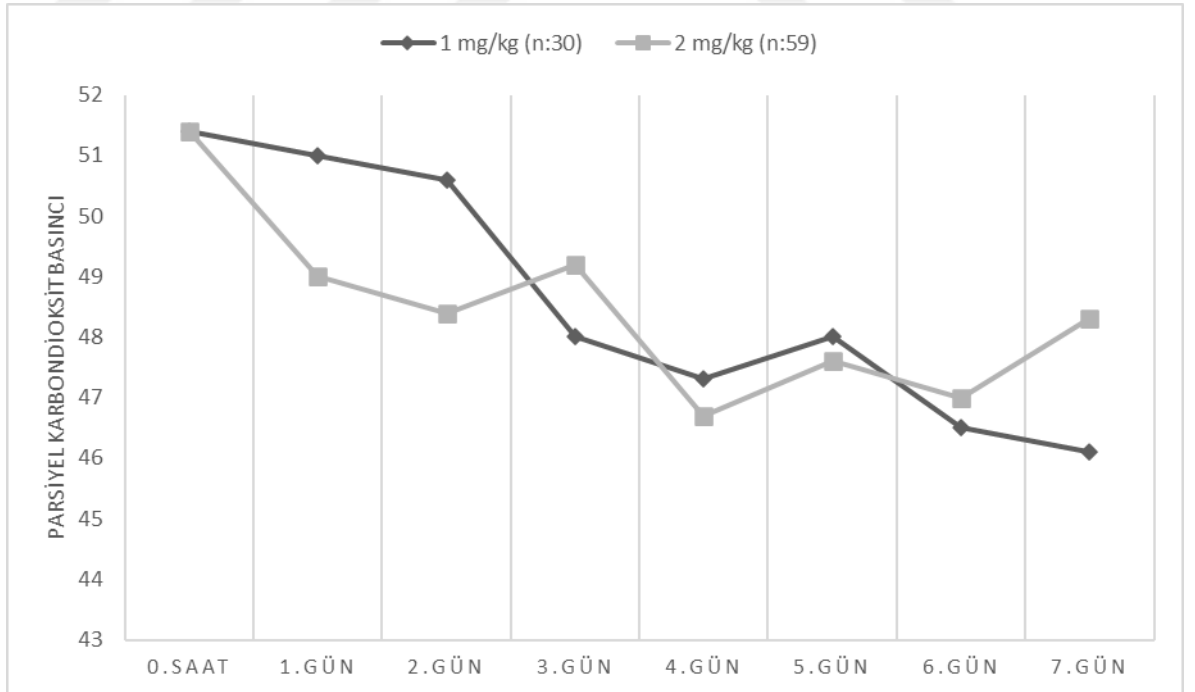
Tablo VIII. Vaka gruplarında tedavi boyunca kan gazı parametrelerindeki değişim (Ortalama $\pm$ SS)

Kan gazı parametreleri		Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p	p
pH	0.saat	7.34±0.07	7.31±0.07	0.095	0.402
	1.gün	7.32±0.05	7.33±0.06	0.377	
	2.gün	7.32±0.05	7.32±0.07	0.975	
	3.gün	7.31±0.06	7.33±0.09	0.447	
	4.gün	7.33±0.05	7.35±0.07	0.202	
	5.gün	7.32±0.06	7.34±0.06	0.286	
	6.gün	7.33±0.05	7.34±0.04	0.510	
	7.gün	7.32±0.05	7.32±0.05	0.922	
PCO ₂	0.saat	51.4±11	51.4±11	0.987	0.936
	1.gün	51±9.9	49±10.3	0.384	
	2.gün	50.6±8.7	48.4±9.2	0.263	
	3.gün	48±8.5	49.2±11.3	0.607	
	4.gün	47.3±9.4	46.7±9.9	0.792	
	5.gün	48±7.4	47.6±9.8	0.849	
	6.gün	46.5±7.6	47±11	0.848	
	7.gün	46.1±6.5	48.3±10.7	0.367	

PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı



Şekil 4. Vaka gruplarında kan gazı pH değerinin zamanla değişimi



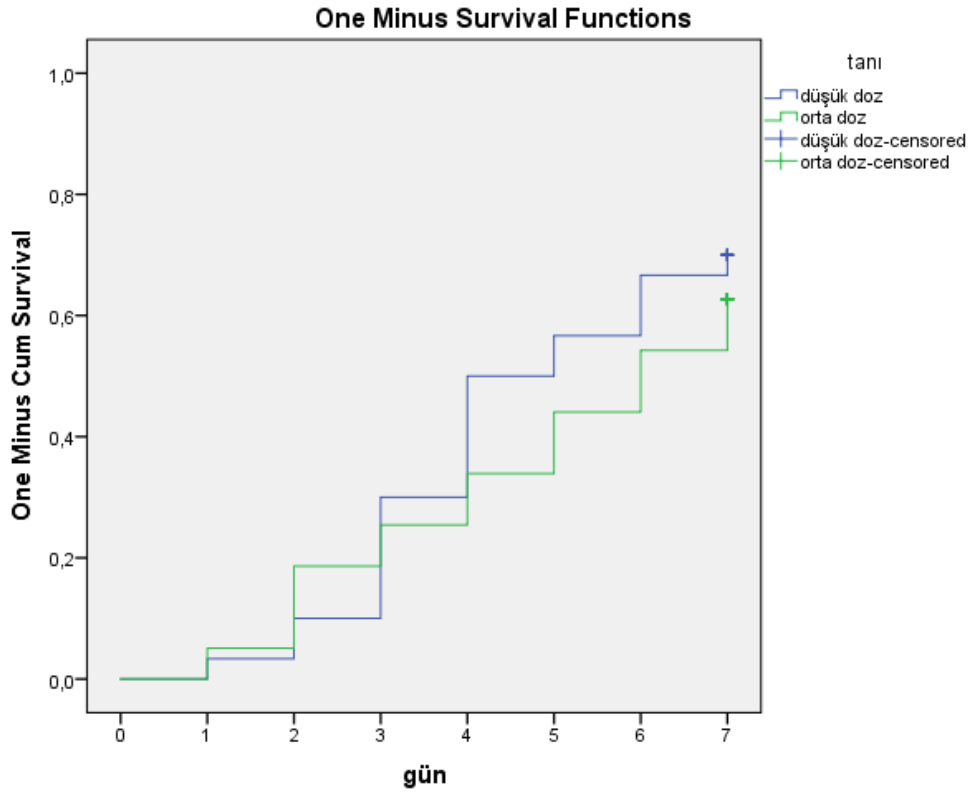
Şekil 5. Vaka gruplarında parsiyel karbondioksit basıncının zamanla değişimi

4.4. Dekametazon Tedavisi Sürecinde Ekstübasyon Oranları

Vaka gruplarının ekstübasyon oranları Tablo IX ve şekil 6'da gösterilmiştir. Düşük ve orta doz tedavi grupları arasında tedavi süresince ekstübasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Yedi günlük ekstübasyon oranlarının survival analizinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo IX. Vaka gruplarında ekstübasyon oranları [Sayı (%)]

Tedavi süresi	Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
1.gün	1 (3.3)	3 (5.1)	1.000
2.gün	3 (10.0)	11 (18.6)	0.367
3.gün	9 (30.0)	15 (25.4)	0.836
4.gün	15 (50.0)	20 (33.9)	0.215
5.gün	17 (56.7)	26 (44.1)	0.368
6.gün	20 (66.7)	32 (54.2)	0.370
7.gün	21 (70)	37 (62.7)	0.655



Şekil 6. Vaka gruplarında ekstübasyon oranları ($p = 0.412$) (Log Rank testi)

4.5. Deksametazon Tedavisinin Sonuçları

Düşük doz ve orta doz deksametazon tedavi gruplarında sırası ile 36. haftada BPD gelişme sıklığı %46.4-%45.8, 36. haftada şiddetli BPD gelişme sıklığı %17.8-%16.7, 36. haftada ölüm ya da BPD sıklığı %50-%55.9, 36. haftada ölüm ya da şiddetli BPD sıklığı %23.3-%32.2, taburculuk sonrası evde oksijen desteği alma sıklığı %20.8-%19 ve ikinci kür deksametazon tedavisi verilme sıklığı %10-%15.3 olup bütün bu parametreler açısından gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Toplam MV desteği süresi (tedavi öncesi, tedavi süreci ve sonrasında toplam invaziv ve non-invaziv), toplam oksijen desteği süresi, ekstübasyon anındaki postnatal yaş ve hastanede yatış süresinin median değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo X).

Tablo X. Vaka gruplarında tedavi sonrası BPD oranları ve klinik sonuçlar sonuçlar (Medyan-IQR)* [Sayı (%)].

BPD oranları ve klinik sonuçlar	Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
36. haftada BPD	13/28 (46.4)	22/48 (45.8)	1.000
36. haftada şiddetli BPD	5/28 (17.8)	8/48 (16.7)	1.000
36.haftada ölüm veya BPD	15 (50)	33 (55.9)	0.546
36. haftada ölüm veya şiddetli BPD	7 (23.3)	19 (32.2)	0.533
Evde oksijen tedavisi	5 (20.8)	8 (19)	1.000
2. kür deksametazon tedavisi uygulama	3 (10)	9 (15.3)	0.744
Toplam MV desteği verilen süre (gün)*	32.5 (23-40)	32 (23-54)	0.498
Oksijen desteği verilen toplam süre (gün)*	43 (35-50)	40 (32-50)	0.459
Ekstübasyon anındaki postnatal yaş*	21 (17-27)	20 (18-39)	0.488
Hastanede yatış süresi (gün)*	85 (66-120)	75 (52-96)	0.071

BPD: Bronkopulmoner Displazi, MV: Mekanik Ventilasyon

Düşük doz tedavi grubundaki vakaların toplam 6'sı (%20.0), orta doz tedavi alanların ise 17'si (%28.8) exitus oldu. Düşük doz tedavi grubunda exitus olan vakaların 1'i (%16.7) tedavi sürecinde ve 5'i (%83.3) tedavi sonrası süreçte exitus oldu. Bu oranlar orta doz tedavi grubunda ise sırası ile 5 (%29.4) ve 12 (%70.6) idi. Toplam exitus, tedavi sürecinde exitus ve tedavi sonrasında exitus olma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ölüm nedenleri sıklık sırasına göre pulmoner hipertansiyon, sepsis, solunum yetmezliği, pulmoner hemoraji ve kapiller kaçak sendromu olup bu hastalıkların sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XI).

Tablo XI. Vaka gruplarında mortalite oranları ve nedenleri [(Sayı (%))]

Mortalite oranları ve nedenleri		Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
Exitus		6 (20)	17 (28.8)	0.521
Exitus zamanı (n =23)	Tedavi esnasında	1 (16.7)	5 (29.4)	1.000
	Tedavi sonrasında	5 (83.3)	12 (70.6)	
Exitus nedeni (n = 23)	PHT	6 (100)	14 (82.4)	0.539
	Sepsis	2 (33.3)	4 (23.5)	0.632
	Solunum yetmezliği	2 (33.3)	12 (70.6)	0.262
	Pulmoner hemoraji	2 (33.3)	2 (11.8)	0.270
	KKS	0 (0)	1 (5.9)	1.000

KKS: Kapiller kaçak sendromu, PHT: Pulmoner hipertansiyon

4.6. Deksametazon Tedavisi Süreci ve Sonrasında Gelişen Komplikasyonlar

Nozokomiyal sepsis sıklığı (hem kanıtlanmış hem de klinik sepsis), GMK sıklığı ve derecesi, PVL, PDA (hemodinamik olarak anlamlı olan ve olmayan) sıklığı, pulmoner hemoraji sıklığı, GİS perforasyonu, GİS kanaması (üst ve alt) sıklığı, NEK sıklığı ve evreleri, tedavi gerektiren ROP sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XII).

Hipertansiyon görülme sıklığı düşük doz tedavi grubunda %13.3 ve orta doz tedavi grubunda %52.5 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo XII).

Hiperglisemi görülme sıklığı düşük doz tedavi grubunda (%3.3) orta doz tedavi grubuna (%25.4) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0.05$) (Tablo XII).

Tablo XII. Vaka gruplarında tedavi sürecinde ve sonrasında gelişen komplikasyonlar [(Sayı (%))]

Komplikasyon		Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
Hiperglisemi		1 (3.3)	15 (25.4)	0.023
Hipertansiyon		4 (13.3)	31 (52.5)	<0.001
Nozokomiyal sepsis		8 (26.7)	25 (42.4)	0.223
Sepsis tipi (n = 33)	Klinik	4 (50.0)	18 (72)	0.391
	Kanıtlanmış	4 (50.0)	7 (28)	
GMK		1 (3.3)	3 (5.1)	1.000
PVL		0 (0)	3 (5.1)	0.548
PDA		1 (3.3)	5 (8.5)	0.659
Ha-PDA		1 (100)	3 (60)	1.000
Pulmoner hemoraji		1 (3.3)	2 (3.4)	1.000
GİS perforasyonu		0 (0)	0 (0)	-
Üst GİS kanaması		1 (3.3)	4 (6.8)	0.659
Alt GİS kanaması		0 (0)	1 (1.7)	1.000
NEK		1 (3.3)	5 (8.5)	0.659
NEK evresi (n = 6)	1A	0 (0)	1 (20)	0.753
	1B	1 (100)	2 (40)	
	2A	0 (0)	1 (20)	
	2B	0 (0)	1 (20)	
Tedavi gerektiren ROP		8 (26.6)	16 (27.1)	0.968

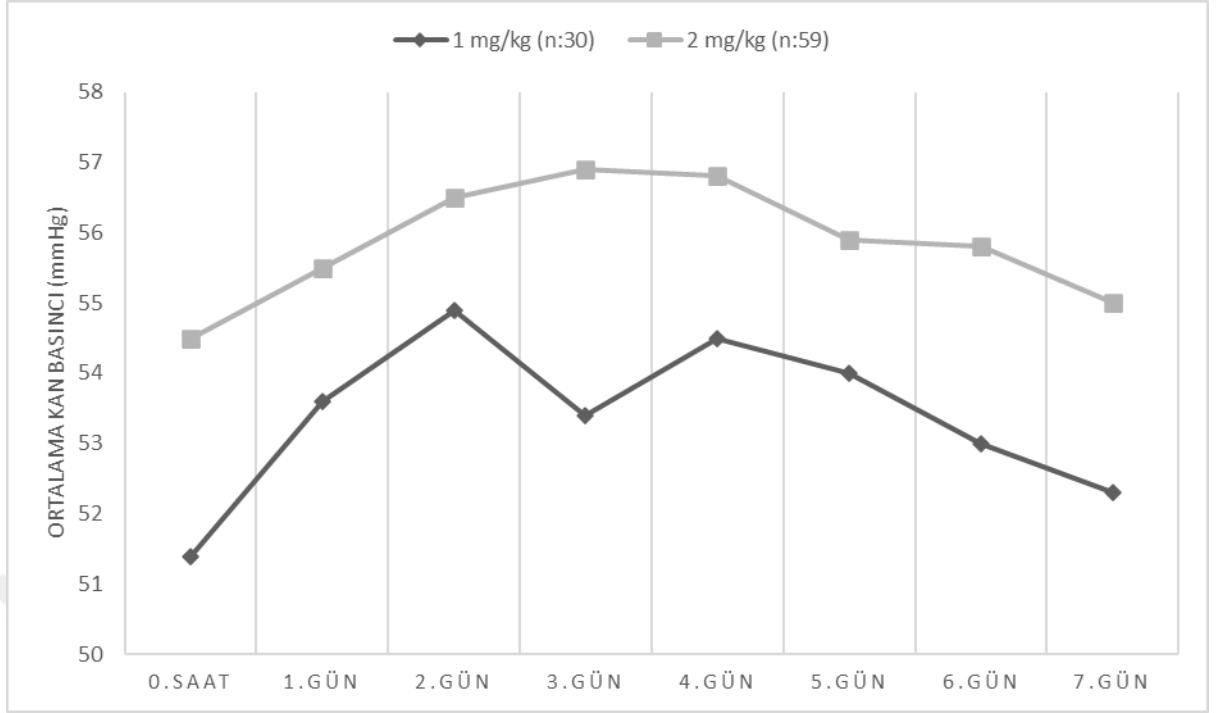
GİS: Gastrointestinal sistem, GMK: Germinal matriks kanaması, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriozus, Ha-PDA: Hemodinamik anlamlı PDA, PHT: Pulmoner hipertansiyon, PVL: Periventriküler lökomalazi, ROP: Prematür retinopatisi

4.7.Deksametazon Tedavisi Boyunca Kan Basıncı ve Kan Şekeri Düzeylerinin Seyri

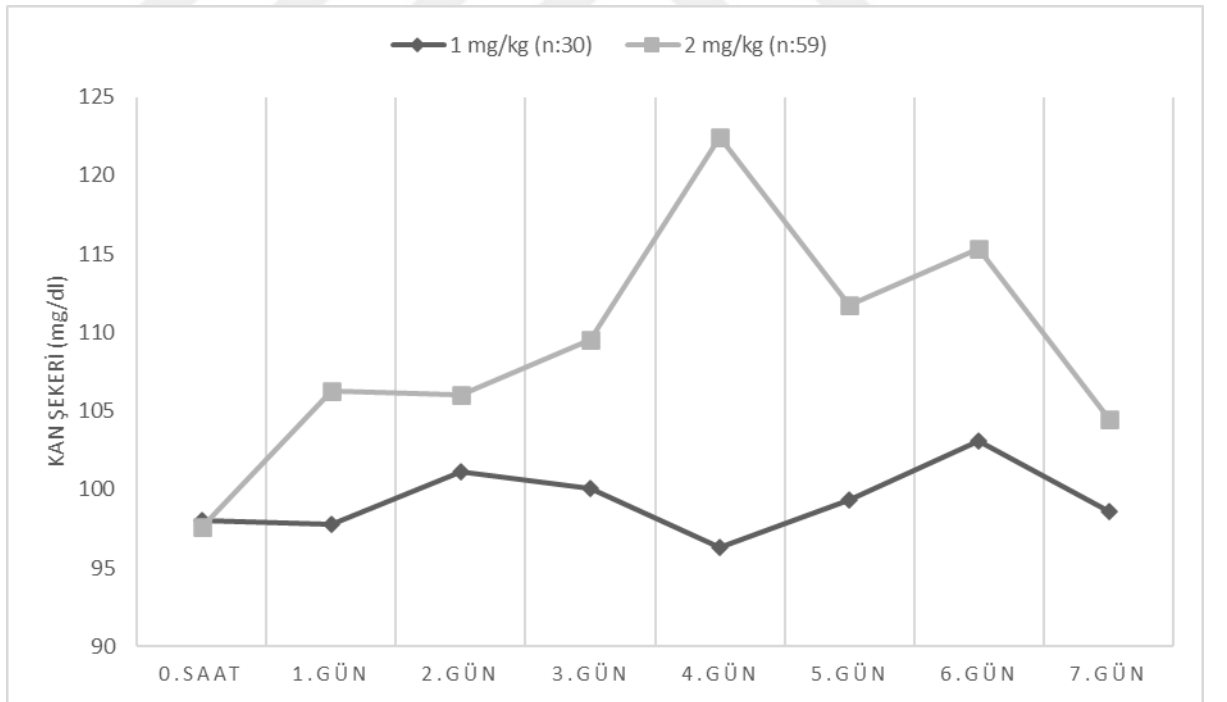
Tedavi sürecinde ölçülen günlük en yüksek ortalama kan basıncı düzeyleri ile günlük en yüksek kan glukozu düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XIII, Şekil 7, 8).

Tablo XIII. Vaka gruplarında deksametazon tedavisi sürecinde ölçülen günlük en yüksek ortalama kan basıncı ve kan glukoz düzeyleri [Ortalama $\pm$ SS]

Parametre		Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	P	p
En yüksek ortalama kan basıncı (mmHg)	0.saat	51.4 $\pm$ 6.7	54.5 $\pm$ 8.5	0.091	0.876
	1.gün	53.6 $\pm$ 7.2	55.5 $\pm$ 10	0.292	
	2.gün	54.9 $\pm$ 6.9	56.5 $\pm$ 12	0.417	
	3.gün	53.4 $\pm$ 8.4	56.9 $\pm$ 10.6	0.117	
	4.gün	54.5 $\pm$ 7.4	56.8 $\pm$ 12.3	0.268	
	5.gün	54 $\pm$ 8.9	55.9 $\pm$ 9.3	0.352	
	6.gün	53 $\pm$ 7.6	55.8 $\pm$ 10.4	0.201	
	7.gün	52.3 $\pm$ 6.4	55 $\pm$ 11.3	0.168	
En yüksek kan glukozu (mg/dl)	0.saat	98 $\pm$ 7.1	97.6 $\pm$ 20.1	0.871	0.432
	1.gün	97.8 $\pm$ 10.2	106.3 $\pm$ 47	0.188	
	2.gün	101.1 $\pm$ 13.6	106 $\pm$ 36	0.468	
	3.gün	100.1 $\pm$ 18.4	109.5 $\pm$ 46.5	0.290	
	4.gün	96.3 $\pm$ 17.7	122.4 $\pm$ 76.5	0.016	
	5.gün	99.3 $\pm$ 14.2	111.7 $\pm$ 50.4	0.192	
	6.gün	103.1 $\pm$ 13.6	115.3 $\pm$ 49	0.086	
	7.gün	98.6 $\pm$ 20.5	104.5 $\pm$ 31.8	0.375	



Şekil 7. Vaka gruplarında tedavi sürecinde ölçülen ortalama kan basıncının seyri.



Şekil 8. Vaka gruplarında tedavi sürecinde ölçülen kan glukoz düzeylerinin seyri

4.8 Deksa­metazon Tedavisi Sürecinde ve Tedavi bitiminden Taburculuğa Kadarki Sürede Vücut ağırlığı, Boy ve Baş çevresi Değişimleri

Yedi günlük deksametazon tedavisi sürecinde vakaların 7 günlük vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi artışları ve tedavi bitiminden taburculuğa kadarki sürede vakaların günlük ortalama vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi artışları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV. Vaka gruplarında deksametazon tedavi sürecinde ve tedavi bitiminden taburculuğa kadarki sürede vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi artışları (Ort±SS).

Boy, kilo ve baş çevresindeki artış	Düşük doz (n = 30)	Orta doz (n = 59)	p
Tedavi sürecinde vakaların 7 günlük ortalama ağırlık artışı (cm)	84.8±85.9	66.9±73.4	0.335
Tedavi sürecinde vakaların 7 günlük ortalama boy artışı (cm)	1.0±0,3	0.8±0.4	0.091
Tedavi sürecinde vakaların 7 günlük ortalama baş çevresi artışı (cm)	0.8±0.4	0.7±0.3	0.445
Tedavi sonundan taburculuğa kadar kadarki sürede ortalama günlük ağırlık artışı (gram)	24.18±12.17	22.92±8.51	0.581
Tedavi bitiminden taburculuğa kadarki sürede ortalama günlük boy artışı (cm)	0.12±0.03	0.11±0.04	0.307
Tedavi sonundan taburculuğa kadarki sürede ortalama günlük baş çevresi artışı (cm)	0.08±0.03	0.07±0.02	0.061

5. TARTIŞMA

Bronkopulmoner displazi, preterm bebeklerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindendir. BPD gelişiminde akciğerlerde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Güçlü anti-inflamatuar etkileri nedeni ile kortikosteroidler BPD gelişiminin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin BPD gelişimini önleme gibi faydalı etkilerinin yanı sıra, kısa ve uzun dönemde çeşitli yan etkileri de bulunmaktadır.

Bronkopulmoner displazi gelişimini önlemede kortikosteroidlerin etkisi ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda deksametazon kullanılmıştır. Serebral palsi riskini artırabilmesi nedeni deksametazon tedavisinin yaşamın erken döneminde kullanılması önerilmemektedir. Kullanılan toplam doz arttıkça yan etki riskinin de artması nedeni ile kortikosteroid tedavisini uygularken en yüksek faydaya ve en az olumsuz etkiyi sağlayabilecek optimal dozu belirlemek önem arz etmektedir. Literatürde Yüksek kümülatif dozu (>4 mg/kg), orta kümülatif dozu (2-4 mg/kg) ve düşük kümülatif dozu (<2 mg/kg) karşılaştıran çeşitli meta-analizler ve çalışmalar mevcuttur (96). Bununla birlikte, yayınlanmış çalışmalarda dozlar değişkenlik gösterdiği için henüz standart bir doz protokolü bulunmamaktadır.

Onland ve ark. (97) tarafından rapor edilen ve farklı kortikosteroid tedavi rejimlerini inceleyen randomize çalışmaları içeren derlemede, erken ve geç dönemde ve farklı dozlarda kortikosteroid tedavi uygulamalarının akut ve kronik morbiditeler üzerinde farklı etkilerinin olabileceği gözlenmiştir. Sonuçta, BPD gelişimini önleme ve yan etkileri en düşük seviyeye indirmeye yönelik gerekli optimal deksametazon dozu rejimini ve süresini belirlemek için iyi tasarlanmış daha büyük vaka serili, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.

Önceki yıllarda rapor edilen çalışmaların çoğunda daha çok orta kümülatif doz deksametazon tedavisinin etkileri araştırılırken, son yıllarda yapılan çalışmalarda düşük kümülatif doz tedavinin etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, ünitemizde 2007 yılına kadar kullanılan orta doz (kümülatif 2 mg/kg) ile son 2007 yılından sonra kullanılmaya başlanan düşük doz (kümülatif 1 mg/kg) deksametazon tedavilerinin etki ve yan etkileri araştırılmıştır.

Literatürde postnatal steroid tedavisinin, ek oksijen tedavisi, FiO₂ veya diğer spesifik ventilatör/respiratuar verileri gibi solunum sonuçları için faydalı olduğu belirtilmektedir (98).

Doyle ve ark (99) uyguladıkları DART protokolü çalışmasında 10 günlük tedavi süresi boyunca, deksametazon grubunda ortalama FiO₂, PIP ve MAP düzeylerinde, plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşüş gözlenmiştir.

Durand ve arkadaşlarının (100) çalışmasında MAP düzeyinde 7. gündeki düşüş, yüksek doz (kümülatif 2.3 mg/kg) ve düşük doz deksametazon (kümülatif 1 mg/kg) gruplarında sırası ile %53 ve %47 olarak saptanmıştır. Her iki grupta aynı günlerde FiO₂ gereksinimindeki düşüş ise sırası ile %44 ve %39 olarak belirlenmiştir. Hem FiO₂ hem de MAP düşüşü açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda; deksametazon tedavisinin ikinci günündeki ortalama PIP değeri düşük doz tedavi grubunda orta doz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ancak diğer günlerdeki ortalama PIP değerleri benzer idi. Her iki vaka grubunda başlangıçtan yedinci güne kadar ölçülen ortalama FiO₂ ve MAP değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavi süresi boyunca her iki tedavi grubunda FiO₂, PIP ve MAP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ve bu parametrelerdeki düşüşler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde deksametazon tedavisinin kan gazları değişimleri üzerine etkisini inceleyen araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda deksametazon tedavisi süresince ölçülen ortalama kan gazı pH ve PCO₂ düzeyleri ve bu parametrelerdeki değişim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Malloy C ve ark (101), doğum ağırlığı ≤ 1500 gram, gestasyonel yaşı ≤ 34 hafta ve PY ≤ 28 gün olan bebekler üzerinde yaptıkları prospektif, randomize kontrollü çalışmada 2.7 mg/kg ve 0.56 mg/kg kümülatif doz deksametazonun etkileri karşılaştırmıştır. Bu çalışmada her iki grupta pulmoner semptomlar ve ekstübe edilme oranları benzer bulunmuştur.

Mohamed al-taweel ve ark (102) tarafından yapılan çalışmada, 77 prematüre bebekte düşük doz [10 günlük sürede ortalama doz 0.73 mg/kg (0.53–0.86)]

deksametazon tedavisi ile geliştirilmiş düşük doz [7 günlük sürede ortalama 1.27 mg/kg (0.97–2.05)] tedavinin etkileri karşılaştırmıştır. Tedaviye başlandıktan 72 saat sonra, tedavinin 7. gününde, tedavi bitiminde ve tedavi bitiminden sonraki 7 günlük süreçte ekstübasyon başarı oranları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.

A.Cuna ve ark (103) gestasyonel yaşı <29 hafta olan preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada, 7 günlük sürede 0.72 mg/kg ile 10 günlük sürede 0.89 mg/kg deksametazon tedavisinin etkileri araştırılmıştır. Sonuçta, 7 günlük sürede 0.72 mg/kg total doz uygulanan vakaların %56'sı ve 10 günlük sürede 0.89 mg/kg total doz uygulanan vakaların %67'sinin, tedavinin başlangıcından itibaren 14 gün içinde başarılı bir şekilde ekstübe edildiği ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Başarılı ekstübasyon için ortalama süre 7 günlük grupta 5.1 ± 2.7 gün, 10 günlük grupta 6.0 ± 3.7 gün bulunmuş olup bu açıdan da grup arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca ekstübasyondan sonra alınan solunum desteği türü açısından da grup arasında bir fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak, başarılı ekstübasyonun steroid tedavisinin ilk günlerinde gerçekleştiği gözlenmiştir. Bu gözleme dayanarak DART rejiminin ilk kısmını aynı tutarken ikinci kısmını kısaltan deksametazon rejiminin de etkili olacağı ve steroid maruziyetini azaltacağı bildirilmiştir.

Doyle ve ark (99) tarafından <28 hafta ve <1000 gram preterm bebeklerde yapılan ve 10 günlük sürede 0.89 mg/kg total doz deksametazon (DART protokolü) uyguladıkları çalışmada, ekstübasyon başarısızlık oranlarını tedavinin 3. gününde %65.7, 5. gününde %48.6 ve 7. gününde %40 olarak saptamışlardır.

Çalışmamızda düşük ve orta doz kümülatif deksametazon tedavisi uygulanan vakalarda tedavi süresi boyunca ekstübasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda düşük ve orta doz tedavi gruplarında vakaların ekstübasyon oranları sırası ile; birinci günde %3.3-%5.1, ikinci günde %10.0-%18.6, üçüncü günde %30.0-%25.4, dördüncü günde %50.0-%33.9, beşinci günde %56.7-%44.1, altıncı günde %66.7-%54.2, yedinci günde %70-%62.7 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Yedi günlük ekstübasyon oranlarının survival analizinde de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde sistemik deksametazon tedavisinin MV ihtiyacını ve kronik akciğer hastalığı oranını azaltmada fayda sağladığı bildirilmektedir (68).

Doyle LW ve ark (4) 1817 bebeği içeren, 23 randomize kontrollü çalışmanın (RKÇ) meta-analizinde; geç (>7 gün) uygulanan postnatal sistemik deksametazon tedavisinin PM 36. haftada BPD'yi azalttığı gösterilmiştir. Doyle ve ark (99) uyguladıkları DART protokolünde (0.89 mg/kg total doz), PM 36. haftada BPD gelişme oranını %84.9, 36. haftada şiddetli BPD gelişme oranını %30.3 olarak rapor etmişlerdir.

Walther ve ark (104) tarafından yapılan çalışmada <32 hafta doğan ve postnatal 7-14. günlerde MV desteğine ihtiyaç duyan 36 prematüre bebekte, 14 gün boyunca deksametazon tedavisi ve plasebonun etkilerini araştırmışlardır. Deksametazon tedavisi 0.2 mg/kg/g dozunda başlanıp 14 gün boyunca toplam 1.9 mg/kg dozunda uygulanmıştır. Bu çalışma sonucunda deksametazon grubunda %24 vakada BPD geliştiği, %65 vakada ise BPD olmadan sağkalım sağlandığı rapor edilmiştir.

Durand ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada, MV desteğine ihtiyaç duyan 47 preterm bebekte (doğum ağırlığı: 550-1290 g; gebelik yaşı: 24-30 hafta), 7 gün boyunca yüksek doz (2.35 mg/kg kümülatif doz) ve düşük doz (1 mg/kg kümülatif doz) deksametazon tedavisinin etkilerini incelenmişlerdir. Çalışma sonunda sağ kalan vakalarda BPD gelişim sıklığı, yüksek doz deksametazon alan vakalarda %13.6 ve düşük doz tedavi alanlarda %13 olarak saptanmıştır.

McEvoy ve ark (105), 7-21 günlük postnatal yaştaki ÇDDA 62 entübe bebekte yaptıkları randomize ve çift kör çalışmada; 29 hastaya 7 gün boyunca yüksek doz (kümülatif doz 2.35 mg/kg) ve 33 hastaya düşük doz (kümülatif doz 1 mg/kg) deksametazon tedavisi uygulamışlardır. Bu çalışmada BPD gelişim sıklığının yüksek doz grubunda %19 ve düşük doz grubunda %25 olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise, düşük ve orta doz deksametazon tedavisi verilen gruplarda 36. haftada BPD gelişme sıklığı, sırası ile %46.4-%45.8, 36. haftada şiddetli BPD gelişme sıklığı %17.8-%16.6 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Geç dönemde (postnatal >7 gün) uygulanan sistemik deksametazon tedavisinin 36 haftalık PM yaşta ölüm oranı veya BPD'nin birleşik sonucunu azalttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (106). Doyle ve ark (99) DART protokolü çalışmasında, deksametazon uygulanan grupta 36. haftada ölüm ya da BPD sıklığını %85.7, 36. haftada ölüm ya da şiddetli BPD sıklığını ise %34.3 olarak bildirilmişlerdir.

Çalışmamızda ise düşük doz ve orta doz deksametazon tedavi gruplarında 36. haftada ölüm ya da BPD sıklığı sırası ile %50-%55.9, 36. haftada ölüm ya da şiddetli BPD sıklığı %23.3-%32.2 olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Rapor edilen çeşitli çalışmalarda, geç postnatal sistemik kortikosteroid tedavisinin evde oksijen desteğine olan ihtiyacı azalttığı bildirilmiştir (106).

Doyle ve ark (99) uyguladıkları DART protokolünde (0.89 mg/kg kümülatif deksametazon), vakaların oksijen desteği ile taburcu edilme sıklığı deksametazon grubunda %42.9, plasebo grubunda ise %45.7 olarak bulunmuştur.

McEvoy ve ark (105) tarafından yapılan randomize çift kör çalışmada, eve oksijen desteği ile taburcu edilme sıklığı, yüksek doz tedavi grubunda (2.35 mg/kg kümülatif doz) %7 ve düşük doz tedavi grubunda (1 mg/kg Kümülatif doz) %6 olarak rapor edilmiştir.

Çalışmamızda ise eve oksijen desteği ile taburcu edilme sıklığı düşük ve orta doz deksametazon tedavi gruplarında sırası ile %20.8 ve %19 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

İlk kür deksametazon tedavi uygulamasının etkisiz veya kısmen etkili olduğu vakalarda ikinci kür tedavi uygulaması ile yarar sağlanabildiği rapor edilmiştir (1). Doyle ve arkadaşlarının (99) DART protokolü çalışmasında, 2. kür deksametazon tedavisi uygulama gereksiniminin düşük doz tedavi grubunda %28.6 ve plasebo grubunda %31.4 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Romagnoli ve ark (107) tarafından yapılan çalışmada ise 2.3 mg/kg kümülatif doz deksametazon uygulanan vakalarda ikinci kür deksametazon tedavisi uygulanma

oranı %12 ve plasebo grubunda %52 olup, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı fark var olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ikinci kür deksametazon tedavisi gereksinim sıklığı düşük doz grubunda %10 ve orta doz grubunda ise %15.3 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Doğum sonrası uygulanan steroid tedavisinin ekstübasyon ve BPD riskini azaltmanın yanı sıra, invaziv veya non-invaziv MV süresi ve ek oksijen tedavisi gibi solunumsal sonuçlar üzerinde de yararlı etkileri olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (98).

Yapılan farklı çalışmalarda deksametazon tedavisinin MV desteği uygulama süresini azalttığı, ancak yüksek ve düşük kümülatif doz kortikosteroid tedavi rejimlerinin MV süresi üzerindeki etkilerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (97).

Doyle ve ark. (99) DART protokolü çalışmasında, tedavi sonrası deksametazon grubunda entübasyon süresinin (medyan 14 gün) plaseboya göre (medyan 21 gün) anlamlı derecede kısa olduğu gösterilmiştir.

Durand ve ark (100) tarafından yapılan çalışmada düşük doz deksametazon (1 mg/kg kümülatif doz) tedavisi verilen grupta MV desteği uygulanan gün sayısının medyan 26, yüksek doz (2.35 mg/kg kümülatif doz) tedavi verilen grupta ise medyan 24 olduğu ve aralarında istatistiksel olarak fark olmadığı rapor edilmiştir.

McEvoy ve ark (105) tarafından yapılan çalışmada ise MV desteği uygulama süresi düşük doz deksametazon grubunda (1 mg/kg kümülatif doz) medyan 31 gün ve yüksek doz tedavi grubunda (2.35 mg/kg kümülatif doz) medyan 32 gün idi. Aynı çalışmada, oksijen desteği verilen gün sayısı düşük doz grubunda medyan 45 gün ve yüksek doz grubunda medyan 52 gün idi. Hem uygulanan MV süresi hem de oksijen desteği verilen gün sayısı açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise toplam MV desteği (tedavi öncesi, tedavi süreci ve sonrasında invaziv ve non-invaziv) uygulanan süre düşük doz grubunda medyan 32.5 gün, orta doz grubunda medyan 32 gün idi. Toplam oksijen desteği verilme süresi

düşük doz grubunda medyan 43 gün, orta doz grubunda medyan 40 gün idi. Bütün bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Doyle ve arkadaşlarının (99) DART protokolü çalışmasında, hastanede kalış süreleri deksametazon grubunda medyan 112 gün ve plasebo grubunda medyan 116 gün olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Durand ve ark (100) tarafından yapılan çalışmada hastanede kalış süresi düşük doz deksametazon grubunda (1 mg/kg kümülatif doz) medyan 71 gün, yüksek doz deksametazon grubunda (2.35 mg/kg kümülatif doz) ise medyan 67 gün idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

McEvoy ve ark (105), yaptıkları çalışmada hastanede kalış süresini düşük doz deksametazon grubunda (1 mg/kg kümülatif doz) medyan 93 gün ve yüksek doz grubunda (2.35 mg/kg kümülatif doz) medyan 96 gün saptamış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastanede yatış süresi düşük doz grubunda medyan 85 gün ve orta doz grubunda medyan 75 gün olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Rapor edilmiş olan değişik çalışmalarda, farklı deksametazon tedavi rejimlerinde ölüm oranları benzer bulunmuştur.

Onland ve ark (97) 2023 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında, orta doz ile yüksek doz ve düşük doz ile orta doz rejimleri arasında, 36 haftalık PM yaşta ve hastaneden taburcu olma sırasında ölüm sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı rapor etmişlerdir.

Doyle ve ark (99) DART protokolü çalışmasında, grupları arasında ölüm oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ölen 11 bebekten 3'ü DART çalışmasının ilk 10 gününde, 5'i 10 günden sonra ancak taburcu olmadan önce ve 3'ü taburcu olduktan sonra evde ölmüştür. Deksametazon grubunda 1 vaka BPD, 2 vaka sepsis ve 1 vaka açıklanamayan bir nedenle taburcu olduktan sonra evde ölmüş iken, plasebo grubunda ise 4 vaka BPD, 2 vaka sepsis ve 1 vaka tedavinin 5. gününde akut solunum yetmezliği nedeni ile meydana gelmiştir.

Walther ve ark (104) tarafından yapılan çalışmada, deksametazon grubundaki (total doz 1.9 mg/kg) ölüm oranı plasebo grubu ile benzer bulunmuştur.

McEvoy (105) yaptığı çalışmada, düşük doz (1 mg/kg) ve yüksek doz (2.35 mg/kg) deksametazon gruplarında hayatta kalma oranlarının sırası ile %97 ve %93 olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını rapor etmiştir.

Çalışmamızda ise düşük doz tedavi grubundaki vakaların toplam %20'si, orta doz tedavi alanların ise %28.8'i exitus oldu. Düşük doz tedavi grubunda yer alıp exitus olan vakaların %16.7'si deksametazon tedavisi sürecinde ve %83.3'ü tedavinin bitiminden sonra exitus oldu. Orta doz tedavi grubunda ise exitus olan vakaların %29.4'ü deksametazon tedavisi sürecinde ve %70.6'sı tedavinin bitiminden sonra exitus oldu. Toplam exitus, tedavi sürecinde exitus ve tedavi sonrasında exitus olma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ölüm nedenleri sıklık sırasına göre pulmoner hipertansiyon, sepsis, solunum yetmezliği, pulmoner hemoraji ve kapiller kaçak sendromu olup, ölüm nedenlerinin sıklığı açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kortikosteroidlerin BPD gelişimini önleme açısından olumlu etkilerinin yanında, yan etki ve komplikasyonlara da yol açtığı bilinmektedir.

2017 yılında yayınlanan meta analiz çalışmasında, postnatal 7 günden sonra uygulanan sistemik kortikosteroid tedavisinin hiperglisemi gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (108).

Durand ve arkadaşlarının (100) çalışmasında, düşük doz deksametazon tedavisi (kümülatif 1 mg/kg) alan vakaların %17'sinde ve yüksek doz tedavi alanların (kümülatif 2.3 mg/kg) %30'unda hiperglisemi geliştiği ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

McEvoy ve ark (105) ise yaptıkları çalışmada, hiperglisemi sıklığını düşük doz tedavi grubunda (kümülatif 1 mg/kg) %6 ve yüksek doz tedavi grubunda (kümülatif 2.35 mg/kg) %17 olarak saptamış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Walther ve ark (104) tarafından 2003 yılında yayınlanan çalışmada, hiperglisemi sıklığının deksametazon tedavisi alan grupta (kümülatif 1.9 mg/kg) %59,

plasebo grubunda ise %21 olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda ise hiperglisemi görülme sıklığı, düşük doz tedavi grubunda %3.3 ve orta doz tedavi grubunda %25.4 olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Rapor edilmiş çalışmalarda, geç postnatal yaşta BPD'yi önlemek için uygulanan sistemik kortikosteroid tedavisinin hipertansiyon gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (106).

Durand ve ark (100) deksametazon tedavisi uygulanan vakalarda hipertansiyon gelişme sıklığının düşük doz tedavi grubunda %4 ve yüksek doz tedavi grubunda %13 olduğunu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı derecede fark olmadığını belirlemişlerdir.

McEvoy ve arkadaşlarının (105) çalışmasında, düşük doz tedavi grubunda yer alan vakaların %9'unda, yüksek doz tedavi grubunda yer alan vakaların ise %21'inde hipertansiyon geliştiği ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda ise, hipertansiyon görülme sıklığı düşük doz tedavi grubunda %13.3 ve orta doz tedavi grubunda %52.5 olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Literatürde postnatal sistemik kortikosteroid tedavisinin enfeksiyon gelişim oranını önemli düzeyde arttırmadığı belirtilmektedir (108).

Doyle ve ark (99) tarafından yapılan çalışmada, enfeksiyon gelişen hasta oranı deksametazon grubunda (kümülatif 0.89 mg/kg) %77.1 ve plasebo grubunda %80, kültürle kanıtlanmış sepsis oranı ise sırası ile %44.1 ve %51.4 bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Durand ve arkadaşlarının (100) yaptıkları çalışmada, kültürle kanıtlanmış sepsis oranını düşük doz tedavi grubunda (kümülatif 1 mg/kg) %8 ve yüksek doz tedavi grubunda (kümülatif 2.3 mg/kg) ise %13, şüpheli sepsis görülme oranını ise sırası ile %25 ve %30 olarak saptamış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, düşük doz tedavi grubunda sepsis gelişme oranı %26.7, orta doz grubunda ise % 42.4 idi. Kültürle kanıtlanmış sepsis gelişme oranı ise, düşük doz grubunda %50 ve orta doz grubunda %28 olup, her iki parametre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde farklı dozajda deksametazon rejimlerinin İVK ve PVL gelişim sıklığı üzerindeki etkileri açısından anlamlı fark rapor edilmemiştir (7).

Doyle ve ark (99) DART protokolü çalışmasında, deksametazon grubunda hiçbir vakada İVK gelişmemesine rağmen, plasebo grubunda vakaların %3.5'inde İVK gelişmiştir. PVL gelişim sıklığı deksametazon grubunda %3.3, plasebo grubunda ise %6.9 olarak saptanmıştır. İVK ve PVL gelişim sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir.

McEvoy ve ark (105), düşük doz (1 mg/kg kümülatif doz) ve yüksek doz (2.35 mg/kg kümülatif doz) tedavi gruplarında PVL görülme sıklığını sırası ile %6 ve %7 olarak saptamış ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Walther ve arkadaşlarının (104) yaptıkları çalışmada da, İVK ve PVL gelişimi açısından deksametazon grubu ile plasebo grubu arasında fark saptanmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, düşük doz tedavi grubunda İVK oranı % 3.3 ve orta doz tedavi grubunda %5.1 idi. Düşük doz tedavi grubunda hiçbir vakada PVL gelişmez iken, orta doz tedavi grubunda ise vakaların %5.1'inde PVL gelişti. İVK ve PVL gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Doğum öncesi ve doğum sonrası steroidlerin kullanımının, duktus açıklığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan araşidonik asit ve metabolitlerini inhibe ederek PDA sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir (109).

2024 yılında yayınlanan bir meta-analiz çalışmasında farklı deksametazon dozlarını karşılaştıran çalışmaların hiçbirinde PDA sonucunun değerlendirilmediği bildirilmiştir (98).

Yeh ve ark (110) tarafından yapılan çalışmada, erken postnatal dönemde kortikosteroid uygulanan vakalar (kümülatif 6 mg/kg) ile plasebo grubu karşılaştırılmış ve klinik olarak anlamlı PDA görülme sıklığının deksametazon

grubunda (%10.6), plasebo grubuna göre (%26) anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Doyle ve ark (99) DART çalışmasında, deksametazon grubunda PDA gelişme sıklığının %34.3 ve plasebo grubunda %42.9 olduğunu ve deksametazon grubunda sıklık daha az olsa da aradaki farkın anlamlı olmadığını bildirilmişlerdir.

Çalışmamızda, düşük doz tedavi grubunda 1 vakada (%3.3) PDA gelişmiş olup hemodinamik olarak anlamlı idi. Orta doz grubunda ise %8.5 vakada PDA gelişti ve bunlarında %60'ı hemodinamik olarak anlamlı idi. Gruplar arasında PDA ve hemodinamik olarak anlamlı PDA açısından anlamlı fark yoktu.

Literatürde postnatal 7 günden sonra uygulanan farklı dozlardaki deksametazonun kürlerinin GİS perforasyonu, GİS kanaması ve NEK gibi GİS komplikasyonlarının sıklığında anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (111).

Doyle ve arkadaşlarının (99) DART protokolü çalışmasında, deksametazon ve plasebo gruplarının her ikisinde %5.7 oranında NEK geliştiği, GİS kanama veya GİS perforasyonun ise her iki grupta da gelişmediği rapor edilmiştir.

Durand ve ark (100) tarafından yapılan çalışmada, yüksek ve düşük doz gruplarında 1'er (%4) vakada GİS perforasyonu gelişmiştir. Düşük doz grubunda NEK gelişen vaka olmamasına rağmen, yüksek doz grubunda 1 (%4) vakada NEK gelişmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

McEvoy ve ark (105), düşük ve yüksek doz deksametazon uyguladıkları vaka gruplarında 1'er (%3) vakada GİS perforasyonu gelişmiştir. Yüksek doz tedavi grubunda 2 (%7) vakada NEK gelişmesine rağmen, düşük doz tedavi grubunda hiçbir vakada NEK gelişmemiş olup, bu açılarından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda ise, her iki grupta GİS perforasyonu gelişen vaka yoktu. Düşük doz tedavi grubunda 1 (%3.3) vakada, orta doz tedavi grubunda ise 4 (%6.8) vakada üst GİS kanaması gelişti. Düşük doz tedavi grubunda alt GİS kanama gelişen vaka olmamasına rağmen, orta doz tedavi grubunda 1 (%1.7) vakada gelişti. NEK, düşük doz tedavi grubunda %3.3 ve orta doz tedavi grubunda %8.5 oranında gelişmişti. GİS

komplasyonları aısından vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde, postnatal 7 günden sonra uygulanan sistemik steroidlerin ROP insidansında artışa yol açtığı, ancak körlük sıklığında anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmiştir (69).

Onland ve ark (7), 2017 yılında yayınladıkları meta-analiz çalışmasında, farklı deksametazon doz rejimleri uygulanan vaka grupları arasında ROP insidansı açısından anlamlı derecede fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Doyle ve ark (99) tarafından yapılan DART çalışmasında, deksametazon grubunda şiddetli ROP sıklığı %50 ve plasebo grubunda %30 bulunmuştur. Tedavi gerektiren ROP sıklığı ise deksametazon grubunda %25.8 iken, plasebo grubunda %10 idi. ROP ve tedavi gerektiren ROP sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.

Durand ve ark (100), >Evre 3 ROP sıklığının düşük doz tedavi grubunda %17 ve yüksek doz tedavi grubunda %23 olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tedavi gerektiren ROP sıklığı, düşük doz tedavi grubunda %26.6 ve orta doz tedavi grubunda %27.1 idi. Tedavi gerektiren ROP sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Literatürde postnatal dönemde uygulanan steroid tedavisinin büyüme üzerinde olumsuz etkileri olabileceği bildirilmiştir. Steroidlerin özellikle kilo kaybı veya zayıf kilo alımına neden olabileceği gösterilmiştir. Meydana gelen büyüme bozukluğunun steroid tedavisinin kesilmesinden sonra geri kazanıldığı bildirilmiştir (69).

Doyle ve ark (99), DART protokolü çalışmasında, deksametazon grubunda 10 günlük tedavi süreci boyunca vakaların tartı artışı ortalama 76 gram ve plasebo grubunda 152 gram olup, gruplar aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. 10 günlük süre boyunca ortalama boy artışı deksametazon grubunda 1.14 cm ve plasebo grubunda 1.75 cm, ortalama baş çevresi artışı ise deksametazon grubunda 0.76 cm ve plasebo grubunda 1.27 cm olarak saptanmıştır. Tedavi sürecinde boy ve baş çevresi değişimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Taburculukta hem kilo hem de boy ve baş çevresi için hesaplanan “z skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

McEvoy ve ark (105) tarafından yapılan çalışmada, taburculuk anındaki ortalama tartı ve baş çevresi açısından düşük (1 mg/kg kümülatif doz) ve yüksek doz (2.35 mg/kg kümülatif doz) deksametazon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Walther ve ark (104) çalışmasında, deksametazon ve plasebo grupları arasında taburculukta ölçülen büyüme parametreleri açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Malloy ve ark (101) ise; yüksek doz deksametazon grubunda (kümülatif 2.7 mg/kg), düşük doz tedavi grubuna (kümülatif 0.56 mg/kg) göre 7 günlük tedavi süresince daha yavaş kilo alımı (sırası ile 2.14 ve 7.32 g/kg/g), daha yavaş baş çevresi büyümesi (sırası ile 0.8 ve 1.3 cm/hafta) ve bir yaşında daha küçük ortalama baş çevresi (sırası ile 44.7 ve 46.7 cm) saptandığı, ancak bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda 7 günlük deksametazon tedavi sürecinde düşük ve orta doz gruplarında 7 günlük ortalama tartı artışı sırası ile 84.8 gram 66.9 gram, ortalama boy artışı 1 cm ve 0.8 cm, ortalama baş çevresi artışı 0.8 cm ve 0.7 cm idi. Tedavi sonundan taburculuğa kadarki süreçte düşük ve orta doz gruplarındaki günlük ortalama tartı artışı sırası ile 24.18 gram ve 22.92 gram, ortalama boy artışı 0.12 cm ve 0.11 cm, ortalama baş çevresi artışı 0.08 cm ve 0.07 cm idi. Her iki vaka grubunda hem 7 günlük tedavi sürecinde haftalık, hem de tedavi bitiminden taburculuğa kadarki süreçteki günlük ortalama tartı, boy ve baş çevresi artışı, açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bronkopulmoner displazi, preterm bebeklerin önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Bu çalışma; BPD gelişme riski yüksek olan hastalara uygulanan düşük doz (kümülatif 1 mg/kg) ve orta doz (kümülatif 2 mg/kg) deksametazon tedavilerinin etkileri, yan etkileri ve komplikasyonlarının karşılaştırılması amacı ile retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar özetle şöyledir:

1. Her iki grupta deksametazon tedavisi sırasında **FiO₂, PIP ve MAP** gibi MV parametrelerinde tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde azalma görüldü (**p<0.05**), bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**p>0.05**).
2. Tedavi süresi boyunca kan gazı **pH ve PCO₂** basınçlarının değişimleri ve seyirleri her iki grupta benzer idi (**p>0.05**).
3. Tedavi sürecinde **ekstübasyon oranları** açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**p>0.05**).
4. Deksametazon tedavisinin sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arasında **36. haftada BPD gelişme sıklığı, 36. haftada şiddetli BPD gelişme sıklığı, 36. haftada ölüm ya da BPD sıklığı, 36. haftada ölüm ya da şiddetli BPD sıklığı, evde oksijen tedavisi gereksinimi, ikinci doz deksametazon tedavisi uygulama sıklığı, hastanede yatış süreleri, MV desteği uygulanma süresi ve oksijen desteği verilme süresi** açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**p>0.05**).
5. **Mortalite oranları** ve nedenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (**p>0.05**).
6. Tedavi esnası ve sonrasında gelişen **yan etki ve komplikasyonlar** açısından yapılan değerlendirmede, düşük doz grubunda **hiperglisemi ve hipertansiyon** gelişme sıklığının orta doz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (**p<0.05**). **Nozokomiyal sepsis** (hem kanıtlanmış hem de klinik sepsis), **GMK sıklığı** ve derecesi, **PVL, PDA** (hemodinamik olarak anlamlı olan ve olmayan), **pulmoner hemoraji, GİS perforasyonu, üst ve alt GİS**

kanaması, NEK sıklığı ve evreleri, tedavi gerektiren ROP sıklıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

7. Tedavi sürecinde ve tedavi sonundan taburculuğa kadar olan süreçte **büyüme parametrelerindeki değişimler** açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

6.2. Öneriler

Bronkopulmoner displazinin önlenmesi için uzun yıllardır kullanılan orta ve yüksek doz deksametazon tedavi protokollerinin etki ve yan etkileri ile ilgili birçok çalışma rapor edilmiştir. Ancak düşük doz deksametazon tedavisi ile ilgili çalışmaların sayısı sınırlıdır. Bu çalışmada düşük doz (kümülatif 1 mg/kg) ve orta doz (kümülatif 2 mg/kg) deksametazon tedavilerinin etki ve yan etkileri incelenmiş olup, **her iki dozun BPD gelişimin önlemedeki olumlu etkileri benzer, ancak hiperglisemi ve hipertansiyon gibi olumsuz yan etkiler düşük doz grubunda daha az** olarak saptanmıştır. Bu verilerden hareketle orta ve yüksek doz deksametazon tedavileri yerine kümülatif 1 mg/kg gibi **düşük doz tedavi rejimlerinin kullanılmasının daha uygun olduğu kanısına varılmıştır.**

7. KAYNAKÇA

1. Cuna A, Quigley A, Varghese K, Ciccolari-Micaldi G, Oliveros C, Cheng AL, et al. Effectiveness and safety of repeat dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2021; 41: 1956–62.
2. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Prim.* 2019; 5(1): 78
3. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003; 8(1): 63–71.
4. Doyle LW. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2021; 118(2): 244–51.
5. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006; 49(1): 60-70
6. Sakaria RP, Dhanireddy R. Pharmacotherapy in Bronchopulmonary Dysplasia: What Is the Evidence? *Front Pediatr.* 2022; 10: 820259
7. Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1): CD010941.
8. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(5): 290–5.
9. Halliday HL. Update on Postnatal Steroids. *Neonatology.* 2017; 111: 415–22.
10. Neyzi O., Ertuğrul T., Darendeliler F.. *Pediyatri.* İn: Neyzi O., Ertuğrul T., Darendeliler F., editör. 3.basım. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2021. s. 383-403
11. Kinsella, J.P., A. Greenough, and S.H. Abman, Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*, 2006; 367(9520): 1421-31.
12. William H. Northway, Jr., Robert C. Rosan DYP. pulmonary disease following respirator therapy of DMH. *N Engl J Med.* 1967; 276(7): 357-68
13. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal Pulmonary Outcomes in Premature Infants: Prediction From Oxygen Requirement in the Neonatal Period. *Pediatrics.* 1988; 82(4): 527–32.
14. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 163(7): 1723–9.
15. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics.* 1987; 79(1): 26–30.
16. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T V., et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *Neonatology .* 2019; 7(1): 71–2.

17. Martin RM, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(6): F468.
18. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2005; 116(6): 1353–60.
19. Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: Incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. J Pediatr (Rio J). 2006; 82(1): 15–20.
20. Shah PS, Kusuda S, Hakansson S, Reichman B, Lui K, Lehtonen L, et al. Neonatal outcomes of very preterm or very low birth weight triplets. Pediatrics. 2018; 142(6): e20181938
21. Kavuncuoglu S, Altuncu E, Özbek S, Aldemir E, Çizmeci MN. Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin değerlendirilmesi. Türk Pediatr Arşivi. 2010; 45(1): 25–30.
22. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol. 2003; 8(1): 63–71.
23. McIntosh D, Isaacs D. Fetal and Neonatal Edition Archives of Disease in. Arch Dis Child. 1993; 68: 1–2.
24. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: Updated systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2014; 33(7): 697–702.
25. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. Pediatrics. 2009; 123(5): 1314–9.
26. Ambalavanan N, Carlo WA, D'Angio CT, McDonald SA, Das A, Schendel D, et al. Cytokines Associated with Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics. 2009; 123(4): 1132.
27. Davies PL, Spiller OB, Beeton ML, Maxwell NC, Remold-O'Donnell E, Kotecha S. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity. Thorax. 2010; 65(3): 246.
28. Bancalari E, Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Clin North Am. 1986; 33(1): 1–23.
29. Klingenberg C, Wheeler KI, Mccallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 10(10): CD003666.
30. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183(12): 1715.
31. LOVE SHS, REID MMC. Intermittent positive pressure ventilation in infants and children: The long term effects in 74 survivors. Anaesthesia. 1976; 31(3):

374-9.

32. Wai KC, Kohn MA, Ballard RA, Truog WE, Black DM, Asselin JM, et al. Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns. *J Pediatr*. 2016; 177: 97-102.e2.
33. Frank L, Sosenko IRS. SPECIAL ARTICLES Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *Pediatrics*. 1987; 110(1): 9-14
34. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(1): 322-35.
35. Koç E, Yağmur Baş A, Özdek Ş, Ovalı F, Başmak H. Turkish neonatal and Turkish ophthalmology societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatr Ars*. 2018; 53: 151-60.
36. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(9): 863-72.
37. Terek D, Yalaz M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Res Med Sci*. 2014; 19(11): 1074.
38. Clark H, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005; 10(3): 271-82.
39. Rova M, Haataja R, Marttila R, Ollikainen V, Tammela O, Hallman M. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet*. 2004; 13(11): 1095-104.
40. Hislop AA. Bronchopulmonary dysplasia: Prenatal and postnatal influences. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32(SUPPL. 23): 107-9.
41. Clark RH, Gerstmann DR, Jobe AH, Moffitt ST, Slutsky AS, Yoder BA. Lung injury in neonates: Causes, strategies for prevention, and long-term consequences. *J Pediatr*. 2001; 139(4): 478-86.
42. Shepherd EG, Clouse BJ, Hasenstab KA, Sitaram S, Malleske DT, Nelin LD, et al. Infant pulmonary function testing and phenotypes in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2018; 141(5): e20173350
43. Howson CP, Kinney M V., McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013; 10(Suppl 1): S1
44. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish neonatal society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatr Ars*. 2018; 53: 138-50.
45. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(3): 364-74.
46. Borders AEB, Gyamfi-bannerman C. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(2):

e102–9.

47. Stock SJ, Thomson AJ, Papworth S. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2022; 129(8): e35–60.
48. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation.* 2015; 95: 249–63.
49. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (6): CD001243
50. Flannery DD, O'Donnell E, Kornhauser M, Dysart K, Greenspan J, Aghai ZH. Continuous Positive Airway Pressure versus Mechanical Ventilation on the First Day of Life in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2016; 33(10): 939–44.
51. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev,* 2016; 12(12): CD005384.
52. Nassabeh-Montazami S, Abubakar KM, Keszler M. The impact of instrumental dead-space in volume-targeted ventilation of the extremely low birth weight (ELBW) infant. *Pediatr Pulmonol.* 2009; 44(2): 128–33.
53. Abdel-Hady H. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr.* 2015; 4(4): 81.
54. De Gamarra E. Energy Expenditure in Premature Newborns with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 1992; 61(6): 337–44.
55. Rocha G, Guimarães H, Pereira-Da-silva L. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(12): 6245.
56. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish neonatal society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatr Ars.* 2018; 53: 76–87.
57. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG, Haughton D. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 2010(12): CD000140.
58. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial: Benefits May Vary in Subgroups. *J Pediatr.* 2010; 156(3): 382–387.e3.
59. Köroğlu ÖA, MacFarlane PM, Balan K V., Zenebe WJ, Martin AJRJ, Prabha K. Anti-inflammatory effect of caffeine is associated with improved lung function after lipopolysaccharide-induced amnionitis. *Neonatology.* 2014; 106(3): 235–40.

60. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD000501
61. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 1(1): CD000399
62. Kumar P, Papile LA, Polin RA, Carlo WA, Tan R, Benitz W, et al. Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2014; 133(1): 164–70.
63. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turkish Arch Pediatr Pediatr Arşivi*. 2018; 53(Suppl 1): 138.
64. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma Respiratory Tract Colonization in BPD Pathogenesis: Current Concepts and Update. *Clin Perinatol*. 2015; 42(4): 719.
65. Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56(5): 957–66.
66. Stewart AL, Brion LP. Routine use of diuretics in very-low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *J Perinatol* (2011). 2011; 31(10): 633–4.
67. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(9): CD001817
68. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (5): CD001145
69. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22(5): 290–5.
70. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk for Chronic Lung Disease. *Pediatrics* . 2005; 115(3): 655–61.
71. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: Effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014; 165(6): 1258–60.
72. Zeng L, Tian J, Song F, Li W, Jiang L, Gui G, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103(6): F506.
73. Marlow N. Reevaluating Postnatal Steroids for Extremely Preterm Infants to Prevent Lung Disease. *JAMA*. 2017; 317(13): 1317–8.
74. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and

- developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(2): F134–40.
75. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 3(3): CD010941
 76. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 2015; 373(16): 1497–506.
 77. Alagappan A, Malloy MH. Systemic hypertension in very low-birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: Incidence and risk factors. *Am J Perinatol.* 1998; 15(1): 3–8.
 78. Abman SH, Groothuis JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia: Current issues. *Pediatr Clin North Am.* 1994; 41(2): 277–315.
 79. Brownlee JR, Beekman RH, Rosenthal A. Acute hemodynamic effects of nifedipine in infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension. *Pediatr Res.* 1988; 24(2): 186–90.
 80. Abman SH. Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 87(1): F15.
 81. Farrow KN, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in premature infants: Sharpening the tools of detection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(1): 12–4.
 82. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JI, Kinsella JP, Baker CD, et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(1):87–95.
 83. Malnick G, Pickoff AS, Ferrer PL, Peyser J, Bancalari E, Gelband H. Normal pulmonary vascular resistance and left ventricular hypertrophy in young infants with bronchopulmonary dysplasia: an echocardiographic and pathologic study. *Pediatrics.* 1980; 66(4): 589–96.
 84. Shepherd EG, Knupp AM, Welty SE, Susey KM, Gardner WP, Gest AL. An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol.* 2012; 32(1): 33-8.
 85. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 181: 12-28.
 86. Twilhaar ES, Wade RM, De Kieviet JF, Van Goudoever JB, Van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(4): 361.
 87. Gough A, Spence D, Linden M, Halliday HL, McGarvey LPA. General and respiratory health outcomes in adult survivors of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review. *Chest.* 2012; 141(6): 1554–67.

88. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An Update on the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Heal Med Ther.* 2021; (12): 405–19.
89. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. 2012; 163(7): 1723–9.
90. Hemachandra AH, Cowett RM. Neonatal Hyperglycemia. *Pediatr Rev.* 1999; 20: 16-24
91. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy : diagnosis , management and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(1): 17-32.
92. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017; 390(10104): 1770-1780.
93. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019; 162: 173–99.
94. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2010; 125(5): 1020–30.
95. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33(1): 179–201.
96. Hay S, Ovelman C, Zupancic JAF, Doyle LW, Onland W, Konstantinidis M, et al. Systemic corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 8(8): CD013730.
97. Onland W, van de Loo M, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 3(3): CD010941
98. Boscarino G, Cardilli V, Conti MG, Liguori F, Repole P, Parisi P, et al. Outcomes of postnatal systemic corticosteroids administration in ventilated preterm newborns: a systematic review of randomized controlled trials. *Front Pediatr.* 2024; 12: 1344337
99. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB; DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2006; 117(1): 75-83.
100. Durand M, Mendoza ME, Tantivit P, Kugelman A, McEvoy C. A randomized trial of moderately early low-dose dexamethasone therapy in very low birth weight infants: Dynamic pulmonary mechanics, oxygenation, and ventilation. *Pediatrics.* 2002; 109(2I): 262–8.
101. Malloy C, Hilal K, Rizvi Z, Weiss M, Muraskas J. A Prospective , Randomized , Double-Masked Trial Comparing Low Dose to Conventional Dose Dexamethasone in Neonatal Chronic Lung Disease. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology.* 2004; 5(1): 1–8.
102. Al-taweel HM, Abdelhady ISI, Irfan N, Khzzam F Al, Kamal A, Thazhe SBK, et al. Comparing low-dose (DART) and enhanced low-dose dexamethasone regimens in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1–10.

103. Cuna A, Govindarajan S, Oschman A, Dai H, Brophy K, Norberg M, et al. A comparison of 7-day versus 10-day course of low-dose dexamethasone for chronically ventilated preterm infants. *J Perinatol*. 2017; 37(3): 301–5.
104. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early Hum Dev*. 2003; 74(1): 37–45.
105. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, McGaw P, Durand M. Randomized, double-blinded trial of low-dose dexamethasone: II. Functional residual capacity and pulmonary outcome in very low birth weight infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(1): 55–63.
106. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2021; 11(11): CD001145.
107. Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Med*. 1999; 25(7): 717–21.
108. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10(10): CD001145.
109. Gupta S, Prasanth K, Chen CM, Yeh TF. Postnatal Corticosteroids for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease in the Preterm Newborn. *Int J Pediatr*. 2012; 2012: 315642
110. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY, et al. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 1997; 100(4): E3
111. Onland W, van de Loo M, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 2023(3): CD010941