



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

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ (BPD) TANILI
HASTALARDA PROİNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
BPD GELİŞME RİSKİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna GÜRMAN

Antalya, 2025



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLİ
BRONKOPULMONER DİSPLAZİ (BPD) TANILI
HASTALARDA PROİNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN
BPD GELİŞME RİSKİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berna GÜRMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ONGUN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Meslek hayatımın başından beri masumiyetleri ile beni etkileyen, en zor anlarda bile devam etmeme yardımcı olan ve mesleğimize olan inancımı güçlü tutan, bana bu mesleği sevdiren tüm çocuklara minnettarım. Tez çalışmamın her aşamasında bilgi, deneyim ve yol göstericiliğiyle bana rehberlik eden, desteğini hep hissettiğim saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Ongun'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecim boyunca bana sayamayacağım kadar çok şey öğretmiş olan, hekimliği sevdiren ve özverili olmayı öğreten, meslektaşları olmaktan gurur duyduğum tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Bu yola beraber başladığım, uzaktan da her daim desteklerini hissettiğim, benim için bir çalışma arkadaşından çok daha öte olan, daimi eşkıdemlerim Sema Gündoğdu ve Mustafa Tural'a; Akdeniz Üniversitesi'ne geldiğimde beni eşkıdemlerinden ayırmayan, birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum eşkıdemlerim ve birlikte çalıştığım arkadaşlarıma, bütün sorularıma sıklıkla cevap veren, çalışkanlığı, dürüstlüğü ile bize örnek olan Ata İzmir'e içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde beni koşulsuz sevgiyle destekleyen, sahip olduğum için çok şanslı hissettiğim canım annem, babam ve biricik kardeşim Ezgisu'ya; sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim; çalışkanlığı, iyiliği ile örnek aldığım canım eşim Recep'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prematüre Tanımı	3
2.2. Gebelik Yaşının Belirlenmesi.....	4
2.3. Prematürite İnsidansı	5
2.4. Prematür Etiyolojisi.....	6
2.5. Prematür Sorunları.....	7
2.5.1 Respiratuar Distres Sendromu	7
2.5.2 Nekrotizan Enterokolit	9
2.5.3 Patent Duktus Arteriozus.....	11
2.5.4 Sepsis.....	13
2.5.5 İntraventriküler Kanama.....	15
2.5.6 Prematüre Retinopatisi	16
2.5.7 Prematüre Anemisi-Transfüzyon.....	18
2.6. Bronkopulmoner Displazi	20
2.6.1 BPD Tanımı-İnsidansı	20
2.6.2 BPD Sınıflaması	21
2.6.3 BPD Risk Faktörleri	21
2.6.4 BPD Patofizyolojisi	22
2.6.5 BPD’de Doğum Sonrası Dönemde Solunum Desteği	23
2.6.6 Pulmoner Hipertansiyon.....	25
2.6.7 BPD’de İlaç Tedavileri.....	25

2.7. Proinflatuvar Belirteçler	31
2.7.1 Proinflatuvar Belirteçlerin BPD'deki Rolü	31
2.7.2 Nötrofil Lenfosit Oranı	31
2.7.3 Monosit Lenfosit Oranı	32
2.7.4 Platelet Lenfosit Oranı	32
2.7.5 Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi	32
2.7.6 Sistemik İmmun İnflamasyon Yanıt İndeksi	33
2.7.7 Pan-İmmun İnflamasyon Değeri	33
2.7.8 Delta Nötrofil İndeksi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
3.1. Etik Kurul Onayı	35
3.2. Araştırmanın Yeri	35
3.3. Araştırmanın Yöntemi	35
3.3.1 Örneklem Belirleme-Çalışmaya Alınma Kriterleri	35
3.3.2 Dışlama Kriterleri	36
3.4. Verilerin Toplanması	36
3.5. Veri Tablosu	36
3.6. BPD Tanısı ve Evreleme	37
3.7. Proinflatuvar Belirteçlerin Hesaplanması	38
3.8. İstatistiksel Analizler	38
4. BULGULAR.....	40
4.1. BPD Gruplaması	41
4.2. BPD ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin İlişkisi	44
4.2.1 Prenatal Özellikler	44
4.2.2 Natal Özellikler	46
4.2.3 Postnatal Özellikler	47
4.2.4 Solunum ile BPD İlişkisi	50
4.2.5 BPD, ROP ve PDA'nın Mortaliteyi Ön Görme Duyarlılığı	55
4.3. Laboratuvar Değerlendirmeleri	58
4.3.1 Hemoglobın	59
4.3.2 Lökosit	62
4.3.3 Monosit Sayısı	63

4.3.4 Nötrofil Sayısı	64
4.3.5 Lenfosit.....	66
4.3.6 Nötrofil-Lenfosit Oranı	66
4.3.7 CRP.....	68
4.3.8 Platelet-Lenfosit Oranı	68
4.3.9 Monosit-Lenfosit Oranı	70
4.3.10 Delta Nötrofil İndeksi.....	72
4.3.11 Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi	74
4.3.12 Sistemik İmmün-İnflamasyon Yanıt İndeksi.....	76
4.3.13 Pan-immun İnflamasyon İndeksi.....	77
4.3.14 Stepwise Lojistik Regresyon Bulguları	80
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR	92
7. ÖZET	98
8. ABSTRACT	100
9. KAYNAKLAR	102
EK-1	
EK-2	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	Gestasyonel Haftasına göre Uygun
ANOVA	Varyans Analizi
Ark	Arkadaşları
AUC	Area Under the Curve
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DA	Doğum Ağırlığı
DA	Duktus Arteriozus
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
dl	Desilitre
DNI	Delta Nötrofil İndeksi
EMR	Erken Membran Rüptürü
F	F Değeri
FiO ₂	Oksijen Fraksiyonu
GMK	Germinal Matriks Kanaması
gr	Gram
Hb	Hemoglobin
IBM	International Business Machines (Uluslararası İş Makineleri)
İG	İmmatür Granülosit
iNO	İnhale Nitrik Oksit
İVK	İntraventriküler Kanama
kg	Kilogram
LGA	Gestasyonel Haftasına Göre Büyük
mg	Miligram
MLR	Monosit Lenfosit Oranı

MPO	Miyeloperoksidaz
MV	Mekanik Ventilatör
nCPAP	Nazal Devamlı Pozitif Basınç Ventilasyon
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NIPPV	Non-invaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon
NISD	Non-invaziv Solunum Desteği
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
O ₂	Oksijen
OR	Odds Ratio
Ort	Ortalama
PBV	Pozitif Basınç Ventilasyon
PDA	Patent Duktus Arteriozus
PEEP	Pozitif Ekspiryum Sonu Basıncı
PH	Pulmoner Hipertansiyon
PİİD	Pan-immun İnflamasyon Değeri
PLR	Platelet Lenfosit Oranı
PM	Postmenstruel
PNİ	Prognostik Nutrisyonel İndeks
PVL	Periventriküler Lökomalazi
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROP	Prematür Retinopatisi
SGA	Gebelik Haftasına Göre Küçük
Sİİ	Sistemin İmmun İnflamasyon İndeksi
SİİYİ	Sistemik İmmun İnflamasyon Yanıt İndeksi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
SS	Kareler Toplamı
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
TRD	Traksiyonel Retina Dekolmanı
η^2	Eta-kare

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Yeni ballard skorlaması	5
Şekil 4.1. BPD evrelerinin popülasyondaki dağılımı	41
Şekil 4.2. Gestasyonel haftaya göre BPD evreleri	43
Şekil 4.3. Doğum ağırlığına göre BPD evreleri	44
Şekil 4.4. Postnatal değişkenler ve BPD ilişkisi	48
Şekil 4.5. Solunum ile BPD ilişkisi, a) Entübe mekanik ventilasyon süresi ile ilişkiler, b) Oksijen süresi ile ilişkiler, c) Noninvaziv solunum desteği ile ilişkiler	51
Şekil 4.6. Oksijen kullanımının BPD evreleri ve zaman etkileşimi analizi bulguları	52
Şekil 4.7. Hemogloblin değerlerinin zaman içindeki değişimi ile BPD evreleri arasındaki etkileşim bulguları	59
Şekil 4.8. Hemogloblin 1. ve 5. gün değerlerinin Ağır BPD ve diğerlerini ayırt edici gücünü test eden ROC eğrisi analizi bulguları	61
Şekil 4.9. a) Lökosit düzeylerinin zaman içindeki değişimi, b) Ortalama lökosit değerinin BPD evreleri ile ilişkisi	62
Şekil 4.10. a) Monosit sayısının tüm örnekleme zamana bağlı değişimi, b) Monosit sayısı ortalamalarının BPD Evrelerine göre değişimi	63
Şekil 4.11. a) Nötrofil sayısının tüm örnekleme zamana bağlı değişimi, b) Nötrofil sayısı ortalamalarının BPD Evrelerine göre değişimi	65
Şekil 4.12. Lökosit, monosit ve nötrofil biyobelirteçlerinin BPD ağır vs diğerlerini ayırıcı gücü, ROC eğrisi	65
Şekil 4.13. Lenfosit değerlerinin tüm popülasyonda zaman içindeki değişimi	66
Şekil 4.14. a) Ortalama NLR değerlerinin BPD evreleri ile ilişkisi, b) NLR değerlerinin zamana bağlı değişimi	67

Şekil 4.15. a) Tüm popülasyonda PLR'nin zamana bağlı değişimi, b) PLR ortalamalarının BPD evreleri ile ilişkisi.....	69
Şekil 4.16. PLR değerlerinde zaman ve BPD etkileşimi	70
Şekil 4.17. a) Monosit lenfosit oranı ortalamalarının BPD grupları ile ilişkisi, b) Monosit lenfosit oranlarının zamansal değişimi	71
Şekil 4.18. NLR, PLR ve MLR değerlerinin ağır ve diğer BPD gruplarını ayırıştırma becerisi ROC eğrisi.....	72
Şekil 4.19. a) Delta Nötrofil İndeksinin BPD gruplarıyla ilişkisi, b) Tüm popülasyonda DNI'nin zamansal değişimi.....	73
Şekil 4.20. Delta Nötrofil İndeksinde BPD grupları ve zaman etkileşimi bulguları.....	74
Şekil 4.21. a) Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin zamana göre değişimi, b) Sistemik İmmün İndeksi'nin BPD gruplarına göre değişimi.....	74
Şekil 4.22. Sistemik immün inflamasyon indeksi zaman ve BPD grup etkileşimi	76
Şekil 4.23. a) BPD gruplarına göre Sistemik immün inflamasyon yanıt indeksi, b) Sistemik immün inflamasyon yanıt indeksinin zamansal değişimi.....	76
Şekil 4.24. a) Pan-immun inflamasyon indeksinde zamansal değişim, b) BPD gruplarında ortalama Pan-immun inflamasyon indeksi.....	78
Şekil 4.25. DNI, SII, SIIYI ve PIID değerlerinin BPD ağır ve diğerlerini ayırıştırma gücü ROC analizi	79

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Prematürelerin gestasyonel haftalarına göre sınıflandırılması	3
2.2. Prematürelerin doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması.....	3
2.3. Prematürelerin intrauterin büyüme durumlarına göre sınıflandırılması	3
2.4. Erken doğumun saptanabilen nedenleri.....	6
2.5. Modifiye Bell kriterleri.....	10
2.6. NEK tedavisinde destekleyici bakım, antibiyotik tedavisi ve cerrahi yaklaşım.....	11
2.7. Yenidoğan bebeklerde enfeksiyonun başlangıç belirtileri ve semptomları	14
2.8. Volpe'ye göre GMK-İVK sınıflaması ve kraniyal ultrasonografi bulguları.....	16
2.9. Prematür retinopatisi evrelemesi	17
2.10. Yenidoğanlar için normal hemoglobin değerleri.....	19
2.11. TND prematüre bebekler için eşik Hb değerleri.....	19
2.12. Bronkopulmoner displazi sınıflaması	21
4.1. Hastaların yaş ve doğum ağırlığı gruplarına göre dağılımları	42
4.2. Prenatal özellikler	44
4.3. Natal özellikler.....	46
4.4. Postnatal özellikler.....	48
4.5. ROP, PDA ve BPD ilişkisi	50
4.6. Oksijen düzeyi değerleri betimleyici istatistikler	53
4.7. Sepsis ve BPD.....	54
4.8. Gestasyonel hafta ve sepsis sıklığı	54
4.9. BPD, ROP ve PDA'nın mortalite ile ilişkisi	55
4.10. Gestasyonel haftaya göre morbiditeler	56

4.11. Doğum ağırlığına göre morbiditeler	57
4.12. ROC analizi bulguları	79



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bronkopulmoner displazi (BPD), postmenstrüel (PM) 36. gebelik haftasında oksijen (O₂) veya solunum desteği ihtiyacının devam etmesi durumu olarak tanımlanır (1). BPD, yalnızca prematüre bebeklerde en sık görülen komplikasyon olmakla kalmaz (2), aynı zamanda diğer prematüre komplikasyonları ve çeşitli kronik bulaşıcı olmayan hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür (3). Ancak, BPD'li hastalar için tedavi ve yönetim alanlarında önemli ilerlemeler sağlanmış olmasına rağmen (4), BPD insidansı yüksek seyretmeye devam etmektedir. BPD'nin farklı derecelerine sahip prematüre bebeklerin prognozları farklılık göstermekte olup, daha şiddetli BPD olguları advers solunumsal ve nörolojik sonuçlar açısından daha yüksek risk taşımaktadır (5, 6).

BPD şiddetinin doğru şekilde değerlendirilmesi, yüksek riskli bebeklerin tanımlanması ve uygun müdahalelerin uygulanması açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, klinik uygulamada BPD derecesinin 36. gebelik haftasında veya taburculuk sırasında değerlendirilmesi, erken ve etkili tedavi fırsatlarının gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, prematüre bebeklerde BPD'nin erken öngörüsüne yönelik biyobelirteçlerin araştırılması güncel çalışmaların odağını ve önemli bir zorluğunu oluşturmaktadır. İnflamatuvar hasar, oksidatif stres, immün dengesizlik ve diğer mekanizmalar BPD'nin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (7-9).

Hastalığın oluşturduğu ağır yüke rağmen, prematüre bebeklerde BPD'yi öngörmeye yönelik belirteçlerin kullanımı sınırlı kalmıştır (10). BPD patogenezinde inflamasyonun ön planda olması nedeniyle, hematolojik hücreler ve sitokinlerin tanısal belirteçler olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bazı sitokin düzeylerinin, BPD tanısında değerli parametreler olabileceği belirtilmiştir (11-13). Yenidoğan dönemine ait hematolojik parametrelerin de orta-şiddetli BPD tanısında etkili belirteçler olduğu gösterilmiştir (14-16). Ancak günümüzde BPD tanısında kullanılabilecek spesifik bir biyobelirteç henüz belirlenememiştir (10).

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Monosit Lenfosit Oranı (MLR), Platelet Lenfosit oranı (PLR), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sİİİ), Sistemik İmmün İnflamasyon Yanıt İndeksi (SİİYİ), Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PİİD), Delta Nötrofil İndeksi (DNİ) gibi bazı belirteçler tanımlanmıştır. Bu belirteçler onkolojik hastalıklar, sepsis başta olmak üzere özellikle inflamasyon ile ilişkili durumlarda araştırılmaktadırlar. Güncel iki çalışmada NLR, PLR, MLR, Sİİİ, SİİYİ, Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNİ) gibi proinflamatuvar belirteçler ile BPD ilişkisi incelenmiş olup bazı parametrelerde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkılarak bizim çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde BPD'yi öngörmeye yarayacak proinflamatuvar belirteçlerin tespit edilmesi, anlamlı belirteçler için cut-off değer belirlenmesi, postnatal erken dönemde tedavi endikasyonu konulacak hedef hasta grubunun saptanabilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre Tanımı

Gestasyonel yaşı 37 haftadan önce doğan tüm yenidoğanlar prematüre olarak tanımlanmaktadır. Prematüre bebekler, doğdukları gebelik haftası, doğum ağırlıkları ve intrauterin büyüme durumlarına göre sınıflandırılır (17). Aşağıdaki çizelgelerde sınıflandırmalar gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. Prematürelerin gestasyonel haftalarına göre sınıflandırılması

Gestasyonel hafta	
<28 hafta	Çok İleri Prematüre
28 ⁺⁰ - 31 ⁺⁶ hafta	İleri Prematüre
32 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶ hafta	Orta Prematüre
34 ⁺⁰ - 36 ⁺⁶ hafta	Geç Prematüre

Çizelge 2.2. Prematürelerin doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılması

Doğum ağırlığı (DA)	
<2500 gram (gr)	Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)
<1500 gram	Çok Düşük Doğum Ağırlığı (ÇDDA)
<1000 gram	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı (ADDA)

Çizelge 2.3. Prematürelerin intrauterin büyüme durumlarına göre sınıflandırılması

Gestasyonel haftasına göre küçük bebekler (SGA)	Simetrik SGA: Haftasına göre ağırlık, boy ve baş çevresi <10. persentil olan bebekler Asimetrik SGA: Gestasyonel haftasına göre ağırlık <10. persentil olup baş çevresi ve boyu normal olan bebekler
Gestasyonel haftasına uygun bebekler (AGA):	Haftasına göre doğum ağırlığı 10 ile 90. persentil arasında olan bebekler
Gestasyonel haftasına göre iri bebekler (LGA)	Haftasına göre doğum ağırlığı >90. persentil olan bebekler

2.2. Gebelik Yaşının Belirlenmesi

Gebelik süresi annenin son adet kanamasının birinci gününden doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Normal gebelik süresi ortalama 40 hafta olup, 37-41 hafta arasında değişkenlik gösterir. Bu süreyi tamamlayıp doğan bebekler term (miad) bebek olarak adlandırılır. Gestasyonel yaşı 37^{+0} haftadan önce doğan bebekler preterm, 42 hafta ve daha sonra doğanlar ise postterm (postmatür) olarak adlandırılır (18).

Gebelik süresi tam olarak bilinmeyen ve düzenli prenatal takibi yapılmamış annelerden doğan yenidoğanların gestasyonel yaşının belirlenmesinde, doğum sonrası fiziksel gelişim ve nörolojik kriterleri içeren skarlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler arasında en yaygın ve en bilinen yöntem, 1991 yılında Ballard ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve güncellenen Ballard skarlama sistemidir. Ancak bu sistemin hata payı (± 2 hafta) göz önünde bulundurulduğunda, gestasyonel yaşın kesin olarak belirlenmesi çoğu zaman güçtür. Bu dönemde, fetal ultrasonografi ile belirlenen gebelik haftasının daha doğru bir tahmin sağladığı bilinmektedir. Şekil 2.1'deki değerlendirmeler sonucunda elde edilen skor, ilgili bebeğin gestasyonel haftasını göstermektedir (19-21). Güncellenmiş Ballard skoru, 26 haftadan küçük yenidoğanlarda doğumu takiben ilk 12 saat içinde, 26 haftadan büyük bebeklerde ise doğumdan itibaren 96 saate kadar uygulanabilir. Elde edilen toplam skor, bebeğin gestasyonel haftasının belirlenmesinde kullanılır (Şekil 2.1).

	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square Window (wrist)	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Arm Recoil		 180°	 140°-180°	 110°-140°	 90°-110°	 <90°	
Popliteal Angle	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°
Scarf Sign							
Heel to Ear							

Physical Maturity							Maturity Rating		
Skin	sticky friable transparent	gelatinous red, translucent	smooth pink, visible veins	superficial peeling &/or rash, few veins	cracking pale areas rare veins	parchment deep cracking no vessels	leathery cracked wrinkled	score	weeks
Lanugo	none	sparse	abundant	thinning	bald areas	mostly bald		-10	20
Plantar Surface	heel-toe 40-50mm: -1 <40mm: -2	>50mm no crease	faint red marks	anterior transverse crease only	creases ant. 2/3	creases over entire sole		-5	22
Breast	imperceptible	barely perceptible	flat areola no bud	stippled areola 1-2mm bud	raised areola 3-4mm bud	full areola 5-10mm bud		0	24
Eye/Ear	lids fused loosely: -1 tightly: -2	lids open pinna flat stays folded	sl. curved pinna; soft; slow recoil	well-curved pinna; soft but ready recoil	formed & firm instant recoil	thick cartilage ear stiff		5	26
Genitals male	scrotum flat, smooth	scrotum empty faint rugae	testes in upper canal rare rugae	testes descending few rugae	testes down good rugae	testes pendulous deep rugae		10	28
Genitals female	clitoris prominent labia flat	prominent clitoris small labia minora	prominent clitoris enlarging minora	majora & minora equally prominent	majora large minora small	majora cover clitoris & minora		15	30
								20	32
								25	34
								30	36
								35	38
								40	40
								45	42
								50	44

Şekil 2.1. Yeni ballard skorlaması (3)

2.3. Prematürite İnsidansı

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, her yıl yaklaşık 15 milyon bebek prematüre doğmaktadır. Bu erken doğumların %5'i 28. gestasyonel haftadan önce, %10'u 28-31⁺⁶. gestasyonel haftalar arasında ve %85'i 32-36⁺⁶. gestasyonel haftalar arasında gerçekleşmektedir (22).

Dünya Sağlık Örgütü, preterm doğumu gebeliğin 37. haftadan önce veya son adet tarihinden itibaren 259 günden daha kısa sürede gerçekleşen doğumlar olarak tanımlamaktadır. Gebelik haftasının azalması, mortalite ve morbiditede

artışın yanı sıra yenidoğan yoğun bakım gereksiniminin ve buna bağlı sağlık maliyetlerinin yükselmesi ile ilişkilidir (22).

2020 yılında dünya genelinde tahmini 13,4 milyon bebek prematüre doğmuştur (23). Türkiye de 2022 yılında prematüre doğum oranı % 12,9'dur (24).

Prematürite, yaşamın ilk ayında görülen ölümlerin en önemli nedeni ve yenidoğan döneminde mortalitenin %75'inden fazlasının nedeni olarak saptanmıştır (17). Beş yaşı altı çocuk ölümlerinin %57'si ilk ay içerisinde olmaktadır ve bu ölümlerin %36'sı prematürite ile ilişkili morbiditeler nedeniyle meydana gelmektedir (25).

2.4. Prematür Etiyolojisi

Prematür doğumun etiyolojisi multifaktöriyeldir; maternal, plasental, uterin ve fetal nedenler birlikte olabileceği gibi çoğu zaman neden belirlenemeyebilir. Saptanabilen nedenler çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 2.4) (25).

Çizelge 2.4. Erken doğumun saptanabilen nedenleri

Anne ile ilgili	- Preeklampsi - Enfeksiyonlar (Grup B streptokoklar, Üriner sistem enfeksiyonları, Koryoamniyonit, Listeria monositogenez) - Kronik hastalıklar (Böbrek hastalıkları, Siyanotik kalp hastalıkları) - Sigara ve/veya madde kullanımı - Prematüre doğum öyküsü - Sık doğum - Anne yaşı (<18, >35) - Düşük sosyoekonomik düzey - Düşük vücut kitle indeksi
Uterus ile ilgili	- Uterusun yapısal anomalileri - Servikal yetmezlik - Prematür serviks dilatasyonu
Plasenta ile ilgili	- Koryoamniyonit - Plasenta previa, Ablasyo plasenta - Plasental yetmezlik

Çizelge 2.4 (Devam). Erken doğumun saptanabilen nedenleri

Fetüs ile ilgili	- Fetal distres - Çoğul gebelik - Kromozom anomalileri - Eritroblastosis fetalis - Non immun hidrops
Diğer nedenler	- Erken membran rüptürü (EMR) - Polihidroamniyoz, Oligohidroamniyoz - Vajinal kanama - İyatrojenik (servikal uygulamalar) - Travma

2.5. Prematür Sorunları

Prematüre bebekler hastane yatışları sırasında sepsis ve santral sinir sistemi enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi önemli morbiditeler yaşamaktadır (26).

Prematüre yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, prematüre retinopatisi, respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, patent duktus arteriyozus (PDA), ısı düzensizlikleri, sarılık, hipoglisemi, sepsis, apne, solunum ve beslenme sorunları gibi prematüre ile ilişkili morbiditeler gözlenmektedir. Mortaliteye neden olabilen komplikasyonlar, term doğanlar ile kıyaslandığında yedi kat daha fazla görülmektedir (27-30).

En sık karşılaşılan sorunlar arasında RDS, BPD, ROP, PDA, NEK, İVK, prematüre anemisi, apne, hipoglisemi, hipotermi, hiperbilirubinemi ve enfeksiyonlar bulunmaktadır (31).

2.5.1 Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres sendromu, prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilen bir hastalıktır. Tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen önemini korumakta olup, hastalığın temelinde akciğer immatüritesine eşlik eden sürfaktan eksikliği bulunmaktadır. Fosfolipid yapıda bir madde olan sürfaktan, yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Sürfaktan eksikliği

durumunda yaygın atelektazi gelişir, ventilasyon-perfüzyon dengesi bozulur ve gaz değişimi ciddi düzeyde etkilenir (32-34). Kanıta dayalı akciğer koruyucu tedavi yaklaşımları; oksijenin dikkatli kullanımı, erken sürfaktan uygulanması, kafein tedavisi ve mümkün olduğunca entübasyon ile mekanik ventilasyondan (MV) kaçınılması noninvaziv solunum desteği (NİSD) verilmesidir (35). Günümüzde RDS tanısı için radyolojik bulgulara (örneğin buzlu cam görüntüsü ve hava bronkogramları) veya kan gazı analizlerine dayanan sınıflandırmalara daha az önem verilmektedir. Sürfaktan tedavisinin, solunum çabasına ve oksijen ihtiyacına göre önleyici şekilde uygulanması yaklaşımı benimsenmiştir. Modern RDS tedavisinin temel amacı, sağkalımı en üst seviyeye çıkarmak ve bronkopulmoner displazi gibi komplikasyonları en aza indirmektir (35).

Profilaktik sürfaktan, antenatal steroid tedavisi uygulanmamış ve 26. gestasyon haftasından küçük prematürelde ya da stabilize etmek amacıyla doğum salonunda entübasyon gerektiren prematürelde önerilmektedir. Erken kurtarıcı sürfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon gereksinimini ve hava kaçağı riskini azaltır (36). RDS bulguları gelişen ve sürfaktan gereksinimi ortaya çıkan bebeklerde, tedavinin mümkün olan en kısa sürede (doğumdan sonra en geç 1–2 saat içinde) uygulanması, akciğer koruması açısından önerilen güncel stratejidir (37). Sürfaktan tedavisi için Oksijen Fraksiyonu (FiO_2) eşik değeri literatürde net olarak tanımlanmamıştır. RDS bulguları olan bebeklerde FiO_2 gereksiniminin $>\%30$ olması RDS şiddetini ve noninvaziv ventilasyon başarısızlığını öngörmede önemli kabul edilse de ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği (TND) FiO_2 gereksiniminin $\geq\%40$ olduğu durumlarda sürfaktan uygulanmasını önermektedir (36, 38).

Preterm doğum beklenen ve 34. gebelik haftasından önce doğum yapması öngörülen annelerde uygulanan tek doz antenatal kortikosteroid tedavisi, sağkalımı artırır; RDS, NEK, İVK insidansını azaltır ve anlamlı maternal ya da kısa vadeli fetal yan etkilerle ilişkilendirilmemiştir (39).

En uygun tedavi-doğum aralığı, ilk dozdan sonraki 24 saat ile yedi gün arasındadır; bu aralığın 7–14 günü aşması durumunda yararlar azalır (40).

2.5.2 Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit, yenidoğanlarda görülen en önemli gastrointestinal acil durumlardan biridir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde %3–15 oranında izlenir ve olguların %90'ından fazlasını 32. gestasyon haftasının altında doğan prematüre bebekler oluşturur (41). Türk Neonatoloji Derneği verilerine göre, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülme sıklığı %9,1'dir (42).

Nekrotizan enterokolit, çeşitli risk faktörleri ve etiyolojik etkenler sonucu gelişen, intestinal mukozanın inflamasyonu ve iskemik nekrozu ile ortaya çıkan, acil nitelikte bir gastrointestinal patolojidir. Literatürde farklı biçimlerde tanımlanmıştır (43). Klasik NEK haricinde transfüzyon ilişkili NEK, hipoksik iskemiye sekonder erken NEK ve NEK dışında bir patoloji olan ancak benzer sorunlara yol açabilen spontan intestinal perforasyon bu tanımlar içinde sayılmaktadır (43, 44).

Nekrotizan enterokolitin temel patolojik bulguları, bağırsak mukozasında belirgin inflamasyon, kanama ve transmural nekrozdur. Diğer bulgular arasında sekonder bakteriyel infiltrasyon ve gaz oluşumu yer alır; daha nadir olarak vasküler trombüs saptanır. Terminal ileum ve kolon en sık tutulan segmentlerdir; ancak ciddi olgularda tüm bağırsaklar etkilenebilir (41).

NEK letarji, apne atakları, ısı düzensizlikleri, perfüzyon bozukluğu gibi özgün olmayan bulgulardan hızla ilerleyen şok, peritonit ve ölümle sonuçlanan ağır bir tabloya kadar farklı klinik seyir gösterebilir. Gastrointestinal sisteme özgü en erken bulgular beslenme intoleransı, kusma ve abdominal distansiyondur. NEK'li bebeklerde kusma çoğunlukla safralıdır. Abdominal distansiyon da erken bulgulardan bir diğeridir, rektal kanama eşlik edebilir. Abdominal hassasiyet, karın cildinde eritem, ele gelen kitle daha ileri gastrointestinal bulgulardır (41).

NEK ilk kez Bell ve arkadaşları (45) tarafından sınıflandırılmış; ardından Walsh ve Kliegman (46), Bell kriterlerini klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına dayalı olarak yeniden düzenlemiştir (Çizelge 2.5).

NEK tedavi ve izlem önerileri TND önerilerine göre tabloda özetlenmiştir (Çizelge 2.6) (47).

Çizelge 2.5. Modifiye Bell kriterleri (46)

Evre		Abdominal Bulgular	Sistemik Bulgular	Radyolojik Bulgular
Şüpheli NEK	IA	Distansiyon, Kusma, Dışkıda gizli kan	Apne, Letarji, Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşikâr kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
Kesin NEK	IIA	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis
	IIB	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet, Abdominal selülit, Palpabl bağırsak ansları	Apne, Letarji, Isı düzensizliği, Orta derecede metabolik asidoz, Trombositopeni	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis, Portal vende gaz, Asit
İleri NEK	IIIA	Distansiyon, Bağırsak seslerinin kaybolması, Abdominal hassasiyet, Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle, Generalize peritonit	Ciddi apne, Hipotansiyon, Miks asidoz, Koagülopati, Nötropeni	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis, Portal vende gaz, Belirgin asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon, Pnömatozis intestinalis, Portal vende gaz, Belirgin asit, Pnömoperitonyum

Çizelge 2.6. NEK tedavisinde destekleyici bakım, antibiyotik tedavisi ve cerrahi yaklaşım (47)

Destekleyici bakım ve incelemeler	Antibiyotik tedavisi	Tedaviye yanıtın izlenmesi ve cerrahi tedavi
• Enteral beslenmenin durdurulması -Evre 1 NEK için 48-72 saat -Evre 2 NEK için 7 gün -Evre 3 NEK için 10-14 gün • Gastrik dekompresyon Enteral beslenme başlayıncaya kadar • Total parenteral beslenme • Sıvı ve elektrolit desteği • Kardiyovasküler ve solunum desteği • Diğer destek tedavileri	• Gram (-) ve anaerobik bakterileri kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler • Ampisilin, gentamisin (veya amikasin) ve metronidazol • Koagülaz Negatif Stafilokok ve Metisilin Dirençli Stafilokokus Auerus veya ampisiline dirençli enterokok pozitif ise ampisilin yerine vankomisin başlanabilir. • Kan veya diğer steril bölgelerden kültürler (+) ise, izole edilmiş organizmalar için gerekirse tedavi daraltılabilir ya da genişletilebilir. • NEK Evre I için, hastalığın seyrine bağlı olarak 48–72 saat sonunda antibiyotiklerin erken kesilmesi ve enteral beslenmenin tekrar başlanması seçilebilir. • NEK evre ≥ 2 için, kültür sonuçları (-) olsa bile, 10–14 gün antibiyotik kürü önerilir.	• Seri fizik muayene ve vital bulgu takibi • Laboratuvar takibi • Batın görüntülemesi (Radyografi ve ultrasonografi)

2.5.3 Patent Duktus Arteriozus

İntrauterin dönemde fizyolojik bir gereklilik olan duktus arteriozus (DA), term bebeklerde genellikle sorunsuz biçimde kapanırken, prematüre bebeklerde DA dokusunun yapısal özellikleri nedeniyle kapanamayabilir; bu durum bir dizi hemodinamik değişikliğe ve prematüre morbiditelerinde artışa yol açar. Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hâlâ açık kalması, patent duktus arteriozus olarak tanımlanır (48). Patent duktus arteriozus sıklığı, gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar. Duktus arteriozus, term bebeklerin çoğunda doğumdan sonraki ilk saatler içinde spontan olarak kapanırken, doğum ağırlığı

1500 gramın altında olan prematüre bebeklerin %50–70’inde açık kalmaya devam eder. Term bebeklerde PDA insidansı 100.000 canlı doğumda 57 iken, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin üçte birinde görülmektedir (49).

Patent duktus arteriozusun klinik bulguları özgül değildir. Belirtiler genellikle RDS’nin iyileşme dönemi başladığında, pulmoner damar direncinin düşmesiyle ortaya çıkar. Üfürüm, apikal vuruda sola doğru yer değiştirme, hiperaktif prekordiyum, solunum desteğinde artış, nabız basıncında genişleme, periferik nabızlarda güçlenme, sol ventrikül yetmezliği bulguları (taşikardi, takipne, akciğerde raller, ilerleyen vakalarda apne ve ağır bradikardi), hepatomegali, sistolik-diastolik hipotansiyon, metabolik asidoz gibi bulgular görülmektedir (48).

Patent Duktus Arteriozus gelişimi açısından erken gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, antenatal steroid uygulanmamış olması, koryoamniyonit, yüksek miktarda intravenöz sıvı verilmesi, sepsis, intrauterin büyüme geriliği, genetik faktörler, ilaç kullanımı, perinatal asfiksi, yüksek rakımda doğum, respiratuar distres sendromu risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (48).

Profilaktik tedavi yüksek risk grubundaki hastalara PDA’ya ilişkin semptomlar gelişmeden, yaşamın ilk 12-24 saati içinde tedavi uygulanmasıdır. İndometazin ve ibuprofen, PDA’yı önlemek için profilaktik olarak kullanılmaktadır. Avantajlarına karşın, hemodinamik olarak anlamlı PDA’sı olmayan çok sayıdaki prematüre bebeğin ilacın yan etkilerine maruz kalması ve uzun dönem nörogelişimsel prognoz ile sekelsiz yaşam oranı üzerinde olumlu etkisinin gösterilememesi nedeniyle önerilmemektedir (48).

Semptomatik PDA tedavisinde farmakolojik ajan olarak ibuprofen ilk tercih olarak değerlendirilmelidir. Özellikle doğumdan sonraki 3–5 günden sonra PDA devam eden bebeklerde yüksek doz ibuprofen kullanımı daha etkili olabilir.

Eğer ibuprofen ile yapılan iki kür tedavi başarısız olursa ya da tedaviye kontrendikasyon varsa, hemodinamik olarak anlamlı PDA’sı olan, belirgin klinik semptomlar ve ekokardiyografide büyük şant volümü ile pulmoner hiperakım bulguları gösteren bebeklerde prosedürel kapatma (örneğin cerrahi ya da kateter temelli girişim) düşünülebilir (50). Ülkemizde de TND ilk tedavi seçeneği olarak ibuprofen önermektedir (48). Ancak kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis, aktif kanama,

trombositopeni ve/veya koagülasyon bozukluğu, NEK, böbrek yetmezliği gibi ibuprofenin kontrendike olduğu durumlarda PDA tedavisinde parasetamol kullanılabilir (48).

2.5.4 Sepsis

Kanıtlanmış sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etken mikroorganizmanın saptandığı klinik durumu ifade eder. Klinik sepsis ise, klinik ve laboratuvar bulguları sepsis ile uyumlu olmasına karşın etkenin saptanamadığı durumu tanımlar. Erken başlangıçlı sepsis, yaşamın ilk 72 saati içinde saptanan sepsistir. Geç başlangıçlı sepsis, yaşamın dördüncü ile otuzuncu günleri arasında gelişen sepsistir. Çok geç başlangıçlı sepsis ise, yaşamın otuzuncu gününden taburculuk tarihine kadar geçen sürede tanı alan sepsistir. Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk 28 günü içinde ortaya çıkan ve neonatal morbidite ile mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer alan sistemik bir enfeksiyondur (51, 52).

Küresel verilere göre, 100.000 canlı doğum başına yaklaşık 2.200 sepsis olgusu bildirilmektedir ve mortalite oranı %11–19 arasında değişmektedir (53).

Amerika Birleşik Devletleri'nde erken başlangıçlı sepsis görülme sıklığı 1.000 canlı doğumda 0,8 olarak bildirilmiştir; gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça bu sıklık artmaktadır. Gebelik haftasına göre sırasıyla 37 hafta ve üzeri, 34–36 hafta, 34 haftanın altı, 29 haftanın altı ve 22–24 hafta gruplarında insidans 1.000 canlı doğumda 0,5-1-6-20 ve 32 olarak rapor edilmiştir. Doğum ağırlığına göre ise 2.500 gramın üzerindeki bebeklerde 1.000 canlı doğumda 0,57 iken 401–1.500 gram arasındaki bebeklerde 10,96 olarak bildirilmektedir (54-56).

Yenidoğan sepsisi, başlangıç zamanına göre iki alt gruba ayrılır. Erken başlangıçlı sepsis doğumdan sonraki ilk 72 saat içinde ortaya çıkar; en sık etkenler Grup B Streptokok ve diğer maternal kaynaklı mikroorganizmalardır. Bulaş, gebelik sırasında ya da doğum esnasında anne ile fetüs arasında dikey (vertikal) geçişle gerçekleşir. Geç başlangıçlı sepsis ise doğumun üçüncü gününden sonra başlayan enfeksiyonları ifade eder; genellikle hastane kökenli veya toplum kaynaklı organizmalarla ilişkilidir. Bazı olgularda, doğum sırasında edinilen organizmaların geç dönemde klinik belirti vermesiyle de gelişebilir (51).

Erken başlangıçlı sepsis, çoğunlukla maternal genitoüriner sistemden fetüse veya yenidoğana patojen geçişi sonucu gelişir. Patojenler vajen, serviks ve uterus boyunca ilerleyerek amniyotik sıvıyı enfekte edebilir. Yenidoğan, intrauterin dönemde ya da doğum sırasında doğum kanalından geçiş esnasında enfekte olabilir (57). Erken başlangıçlı sepsis ile ilişkili tipik bakteriyel patojenler Grup B Streptokok, Escherichia coli, Koagülaz-negatif stafilokoklar, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes' dir. Koryoamniyonit, Grup B Streptokok kolonizasyonu, 37. gebelik haftasından önce doğum, 18 saatten uzun süreli membran rüptürü erken başlangıçlı sepsis gelişme riskini artıran maternal faktörlerdir (57).

Geç başlangıçlı sepsis genellikle doğum sonrası çevresel temaslarla, örneğin sağlık çalışanları veya bakım veren kişiler aracılığıyla bulaşan patojenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Fetal distres, mekonyumla boyalı amniyon sıvısı, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik, erken başlangıçlı sepsis, sık kan alımı, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter ya da sonda takılması gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süreli parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması ve cerrahi girişim gereksinimi geç başlangıçlı sepsis için risk etmenleri arasındadır (58). Koagülaz negatif stafilokok, Stafilokokus Aureus, Candida, Escherichia Coli, Enterokoklar, Klebsiella, Pseudomonas en sık etkenlerdir (59).

Yenidoğan sepsisinin klinik bulguları çizelgede özetlenmiştir (Çizelge 2.7) (60).

Çizelge 2.7. Yenidoğan bebeklerde enfeksiyonun başlangıç belirtileri ve semptomları

Sistem	Semptomlar
Genel	Ateş, ısı dengesizliği, iyi görünmeme, beslenme güçlüğü veya ödem
Gastrointestinal sistem	Abdominal distansiyon, kusma, ishal, hepatomegali
Solunum sistemi	Apne, dispne, takipne, çekilmeler, burun kanadı solunumu, inleme veya siyanoz
Üriner sistem	Oligüri
Kardiyovasküler sistem	Solukluk, kutis marmoratus, soğuk ve nemli deri, taşikardi, hipotansiyon veya bradikardi
Santral sinir sistemi	Huzursuzluk, letarji, tremor, nöbet, hiporefleksi, hipotonisite, anormal moro refleksi, düzensiz solunum, tiz sesli ağlama
Hematolojik sistem	Sarıklık, splenomegali, solukluk, peteşi, purpura veya kanama

Sepsis tanısında altın standart, kan kültüründe etken mikroorganizmanın üretilmesidir. Birkaç saat içinde tanı koydurabilecek, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle, birden fazla testin birlikte kullanılması tanı sürecine katkı sağlar (61).

Erken başlangıçlı sepsiste ampirik tedavide ampisilin veya penisilin G ile gentamisin önerilir. Klinik sepsis için tedavi süresi 7–10 gün, kanıtlanmış sepsis için on gündür. Toplum kökenli geç başlangıçlı sepsiste, ampisilin ve gentamisin ya da ampisilin ve sefotaksim ile 7–10 gün tedavi uygundur. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinde vankomisin ve gentamisin (veya amikasin) verilmelidir. Gram negatif etken olasılığı ya da fulminan seyir söz konusuysa vankomisin ve üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim) tercih edilmelidir. Tedavi süresi 10–14 gündür (59).

2.5.5 İntraventriküler Kanama

Germinal matriks kanaması (GMK) ve intraventriküler kanama, özellikle pretermelerde görülen beyin hasarının önemli nedenlerinden biridir; yenidoğan bakımındaki gelişmelere karşın mortaliteyi ve nörolojik gelişimi olumsuz etkilemeye devam etmektedir. GMK-İVK sıklığı matürite azaldıkça artar. 32. gestasyonel haftanın altında ve 1500 gramın altında doğan preterm bebeklerde daha yaygındır. Güncel literatürde insidansın %20–25 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (62). Yirmi altıncı gebelik haftasından önce doğan çok küçük preterm bebeklerin yaklaşık %45'i GMK-İVK'dan etkilenmektedir (63, 64). Son yıllarda yenidoğan bakımındaki iyileşmelerle birlikte ileri evre İVK sıklığı azalmış olup, 32. gebelik haftasının altındaki pretermelerde %5–10 arasında bildirilmektedir (65-67).

Germinal matriks–intraventriküler kanama, yenidoğanlarda en sık görülen intrakraniyal kanama olup prematüre bebekler için karakteristiktir. 1500 gram altındaki prematüre bebeklerin yaklaşık %25'ini etkiler ve nörogelişimsel engellilik riskini artırır. Patogeneizde, olgunlaşmamış germinal serebral bölgenin yıkımına bağlı progenitör hücre kaybı, basınç ve oksidatif stres aracılığıyla beyaz cevher hasarının hızlanması ve doğrudan parankimal hasar yer alır; bu süreçler sonraki beyin gelişimini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca hidrocefali, İVK'yı

karmaşıklıştırarak nörogelişimsel engellilik riskini daha da artırabilir. Bu kanama, preterm bebeklerde destek dokusunun olgunlaşmamış ve zayıf olması nedeniyle çoğunlukla germinal matriksteki küçük damarların yırtılmasından kaynaklanır (62).

GMK-İVK'nın sınıflandırması, kanamanın yayılımına (GM içinde sınırlı olup olmamasına ya da komşu ventriküler sisteme uzanıp uzanmamasına), beyaz maddenin tutulumuna (intraparankimal olup olmamasına) ve/veya ventriküllerde dilatasyon olup olmamasına göre yapılır (67). İVK'nın şiddeti, kanamanın ventriküler sistem ve parankim içine yayılım derecesine göre kraniyal ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Volpe sınıflaması tabloda gösterilmiştir (62).

Çizelge 2.8. Volpe'ye göre GMK-İVK sınıflaması ve kraniyal ultrasonografi bulguları (62)

Evre	Parasagittal kraniyal ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Germinal matriks kanaması Bu kanama ventrikül içine taşabilir ancak ventrikül hacminin <%10'unu doldurur
Evre II	Ventrikül hacminin %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama Posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

2.5.6 Prematüre Retinopatisi

Ülkemizde yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı daha düşük prematüre bebeklerin sağkalımının artması, görme sorunlarına ve körlüğe yol açabilen prematüre retinopatisinin daha sık görülmesine neden olmaktadır (68).

Türk Neonatoloji Derneği'nin çok merkezli TR-ROP çalışmasında, çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %11 olarak bildirilmiştir. Gebelik yaşı 33–35 hafta olan bebeklerde ROP sıklığı %6,1; ileri evre ROP ise binde 6 olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı 1500–2000 gram olan bebeklerde ROP sıklığı %10,3 bulunmuş ve bu grupta 19 bebekte ciddi ROP rapor edilmiştir (69).

Prematüre retinopatisinin patogenezinde birçok etiyolojik etken ileri sürülmüş olsa da en iyi bilinen risk faktörleri düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik yaşıdır. Özellikle 1000 gramın altında ve 28. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde retinopati sıklığının belirgin biçimde arttığı bilinmektedir.

Gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olması, oksijen tedavisinin süresi ve konsantrasyonu, hemodinamik anlamlı kardiyorespiratuar problemler, patent duktus arteriozus, respiratuar distres sendromu, hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, kan gazında ani dalgalanmalar, asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz, mekanik ventilatör tedavisi, bronkopulmoner displazi, sepsis/menenjit ve sistemik mantar enfeksiyonları, intrakraniyal kanama, kan transfüzyon sayısı ve kan değişimi, hiperglisemi/insülin kullanımı, prematüre anemisinin tedavisinde erken eritropoetin kullanımı, postnatal tartı alımının yavaş olması ve çoğul gebelik ROP için bildirilen risk faktörleridir (69-71).

ROP evrelemesi çizelgede gösterilmiştir (Çizelge 2.9)

Çizelge 2.9. Prematür retinopatisi evrelemesi (72)

Evre	Tanım
Evre 1	Vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattı
Evre 2	Sırt (ridge), yüzeyden hafif kabarık (neovasküler proliferasyon)
Evre 3	Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması
Evre 4A	Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu yok)
Evre 4B	Parsiyel retinal ayrılma (makula tutulumu var)
Evre 5	Total retina dekolmanı
Evre 5A	Arka kutbun oftalmoskopik olarak görülebildiği total Traksiyonel Retina Dekolmanı (TRD)
Evre 5B	Retinanın tamamen lens arkasında toplandığı, lökokori şeklinde görülen ve sıklıkla kapalı huni retina dekolmanının eşlik ettiği total TRD
Evre 5C	Ön kamaranın daralıp irido-korneo-lentiküler sineşilerin olduğu ve zamanla korneal opasifikasyona giden lökokorik TRD

Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması, plus veya artı hastalık olarak tanımlanmaktadır. Artı hastalık varlığı, ROP'un şiddetinin bir göstergesidir ve vitreusta bulanıklık, iris damarlarında genişleme, pupil reaksiyonlarında azalma ile birlikte olabilir. Optik sinir başı etrafında en az iki kadrandaki damarlarda dilatasyon ve tortuosite artışı, artı hastalık olarak değerlendirilir. Artı hastalığı tanımlamak için yetersiz düzeyde

dilate ve kıvrılmış damar yapısı olması durumu, preplus hastalık olarak adlandırılır (68).

Ülkemizde, Türk Neonatoloji Derneği'nin güncel önerilerine göre gebelik yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1700 gram olan tüm bebeklerin prematüre retinopatisi açısından taranması önerilmektedir. Ayrıca, gebelik yaşı ≥ 34 hafta ya da doğum ağırlığı >1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış olanlar veya izleyen klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli değerlendirdiği preterm bebeklerin taranması uygundur (68).

2.5.7 Prematüre Anemisi-Transfüzyon

Yenidoğanın doğumda ortalama hemoglobin (Hb) konsantrasyonu 16,5 gr/dL (desilitre) iken, ilk 24 saat içinde 18,4 gr/dL'ye yükselir; izleyen üç aylık dönemde fizyolojik olarak 11,5 gr/dL'ye düşer. Sağlıklı term bebeklerde bu fizyolojik anemi genellikle benign ve asemptomatik seyreder, çoğu zaman tedavi gerektirmez. Ancak prematüre bebeklerde bu fizyolojik değişiklikler daha erken dönemde ve çok daha belirgin olarak ortaya çıkar. Artmış flebotomi kayıpları, düşük eritropoetin düzeyleri, kısa eritrosit ömrü, artmış eritrosit yıkımı, kısıtlı eritropoez kapasitesi, fizyolojik stresi tolere edememe, mikro besin (demir, çinko, folat) eksiklikleri, enflamasyon ve enfeksiyon gibi nedenlerle Hb değeri, postnatal 4-6. haftada 7-8 gr/dL'ye düşmektedir (73-75).

Ayrıca, kronik akciğer hastalığı, geç sepsis ve prematüre osteopenisi gibi pek çok morbidite, prematüre anemisinin şiddetini artırmaktadır (75). Bu nedenler dolayısıyla düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %40'ına, 30. haftanın altındaki bebeklerin %56'sına ve doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %90'ına, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında en az bir kez eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmaktadır (73, 76).

Yenidoğanların normal Hb değerleri tabloda gösterilmiştir (Çizelge 2.10).

Çizelge 2.10. Yenidoğanlar için normal hemoglobin değerleri (77)

Yaş	Prematüre (1.0-1.5 kilogram (kg))	Prematüre (1.5-2.0 kg)	Term
2. hafta	16.3 (11.7)	14.8 (11.8)	16.5 (12.5)
1. ay	10.9 (8.7)	11.5 (8.2)	14.0 (10.0)
2. ay	8.8 (7.1)	9.4 (8.0)	11.5 (9.0)
3. ay	9.8 (8.9)	10.2 (9.3)	11.5 (9.5)

Yenidoğanlarda eritrosit süspansiyonu transfüzyonunun en sık nedenleri, flebotomi ya da akut/kronik kanamalara bağlı kan kaybı, hemoliz ve prematüre anemisidir. Pratikte, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu çoğunlukla yetersiz doku oksijenizasyonu ile ilişkili semptomatik aneminin tedavisi için uygulanmakta olup, hangi bebekte hangi Hb düzeyinde transfüzyon yapılacağına ilişkin net ve kesin veriler bulunmamaktadır (78).

Büyüme ve kilo alımının yavaşlaması, letarji, oksijen gereksinimi ya da apne sıklığının artması gibi klinik bulgular, transfüzyon kararında yol göstericidir (79). Transfüzyonun temel amacı doku oksijenizasyonunun iyileştirilmesi ve fizyolojik süreçlerin desteklenmesidir. Bu nedenle, doku oksijenizasyonunun normal olarak sürdürülebildiği en düşük Hb düzeyi kritik ya da eşik Hb değeri olarak tanımlanır ve çoğunlukla bu düzey ile eşlik eden klinik bulgular temel alınarak transfüzyon kararı verilir. Türk Neonatoloji Derneği'nin belirlediği eşik değerler tabloda gösterilmiştir (80).

Çizelge 2.11. TND prematüre bebekler için eşik Hb değerleri (80)

Postnatal yaş	Solunum desteği var Eşik Hb (gr/dL)	Solunum desteği yok Eşik Hb (gr/dL)
İlk 1 hafta	11.5	10
1-2 hafta	10.5	9
2-3 hafta	9.5	8
≥4 hafta	8.5	7

Hb değeri eşik değerde ise 24 saatten uzun süren taşikardi veya takipne olması, son 48 saatte oksijen gereksiniminin iki katına çıkması, laktat yüksekliği

veya akut metabolik asidoz saptanması, kilo alımının yetersiz olması ve 72 saatte major cerrahi yapılacaksa transfüzyon yapılır (80).

2.6. Bronkopulmoner Displazi

2.6.1 BPD Tanımı-İnsidansı

Bronkopulmoner displazi, ilk kez 50 yıl önce Northway ve arkadaşları (81) tarafından; o dönemde çoğunlukla respiratuar distres sendromu nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği alan, görece büyük prematüre bebeklerin fibrozisle karakterize kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır.

BPD'nin ilk tanımlandığı yıllardan sonra, sürfaktan tedavisi, daha nazik ve invazif olmayan solunum destek yöntemleri olarak sıralanabilecek çeşitli klinik uygulamaların gündeme gelmesi ile çok düşük gebelik haftasında doğan prematür bebekler yaşamaya başlamış ve bunlarda görülen kronik solunum yetmezliği “Yeni BPD” olarak tanımlanmıştır (82).

Northway tarafından ilk tanımlanan BPD, hiyalin membran hastalığı ve pulmoner fibrozis ile karakterize edilmekteydi ve bu tablo nispeten ileri gestasyon haftada (ortalama 34 hafta) doğmuş bebeklerde görülmekteydi (81). Bu bebeklerde yüksek oksijen konsantrasyonlarıyla birlikte konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanması, sürfaktan öncesi dönemde gözlenen “eski tip BPD” fenotipine yol açmıştır. 1990'lı yıllardan bu yana antenatal kortikosteroidlerin uygulanması, postnatal sürfaktan tedavisi, daha nazik mekanik ventilasyon stratejileri ve non-invazif solunum desteklerinin kullanımı gibi tıbbi gelişmeler, prematüre bebekler için bakım standartlarını değiştirmiş ve çok daha düşük gestasyon yaşlarında sağkalımın mümkün hâle gelmesini sağlamıştır. Bunun sonucunda gelişen “yeni tip BPD”, alveoler basitleşme ve pulmoner vasküler hipoplazi ile karakterize yaygın bir gelişimsel duraksama paternini yansıtmaktadır (83, 84). Ancak, dünya genelinde <28 haftalık gestasyon yaşında doğan bebekler arasında %10–89 arasında bildirilen BPD insidansı, çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin artan sağkalımına bağlı olarak görece sabit kalmıştır (63, 85).

2.6.2 BPD Sınıflaması

Türk Neonatoloji Derneği daha duyarlı ve geçerli bir klinik tanımlama kabul görene dek, Jobe AH. ve Bancalari E.’nin (82) 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, “NIH”) Çalıştayı’nda sundukları ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının ülkemizde de kullanılmasını önermektedir (86).

Bu tanıma göre BPD, çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı küçük prematüre bebeklerde; ilk günlerdeki klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun ve RDS ya da diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği varlığından bağımsız olarak doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan prematüreler için PM 36. haftada, gebelik yaşı ≥ 32 hafta olan prematüreler için postnatal 28. günde; ya da daha erken gerçekleşmişse taburculuk zamanında tablodaki gibi tanımlanır (Çizelge 2.12) (86).

Çizelge 2.12. Bronkopulmoner displazi sınıflaması

Değerlendirme Zamanı	Gebelik Yaşı <32 hafta PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Gebelik Yaşı ≥ 32 hafta >28. gün- <56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥ 21 O ₂ gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥ 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 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) / nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥ 30 O ₂ gereksinimi veya PBV/nCPAP gereksinimi

2.6.3 BPD Risk Faktörleri

BPD için en güçlü risk faktörleri prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır (87-90). Gestasyonun 22–24. haftalarında doğan bebeklerin yaklaşık %80’ine BPD tanısı konulurken (91), 28. haftada doğanlarda bu oran yalnızca %20’dir. BPD tanısı alan bebeklerin %95’i çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir (92). Diğer

perinatal risk faktörleri arasında intrauterin büyüme geriliği (93), erkek cinsiyet (90, 93) ve koryoamniyonit (94), ırk veya etnik köken (88, 90, 93) ile maternal sigara kullanımı (95, 96) yer almaktadır. İkiz çalışmalarıyla gösterildiği üzere, genetik faktörler de BPD gelişimine katkıda bulunabilir (97, 98).

Küçük prematüre bebeklerin akciğerleri yapısal ve işlevsel açıdan immatürdür. Akciğerler sürfaktandan yoksun olması, sıvı ile dolu bulunması ve sağlam bir göğüs duvarıyla yeterince korunmaması nedeniyle hasara yatkındır. Bu durum, alveoler gelişimin bozulması ve hasar görmesi riskini artırır. Doğum salonunda spontan solunumu olan küçük prematürelerde, düşük oksijen konsantrasyonu (yüzde 21–30) ve ölçülebilir pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) (5–8 cmH₂O) ile erken nazal CPAP uygulanması önerilir (99, 100). Bu yaklaşımla fizyolojik fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijenasyon sağlanmaya çalışılırken, barotravma, volütravma, atelettotravma ve sürfaktan inaktivasyonunun en aza indirilmesi mümkün olabilir (86).

2.6.4 BPD Patofizyolojisi

İnflamatuvar hasar, oksidatif stres, immün dengesizlik ve diğer mekanizmalar BPD'nin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynamaktadır. Süreğen inflamatuvar yanıtın; immatür olan akciğerin hasarı ve akciğer dokusu ile pulmoner damarların anormal gelişimi ile sonuçlanması BPD'nin temel patogeneze mekanizmalarından biridir (7-9).

BPD'nin klasik tanımı, ciddi solunum sıkıntısı ile başvuran prematüre bebeklerde ventilatöre bağlı barotravma ve oksijen toksisitesinin neden olduğu “pulmoner hasar” ve inflamasyona bağlı olarak gelişen fibrotik, skarlı ve hiperinflasyon gösteren akciğerlerin radyolojik bulgularına dayanıyordu (81, 101). Ancak perinatal bakımda yaşanan gelişmelerle birlikte BPD'nin patofizyolojisi de evrim geçirmiştir. Ventilatör bağımlı preterm bebeklerin küçük bir kısmı hâlâ ağır BPD tablosu ile başvursa da aşırı prematüre bebeklerin büyük çoğunluğu neonatal dönemde daha hafif klinik belirtilerle seyreden “yeni” BPD formunu göstermektedir. Bu “yeni” BPD, normal akciğer gelişiminin geç kanaliküler ve erken sakküler evresinin kesintiye uğramasıyla oluşur (82, 102-104) ve esasen bir

“büyüme duraksaması” olarak nitelendirilir. Bu durum aşağıdaki özelliklerle karakterizedir:

- “Alveoler basitleşme”: Alveoler ve vasküler gelişim için kritik öneme sahip hücrelerin apoptozuna ve ekstraselüler matriksin geniş çaplı yeniden şekillenmesine bağlı olarak septasyonun azalması ve alveoler hipoplazi meydana gelir. Bunun sonucunda gaz değişimi için kullanılabilir alveoler yüzey alanı azalır.
- “Pulmoner vasküler disanjyogenez”: Alveoller ile pulmoner arterioller arasında yer alan düz kas tabakasının kalınlaşması, pulmoner vasküler dirençte artışa ve pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açar; bu da morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur.
- Perinatal dönemde konjenital veya nozokomiyal enfeksiyon, mekanik ventilasyon veya oksijen toksisitesine bağlı pro-inflamatuar uyarılara maruz kalma patofizyolojiye katkıda bulunur (8).

Niedermaier ve Hilgendorff (104), pulmoner inflammatuar yanıtın (nötrofillerin infiltrasyonu ve makrofajların mobilizasyonu) sitokin düzeylerinde artışa (örneğin İnterlökin-8, İnterlökin-1 β , İnterlökin-6 ve Tümör Nekrozis Faktör-alfa) neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu pro-inflamatuar hücrelerin ve sitokinlerin varlığı ile anti-inflamatuar faktörlerle olan dengesizlik, hücre apoptozu ve doku hasarına yol açmakta; bunun yanı sıra dönüştürücü büyüme faktörü- β 1 ve nükleer faktör-kB gibi merkezi sinyal yollarında bozulmalara neden olmaktadır. Bu temel sinyal yollarındaki bozulmalar hem hava yolu hem de vasküler dokunun anormal gelişimi ile ilişkilidir.

2.6.5 BPD’de Doğum Sonrası Dönemde Solunum Desteği

İnvazif Olmayan Solunum Desteği

Doğum sonrası uygulanan solunum desteği sırasında gelişen akciğer hasarı, BPD gelişiminde en önemli rollerden birine sahiptir. Bu nedenle, mümkün olan en az solunum desteği ile gaz alışverişinin sağlanması, BPD’nin önlenmesinde temel stratejidir. Bu da en iyi invaziv olmayan solunum desteği ile gerçekleştirilir. Prematüre bebeklerde ilk günlerdeki solunum yetmezliğinde primer solunum

desteği olarak nCPAP ve non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) kullanılabilir (86).

Büyük randomize kontrollü çalışmalar ile bunlara ait sistematik derleme/meta-analizlerin bulguları, prematüre bebeklerde akciğer hasarını en aza indirmek ve BPD olasılığını azaltmak amacıyla nCPAP'ın rutin kullanımını desteklemektedir (99, 105-108). Tek başına nCPAP, sürfaktan verilsin ya da verilmesin entübasyonla uygulanan mekanik ventilasyon desteğine kıyasla, BPD ve BPD/mortalite sıklığını belirgin biçimde azaltmakta; ayrıca MV ve sürfaktan gereksinimini de düşürmektedir (99). 2023 yılına ait Cochrane metaanalizinde ise NIPPV'nin nCPAP'a kıyasla BPD geliştirme riskini hafifçe azaltabileceği gösterilmiştir, RDS'li prematüre bebeklerde entübasyon ve MV gereksinimini daha etkin azalttığı bildirilmiştir (109).

İnvazif Solunum Desteği (Entübe Mekanik Ventilasyon)

Prematüre bebeklerde BPD'nin önlenbilmesi için temel solunum desteği yaklaşımı, mümkünse entübasyondan kaçınılması ve mekanik ventilatöre bağlanmamasıdır. Bununla birlikte, bazı bebeklerde invazif olmayan solunum desteğine karşın spontan solunum çabası yetersiz kaldığından entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir. Konvansiyonel ventilasyon sırasında immatür alveollerin ya yetersiz hacimde kalması ya da aşırı gerilmesi akciğer hasarına yol açabildiği için, son yıllarda “tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon” daha yaygın biçimde tercih edilmeye başlanmıştır (86).

2017 yılında yayınlanan Cochrane metaanalizi tidal hacim hedefli modların, basınç kontrollü ventilasyon modlarına göre BPD/mortalite, pnömotoraks, hipokarbi, İVK sıklığı ve mekanik ventilasyon süresini azalttığını bildirmiştir (110).

Mekanik ventilasyon sırasında parsiyel karbondioksit düzeyi 45–60 mmHg aralığında tutulmalı, hem hipokapniden hem de hiperkapniden kaçınılmalıdır. Mekanik ventilasyon süresinin BPD ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Entübe prematüre bebeklerde en kısa sürede ekstübasyon denenmeli ve ventilatörden ayırma protokolleri uygulanarak mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması amaçlanmalıdır (86).

2.6.6 Pulmoner Hipertansiyon

Bronkopulmoner displazisi olan çocuklarda pulmoner hipertansiyon (PH) varlığı, kötü prognozun önemli bir nedenidir (111). Prematürelerde akciğerler alveoler evreye ulaşmamış veya alveoler gelişimini tamamlanmamıştır. Bu bebeklerde sıklıkla basitleşmiş alveoler yapı, anormal pulmoner mikrovasküler gelişim, azalmış akciğer kompliyansı ve artmış pulmoner vasküler direnç görülür. Bu da sekonder pulmoner hipertansiyon gelişimine yol açar (112).

Uluslararası verilere göre prematüre bebeklerde BPD-PH insidansı %14–25 arasında değişmektedir (113-116). BPD-PH genellikle ağır seyirlidir ve orta-ağır BPD'si olan çocuklarda başlıca ölüm nedenidir (117). Yenidoğan dönemine özgü anatomik ve fizyolojik özellikler sebebiyle pulmoner hipertansiyonun tanı ve tedavi seçenekleri hâlen tartışmalıdır.

Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerine göre prematüre bebekte; yaşamın ilk haftasında gerekli tüm tıbbi tedaviye rağmen persistan fetal dolaşımı düşündüren ağır hipoksemik solunum yetmezliği varsa, yaşamın yedinci gününde hala mekanik ventilasyon gereksinimi devam ediyorsa, yatışın herhangi bir döneminde, özellikle yineleyen hipoksik ataklar nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi oluyorsa, PM 36. haftada ekokardiyografik değerlendirme yapılması önerilir.

Pulmoner hipertansiyon tanısı almış BPD'li hastalarda oksijen satürasyonu %92-95 aralığında tutulmalıdır. Akut PH ataklarında inhale nitrik oksit (iNO) uygulanmalı, stabilizasyon sonrasında kesilmelidir. İn hale nitrik oksit kesilirken sildenafil başlanması iNO kesilmesini kolaylaştırır. Tedavi seçenekleri olarak Sildenafil, Bosentan, İloprost, Epoprostenol, Treprostinil, Milrinon önerilmektedir (86).

2.6.7 BPD'de İlaç Tedavileri

Metilksantinler (Kafein)

Metilksantinler prematüre apnesinin tedavisinde kanıta dayalı olarak kullanılır (118). Kafeinin bu endikasyonla başlandığı prematüre bebeklerde, BPD ve tedavi gerektiren PDA sıklığının azaldığı ve 18. ayda nörogelişimsel açıdan

engelsiz sağkalımın arttığı saptanmıştır. Aynı hasta grubunun beş yaşına kadar olan izlemlerinde kafeinin bu olumlu etkisinin ortadan kalktığı gösterilmesine rağmen, küçük prematüre bebeklerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır (119). Prematüre bebeklerde kafein sitrat tedavisinin BPD sıklığını azalttığına dair bir meta-analiz bulunmamaktadır. Kafein sitrat BPD'nin önlenmesinde etkili görünse de etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Doğum ağırlığı <1250 gram, gebelik yaşı <28 hafta olan ve BPD riski taşıyan prematüre bebeklerde, doğumdan sonraki ilk günde başlanarak PM 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilir (86).

Postnatal Steroid Tedavisi

Kortikosteroidler, BPD adayı ya da BPD tanılı hastalarda en sık kullanılan ve en çok çalışılan ilaçlar olmakla birlikte, hâlâ standart bir kullanım rehberi bulunmamaktadır. Bu ilaçlar, uzun dönemde iyi bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkilerine karşın, akciğer hasarı nedeniyle mekanik ventilatörden ayrılmayan prematüre bebeklerin ekstübe olabilmesi için bilinen en etkili ilaçlardır (86).

Erken (ilk 7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi

Erken sistemik deksametazon tedavisi ekstübasyonu kolaylaştırmakta, mekanik ventilasyon süresini kısaltmakta ve BPD'yi azaltmaktadır. Kısa dönemde başlıca gastrointestinal perforasyon ve uzun dönemde başlıca serebral palsy gibi olumsuz yan etkiler nedeniyle kullanımı önerilmez (120).

Geç (>7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi

Geç sistemik kortikosteroid tedavisine ilişkin randomize kontrollü çalışmaların hemen hepsinde deksametazon kullanılmıştır. Geç sistemik hidrokortizon tedavisinin değerlendirildiği büyük, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmada geç dönem deksametazon uygulamasına ilişkin olumlu bulguların aksine geç dönem hidrokortizonun postmenstrüel 36. haftada ölüm veya BPD riskini azaltmada muhtemelen etkili olmadığını gösterilmiştir (121).

Aynı çalışmada geç dönemde sistemik deksametazon tedavisinin, postmenstrüel 36. haftada BPD'ye bağlı ölüm veya yalnızca BPD insidansında belirgin bir azalma sağlayabileceği (düşük düzeyde kanıt) gösterilmiştir. Mevcut

kanıtlar, geç dönemde sistemik kortikosteroid uygulanmasının postmenstrüel 36. haftadaki ölüm oranı veya uzun dönem nörolojik sonuçlar (serebral palsi, körlük ve sağırılık gibi) üzerinde fark yaratmadığını göstermektedir. Ancak, bu kanıtın düşük kesinliği, uzun dönem takip verisi olan bebek sayısının sınırlı olması ve deksametazonun beyin gelişimi üzerinde potansiyel doğrudan toksik etkisine ilişkin endişeler nedeniyle çalışmada kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu çalışmaya göre, fayda-zarar dengesi yalnızca BPD riski yüksek olan bebekler için olumlu görünmektedir. Sonuç olarak, geç dönem deksametazon uygulaması, BPD açısından yüksek risk taşıyan bebeklerde önleyici bir girişim olarak değerlendirilmelidir (121).

Türk Neonatoloji Derneği'nin BPD rehberinde referans alınan çalışmaya göre geç sistemik deksametazon kullanımı postmenstrüel 36. haftada BPD, BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavi gereksinimini azaltırken, hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olmaktadır. Serebral palsi riskinde anlamlı artış görülmemiştir (122). Uzun dönem nörogelişimsel yan etkileri erken tedavideki gibi olumsuz değildir (123).

Kullanılacak kümülatif doza, kullanım süresine ve yedinci günden sonra kullanıma ne zaman başlanılacağına karar verdirecek nitelikte çalışma henüz yoktur (124).

Türk Neonatoloji Derneği, geç sistemik deksametazon tedavisinin; akut ciddi yan etkiler göz önünde bulundurularak, en az iki haftadır $>40\%$ FiO₂ ile ventilatöre bağımlı durumda olan, geç neonatal sepsis, PDA ve İVK, anemi gibi durumların ekarte edildiği, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve “ağır” BPD adayı prematüre bebekleri ekstübe etmek amacıyla mümkün olan en düşük kümülatif doz ve sürede uygulanmasını önermektedir. Tedavi başlangıcından itibaren 72. saatte hasta hâlâ ekstübe edilememişse deksametazonun kesilmesi önerilir (86).

İnhale Kortikosteroid Tedavisi

İnhale kortikosteroidlerin uzun dönem güvenilirliği konusunda yeterli kanıt bulunmamakla birlikte, erken inhale budesonidin (yaşamın ilk 14 günü), gebelik yaşı 28 haftanın altında olan prematüre bebeklerde BPD'yi azaltmak amacıyla

kullanımı önerilebilir. Geç inhale kortikosteroidlerin ise BPD ve BPD ilişkili mortalite sıklığı üzerinde etkisi saptanmadığından kullanımı önerilmez (86).

Vitamin A Tedavisi

Vitamin A; normal akciğer büyümesi, onarımı ve solunum yolu epitel bütünlüğünün sağlanması için gereklidir. Aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Prematüre bebeklerde vitamin A depoları ve vitamin A taşıyıcı proteini “retinol-binding protein” düzeyleri düşüktür ve bu durum BPD gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur. Birçok randomize kontrollü çalışmada prematüre bebeklerde rutin dozların üzerinde vitamin A verilmesinin BPD, diğer morbiditeler ve mortalite riski üzerindeki etkileri incelenmiştir. Son Cochrane meta-analizinde, erken ya da geç yan etkilere yol açmadan BPD’yi az da olsa azaltabildiği gösterilmiştir (125). Vitamin A’nın doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerde; doğumdan itibaren dört hafta boyunca, haftada üç gün, 5000 ünite, intramusküler uygulanması önerilir (86).

İnhale Nitrik Oksit

BPD ile ilişkili pulmoner hipertansiyon tedavisi dışında, BPD’yi önlemek için iNO kullanımı önerilmez (86).

Makrolid Antibiyotikler

Solunum yolunda “üreaplazma” varlığının mikrobiyolojik yöntemlerle gösterildiği BPD adayı prematüre bebeklerde makrolid antibiyotik (azitromisin) kullanımı önerilmektedir (86).

Sıvı Kısıtlaması ve Diüretikler

2024 yılında yayınlanan bir makalede 13 çalışma incelenmiş, her çalışmada dinamik pulmoner kompiyans ve pulmoner direnç ölçümleri yapılmış olup, bu ölçümler derlemede karşılaştırma aracı olarak kullanılmıştır (126).

Kao ve ark. (127) ile Rastogi ve ark. (128), intravenöz yolla verilen furosemidin (1 miligram (mg)/kg/gün) kısa dönem etkilerini incelemiş ve her iki çalışmada da dinamik akciğer kompiyansında artış ve havayolu direncinde azalma saptanmıştır.

Rush ve ark. (129), BPD'li prematüre bebeklerde sekiz günlük furosemid tedavisi ile dinamik akciğer kompliyansında artış, pulmoner dirençte ise azalma bildirmiştir.

Spironolakton + Klorotiyazid

Aynı makalede incelenen üç çalışmada plaseboya karşı iki farklı doz oranı değerlendirilmiştir. 20 mg/kg klorotiyazid + 1,5 mg/kg spironolakton verilen iki çift kör çapraz geçişli çalışmada (4 hafta sonunda (130) ve 1 saat sonunda (131)) dinamik akciğer kompliyansında sırasıyla %33 ve %54 $\pm$ 13 artış, pulmoner dirençte %48 ve %36 $\pm$ 13 azalma bildirilmiştir. 40 mg/kg klorotiyazid + 4 mg/kg spironolakton verilmesi sonucunda ise 4 hafta sonunda kompliyansa %46 artış, dirençte %31 azalma görülmüştür (132).

Spironolakton + Hidroklorotiyazid

Bir çalışmada spironolakton ve hidroklorotiyazid aynı dozda (3 mg/kg/gün) verilmiştir. Sekiz günde pulmoner dirençte azalma görülmemiş, kompliyansa sadece %4,8 $\pm$ 4 artış görülmüştür (133).

2 mg/kg hidroklorotiyazid + 1,5 mg/kg spironolaktonun günde 2 kez verildiği çalışmada kompliyansa anlamlı artış görülmüş olup (%61 $\pm$ 18 vs. %45 $\pm$ 13 kontrol), pulmoner dirençte değişiklik görülmemiştir (134).

Diüretik kullanımı, kullanılan ilaca, BPD'nin şiddetine ve kısa/uzun dönem kullanım amacına göre değişmektedir. Bazı çalışmalarda belirgin pulmoner iyileşme görülmemiştir. Spironolakton + hidroklorotiyazid kombinasyonunun uzun dönem etkileri üzerine çalışmalar çelişkilidir.

Bronkopulmoner displazinin tedavisinde diüretiklerin etkinliği belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, özellikle diüretiklerin güvenlik ve etkinliğini değerlendiren ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (126).

TND yaygın olarak kullanılan diüretikler, bronkodilatörler ve anti-reflü ilaçların semptomatik hastalardaki endikasyonları dışında, BPD adayı prematüre bebeklerde BPD'yi önlemek için rutin kullanımı önerilmez (86).

Gelecek için Umut Veren Tedaviler

İnositol

İnositol fetal ve neonatal yaşam için kritik görevi olan bir fosfolipittir. Sürfaktan sentez ve sekresyonunu artırarak pulmoner fonksiyonları iyileştirir. Tip II pnömositlerde bir sürfaktan fosfolipiti olan fosfatidilinositol üretiminin hücre dışı inositol konsantrasyonuna bağlı olduğu ve inositol desteğinin sürfaktan olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir (135). 2019 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde, iki randomize kontrollü klinik çalışmaya atıf yapılarak, inositol desteği; bebek ölümleri, ROP evre 3 veya üzeri, İVK evre 3 , BPD, NEK veya sepsis oranlarında anlamlı bir azalma sağlamamaktadır (136).

Clara Hücre Proteini (rHCC10)

Clara hücre proteini, solunum yolu kirpiksiz epitel tarafından salgılanan, immünomodülatuar ve antienflamatuvar özelliklere sahip bir protein molekülüdür. Çok sayıda hayvan çalışması ve küçük bir pilot çalışma ile olumlu etkisi gösterilmiştir (137). Etkinlik ve güvenliliği için büyük bir randomize kontrollü klinik çalışma devam etmektedir.

Kök Hücre Tedavisi

BPD'nin önlenmesine yönelik mezenşimal kök hücre uygulamalarına ilişkin, on yılı aşkın süredir yürütülen prelinik çalışmaların sonuçları oldukça olumludur (138). Yayınlanmış sonuçları olumlu olan Faz 1 klinik bir çalışma (139) ve Clinical.Trials.gov'da kayıtlı, devam eden birçok çalışma vardır.

Budesonidin Sürfaktana Adsorbe Ettirilerek İntratrakeal Uygulanması

RDS tanısı almış 265 ÇDDA prematürede, FiO₂ gereksiniminin %50'nin üzerinde olduğu koşulda, ilk dört saat içinde 100 mg/kg dozda sürfaktana adsorbe edilmiş 0,25 mg/kg dozda budesonidin, FiO₂ gereksinimi %30'un altına düşene kadar sekiz saat aralarla intratrakeal uygulanmasına ilişkin randomize kontrollü bir klinik çalışma bulunmaktadır (140). Her ne kadar çalışma sonuçları BPD açısından olumlu görünse de uzun dönem bulgular yayımlanmamıştır; bu nedenle bu konuda öneride bulunmak için mevcut kanıtlar henüz yeterli değildir.

2.7. Proinflatuvar Belirteçler

2.7.1 Proinflatuvar Belirteçlerin BPD'deki Rolü

Klinik uygulamada BPD derecesinin 36. gebelik haftasında veya taburculuk sırasında değerlendirilmesi, erken ve etkili tedavi fırsatlarının gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, prematüre bebeklerde BPD'nin erken öngörüsüne yönelik biyobelirteçlerin araştırılması güncel çalışmaların odağını ve önemli bir zorluğunu oluşturmaktadır. İnflatuvar hasar, oksidatif stres, immün dengesizlik ve diğer mekanizmalar BPD'nin gelişimi ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (1). Bunlar arasında, süregelen inflamatuvar yanıtın, olgunlaşmamış akciğer hasarı ve akciğer dokusu ile pulmoner damarların anormal gelişimi ile sonuçlanması BPD'nin temel patogenez mekanizmalarından biridir (7). BPD sürecine çeşitli biyobelirteçler dahil olmaktadır. Yapılan çalışmalar, BPD'li hastaların plasenta, göbek kordonu kanı ve vücut sıvılarında çeşitli hücre türleri, sitokinler, lipitler, proteinler ve mikroRNA'lar dahil olmak üzere çok sayıda biyobelirteç bulunduğunu ortaya koymuştur (141-143). Ancak, çoğu biyobelirteç klinik pratikte yaygın şekilde kullanılamamakta ve BPD riskiyle olan ilişkileri hâlen belirsizliğini korumaktadır. Hematolojik değerlendirme, prematüre bebeklerin farklı dönemlerdeki durumlarının değerlendirilmesinde, doğum anı da dahil olmak üzere, rutin klinik bir uygulamadır (1). Farklı türdeki kan hücreleri, akciğer inflamasyonunda önemli rol oynamakta olup, prematüre bebeklerde akciğer hasarı ile ilişkilidir (144). Önceki araştırmalarda, sistemik inflamasyon indekslerinin (NLR, MLR, PLR, Sİİİ) BPD'deki prediktif ve tanısal değerleri değerlendirilmiştir (145, 146).

2.7.2 Nötrofil Lenfosit Oranı

NLR, nötrofil ve lenfosit sayılarının (mutlak sayı veya %) oranı şeklinde hesaplanır. Nötrofil ve lenfosit sayılarındaki eş zamanlı fakat zıt yönlü değişiklikler; bağışıklık, nöroendokrin, humoral ve biyolojik mekanizmalarla şekillenen multifaktöriyel bir yanıt olarak değerlendirilmiştir (147). Yenidoğan sepsisinde, NLR'nin yüksek tanısal doğruluk gösterdiği bildirilmektedir (Receiver

Operating Characteristic (ROC) eğrisi altında kalan alan [AUC] = 0.87; %95 güven aralığı: 0.84–0.89) (148).

2.7.3 Monosit Lenfosit Oranı

MLR, monosit ve lenfosit sayılarının (mutlak sayı veya %) oranı şeklinde hesaplanır. Bazı çalışmalarda artmış NLR, MLR ve PLR değerlerinin, yenidoğan sepsisi, ROP, İVK ve NEK tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (149-152).

2.7.4 Platelet Lenfosit Oranı

PLR, platelet ve lenfosit sayılarının (mutlak sayı veya %) oranı şeklinde hesaplanır. Hrubaru ve ark. (153), gebe kadınlarda erken doğum öngörüsünde NLR, MLR, PLR, Sİİİ ve SİİYİ'nin prediktif değerini araştırmıştır. Erken doğum yapan gebelerdeki NLR ve PLR değerleri, term doğum yapanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, erken doğumun maternal nötrofil, lenfosit ve trombosit düzeyleriyle olası ilişkisine bağlanmıştır. Dolayısıyla, prematüre doğuma bağlı olarak gebelerde NLR ve PLR artışı olabileceği ifade edilmiştir.

2.7.5 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (Sİİİ), ilk olarak Hu ve arkadaşları (154) tarafından 2014 yılında tanımlanmıştır.

Sİİİ şu formülle hesaplanır:

$$Sİİİ = \text{Trombosit} \times \text{Nötrofil} / \text{Lenfosit}$$

Bu indeksin potansiyel klinik faydası; nötrofil, lenfosit ve trombositler arasındaki biyolojik etkileşimden kaynaklanmaktadır. Söz konusu hücreler pek çok inflamatuvar süreçte anahtar rol oynar (147).

2.7.6 Sistemik İmmun İnflamasyon Yanıt İndeksi

Sistemik immün inflamasyon yanıt indeksi (SİİYİ) ilk olarak Qi ve arkadaşları (155) tarafından 2016 yılında tanımlanmıştır.

$$SİİYİ = \text{Nötrofil} \times \text{Monosit} / \text{Lenfosit}$$

formülü ile hesaplanır.

SİİYİ, pankreatik adenokarsinom hastalarında agresif kemoterapi için aday belirlenmesi amacıyla geliştirilmiş, başlangıçta malign hastalıklarda prognozu öngörmek için daha sonra inflamasyonun ön planda olduğu birçok hastalıkta araştırılmıştır. SİİYİ inflamasyon dominant patofizyolojik süreçlerde prognoz belirleme açısından umut vaat eden bir biyobelirteç olarak tanımlanmaktadır (147).

2.7.7 Pan-İmmun İnflamasyon Değeri

Pan-İmmun İnflamasyon Değeri= (Nötrofil $\times$ Trombosit $\times$ Monosit) / Lenfosit formülü ile hesaplanır (156).

Nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit düzeylerini birleştirerek hesaplanan yeni bir biyobelirteç olup uzun dönem onkolojik sonuçların öngörülmesinde umut verici olarak değerlendirilmiştir (157). Sonrasında hipoksik iskemik ensefalopati, BPD gibi patolojiler ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (145, 156).

2.7.8 Delta Nötrofil İndeksi

Enfeksiyöz sürecin erken evrelerinde, sitokin ve kemokinlerin aşırı üretimi nedeniyle nötrofillerin enfeksiyon bölgesine göçü sınırlanır. Buna karşılık olarak, nötrofil proliferasyonu artar ve immatür granülositler periferik dolaşıma salınır (158).

Nigro ve ark. (159), 2005 yılında yenidoğan sepsisinde immatür granülosit sayımının prognostik değerini araştırmış ve bunun düşük prediktif güce sahip olduğunu göstermiştir. Nahm ve ark. (160), 2008 yılında bu sayımı baz alarak Delta Nötrofil İndeksini tanımlamıştır. DNİ; miyeloperoksidaz (MPO) pozitif hücreler

arasında immatür granülositlerin fraksiyonu olarak tanımlanır ve otomatik hematoloji cihazları ile hesaplanır (161).

$DNİ = (\text{Sitokimyasal MPO kanalıyla ölçülen lökosit subfraksiyonu}) - (\text{Reflektif ışık ile nükleer lobülasyon kanalında sayılan lökosit subfraksiyonu})$
formülü ile hesaplanır (160).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29/05/2025 tarihli, 460 karar numarası ile etik kurul onayı alındı (Etik kurul onayı formu; EK-1). Çalışmada gerekli verileri arşiv kayıtlarından incelemek için başhekimlikten izin alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri

Çalışma, Antalya ilinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Yöntemi

Retrospektif kesitsel bir çalışma planlanmıştır.

3.3.1 Örneklem Belirleme-Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya üçüncü basamak bir ünite olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne; 1 Ocak 2020-31 Aralık 2024 tarihleri arasında, yaşamının ilk 72 saati içinde yatırılan, doğum haftası 32 hafta ve altı, doğum ağırlığı 1500 gram ve altında, ilk 24 saat içinde ve 1-5-28.günde kan sayımı yapılmış olan prematüre yenidoğanlar dahil edilmiştir.

3.3.2 Dışlama Kriterleri

Siyanotik konjenital kalp hastalığı, kromozomal anomalisi olan, postnatal 72. saatinden sonra üniteye yatırılan, verilerine ulaşılamayan, postnatal 28.günden önce eksitus olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.4. Verilerin Toplanması

Hasta verilerine ulaşmak için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin hasta dosyaları ve hastanenin hasta bilgi sistemi (MIAMED) kayıtları incelenmiştir. Hastaların demografik verileri, günlük epikrizleri, fizik muayene, laboratuvar, konsültasyon ve görüntüleme sonuçları incelenmiştir.

3.5. Veri Tablosu

Hastaların prenatal, natal ve postnatal verileri ile klinik verileri, retrospektif toplanmıştır. Doğum haftası, doğum ağırlığı, bebeğin cinsiyeti, prenatal özellikleri (anne yaşı, maternal hastalık varlığı, annenin sigara kullanımı, antenatal steroid uygulaması, plasental hastalıkları, erken membran rüptürü, koryoamniyonit varlığı, preeklampsi, eklampsi varlığı), çoğul gebelik, yardımcı üreme tekniği, doğum şekli (vajinal doğum, sezaryen doğum), göbek kordonunun klemplenme zamanı (hemen, 30-60 sn sonra), 5. dakika APGAR skoru, canlandırma gereksinimi, sürfaktan gereksinimi, eritrosit transfüzyonu ve yapılmış ise hangi günde yapıldığı, ek hastalık öyküsü (SGA, RDS, pulmoner hipertansiyon, ROP evre ve tedavisi, PDA ve tedavisi), verilen solunum desteği (oksijen desteği, invazif olmayan solunum desteği, invazif mekanik ventilasyon, FiO₂ düzeyi (doğumda ve birinci, beşinci, 28. gündeki düzeyi), BPD evresi (hafif, orta, ağır), BPD'ye yönelik steroid tedavisi (deksametazon, hidrokortizon, kaç kür aldığı), diüretik tedavisi (furosemid, spironolakton, vitamin A tedavisi, inhale steroid tedavisi verilip verilmediği, sepsis varlığı (klinik sepsis, kanıtlanmış sepsis), total parenteral nutrisyon (TPN) süresi, yoğun bakım yatış süresi (eksitus, taburculukta oksijen gereksinimi), doğumda ve

birinci, beşinci, 28. gün hemogram (hemoglobin, lökosit, trombosit, monosit, eozinofil, nötrofil, lenfosit) ve CRP değerleri kaydedildi. Hemogram parametreleri üzerinden NLR, PLR, MLR, Sİİİ, SİİYİ, PİİD, DNİ hesaplandı. Veriler hasta kayıt formuna (EK-2) kaydedildi.

3.6. BPD Tanısı ve Evreleme

Türk Neonatoloji Derneği'nin de kullanmakta olduğu; Jobe AH. ve Bancalari E.'nin (82) 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştayı'nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflaması kullanıldı (82, 86).

Gebelik yaşı 32 haftadan küçük hastalar postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) değerlendirildi. Gebelik yaşı 32 hafta ve üzeri olan hastalar postnatal 56.günde veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) değerlendirildi.

Hafif BPD

- <32 hafta: En az 28 gün $\geq$ %21 O₂ gereksinimi olan ancak PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmayan
- $\geq$ 32 hafta: En az 28 gün $\geq$ %21 O₂ gereksinimi olan ve postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmayan bebekler hafif BPD olarak tanımlandı.

Orta BPD

- <32 hafta: PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O₂ gereksinimi olan
- $\geq$ 32 hafta: Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O₂ gereksinimi olan bebekler orta BPD olarak tanımlandı.

Ağır BPD

- <32 hafta: PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O₂ gereksinimi ve/veya PBV-nCPAP gereksinimi olan

- ≥ 32 hafta: Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥ 30 O₂ gereksinimi veya PBV-nCPAP gereksinimi olan bebekler ağır BPD olarak tanımlandı.

3.7. Proinflatuvar Belirteçlerin Hesaplanması

NLR: Nötrofil mutlak sayısı / Lenfosit mutlak sayısı olarak hesaplandı.

PLR: Trombosit mutlak sayısı / Lenfosit mutlak sayısı olarak hesaplandı.

MLR: Monosit mutlak sayısı / Lenfosit mutlak sayısı olarak hesaplandı.

DNI: Delta Nötrofil İndeksi daha önce de bahsedildiği üzere hemogram cihazları tarafından otomatik hesaplanmaktadır. Hastanemizde hastaların hemogram sonuçlarında %IG (immatür granülosit) olarak raporlanmaktadır, bu değer kaydedildi.

Sİİ: Trombosit mutlak sayısı $\times$ Nötrofil mutlak sayısı / Lenfosit mutlak sayısı formülü ile hesaplandı.

SİİYİ: Nötrofil mutlak sayısı $\times$ Monosit mutlak sayısı / Lenfosit mutlak sayısı formülü ile hesaplandı.

PİİD: (Nötrofil $\times$ Trombosit $\times$ Monosit mutlak sayıları) / Lenfosit mutlak sayısı formülü ile hesaplandı.

3.8. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25 ve Jamovi yazılımları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada, değişkenlerin dağılımına ilişkin betimleyici istatistikler (frekans, yüzde, medyan ve standart sapma) hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare testi ile, iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalar ise Mann–Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Zaman içinde ve gruplar arası değişimleri değerlendirmek amacıyla karma tasarımlı (mixed design) varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Sphericity varsayımının ihlali durumunda Greenhouse-Geisser veya Huynh-Feldt düzeltmeleri kullanılmıştır.

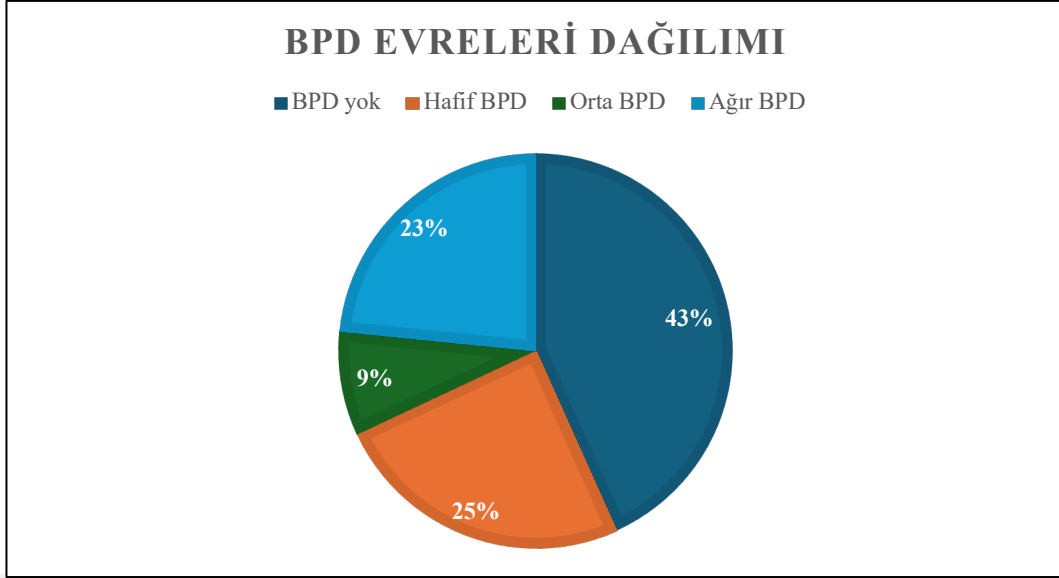
Devamında, belirli değişkenlerin olasılık üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla binominal stepwise lojistik regresyon analizi

gerçekleştirilmiş ve tahmin değişkenlerine ilişkin olasılık oranları (odds ratio (OR)) raporlanmıştır. Modelin tanılayıcı gücünü değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapılmış, eğri altı alan, eşik değer, duyarlılık (sensitivity) ve özgüllük (specificity) gibi performans ölçütleri hesaplanmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < .05$ olarak kabul edilmiştir. Analizlerde etki büyüklüğü ve model uyumunu değerlendirmek için farklı istatistikler raporlanmıştır. F ve η^2 (eta kare), varyans analizi bağlamında grup farklarının anlamlılığı ve büyüklüğünü göstermektedir. Youden indeksi, ROC analizinde duyarlılık ve özgüllüğü birlikte optimize eden bir ölçüttür. Wald χ^2 ve $\Delta\chi^2$ testleri ise sırasıyla lojistik regresyonda bağımsız değişkenlerin anlamlılığını ve modeller arası uyum farklılıklarını değerlendirmek için kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada bronkopulmoner displazi açısından incelenmiş toplam 141 bebek bulunmaktadır. Hastaların %44'ü kız ($n = 62$) ve %56'sı erkek ($n = 79$) prematür bebeklerden oluşmaktadır. Gestasyonel hafta açısından, olguların ortalama doğum haftası 28.1 hafta ($SS = 1.87$) olarak hesaplanmıştır. Gestasyonel hafta değerleri en düşük 23 hafta, en yüksek 31 hafta arasında değişmekte olup, medyan gestasyonel hafta değeri 28.0'dır. Doğum ağırlığı değişkeni incelendiğinde, olguların doğum ağırlığı ortalaması 1068 gram ($SS = 245$) olup, en düşük değer 450 gram, en yüksek değer 1495 gram olarak belirlenmiştir. Doğum ağırlığına ilişkin medyan değer 1065 gramdır. Doğum ağırlığı ve gestasyonel hafta gruplandırılmıştır. Olguların büyük bir bölümü 751–1000 gram aralığında doğmuştur ($n = 45$, %31.9). Bu grubu sırasıyla 1251–1500 gram aralığında doğanlar ($n = 40$, %28.4), 1001–1250 gram aralığında doğanlar ($n = 38$, %27.0) ve 501–750 gram aralığındaki bebekler ($n = 17$, %12.1) izlemektedir. Ayrıca yalnızca bir olgu 500 gram ve altında doğmuştur ($n = 1$, %0.7). Gestasyonel hafta açısından ise yukarıda bahsedildiği gibi olguların gebelik haftaları 22 ile 32 hafta arasında değişmekte olup, en büyük grubu 29–30 haftalık doğan bebekler oluşturmaktadır ($n = 53$, %37.6). Bunu 27–28 hafta ($n = 43$, %30.5) ve 25–26 hafta ($n = 24$, %17.0) grupları takip etmektedir. Ek olarak, 31–32 hafta arasında doğmuş olan 15 olgu (%10.6) ve 22–24 haftalık doğmuş 6 olgu (%4.3) da yer almaktadır.

Olguların %43.3'ünde BPD saptanmamıştır ($n = 61$). BPD tanısı alan olguların ise en büyük kısmını hafif BPD ($n = 35$, %24.8) ve ağır BPD ($n = 33$, %23.4) oluşturmuştur. Orta şiddette BPD saptanan olgu sayısı ise daha düşüktür ($n = 12$, %8.5).



Şekil 4.1. BPD evrelerinin popülasyondaki dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 141 bebeğin %43,3'ünde bronkopulmoner displazi gelişmemiştir (n=61). BPD gelişen olguların %24,8'i hafif (n=35), %8,5'i orta (n=12) ve %23,4'ü ağır evrededir (n=33). Steroid tedavisi, olguların %28,4'üne uygulanmıştır. %21,3'ü sadece deksametazon alırken (n=30), %7,1'lik bir grup hem deksametazon hem de başka bir steroid tedavisi almıştır (n=10). %71,6'sı ise steroid tedavisi almamıştır (n=101). Steroid kür sayısı değerlendirildiğinde, tek kür uygulanan olguların oranı %14,9'dur (n=21). İki kür alanların oranı %9,2 (n=13), üç kür alanların oranı ise %4,3'tür (n=6). Diüretik tedavisi, bebeklerin %43,3'üne uygulanmıştır. %12,8'i yalnızca furosemid (n=18), %15,6'sı yalnızca spironolakton (n=22), %14,9'u ise her iki ilacı birden almıştır (n=21). %56,7'lik bir gruba ise diüretik tedavi uygulanmamıştır (n =80). Vitamin A tedavisi, olguların %9,2'sine (n=13); inhale steroid tedavisi ise %15,6'sına (n=22) uygulanmıştır. Pulmoner hipertansiyon, %3,5 oranında gözlenmiştir (n=5).

4.1. BPD Gruplaması

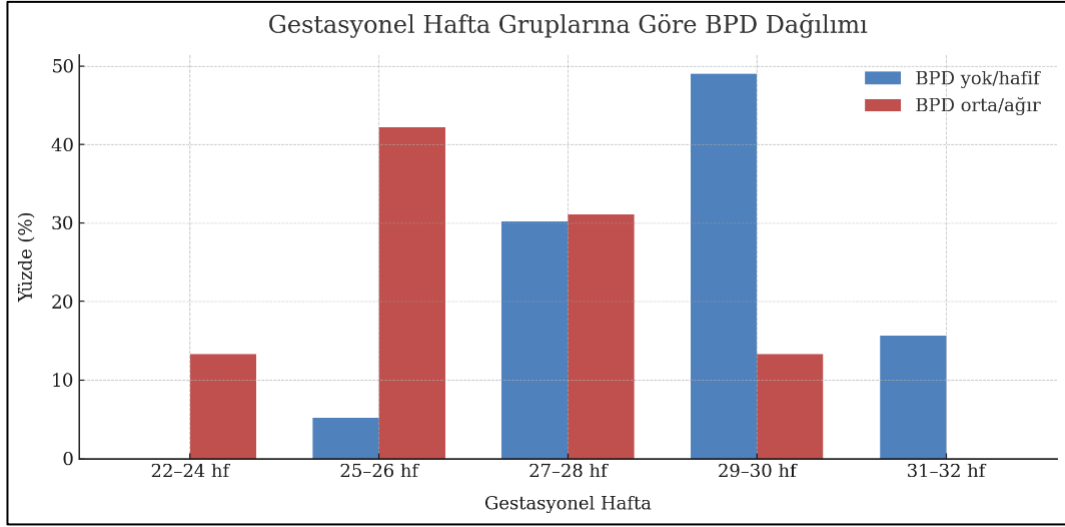
BPD evresi değişkeni, klinik açıdan daha sade bir sınıflama amacıyla iki kategori altında yeniden gruplandırılmıştır. Bu sınıflamaya göre, çalışmaya dahil edilen 141 olgunun %68.1'i ya BPD geliştirmemiş ya da hafif şiddette BPD

geçirmiştir. Buna karşın, olguların yaklaşık üçte biri (%31.9, n = 45) orta ya da ağır düzeyde BPD tanısı almıştır.

Çizelge 4.1. Hastaların yaş ve doğum ağırlığı gruplarına göre dağılımları

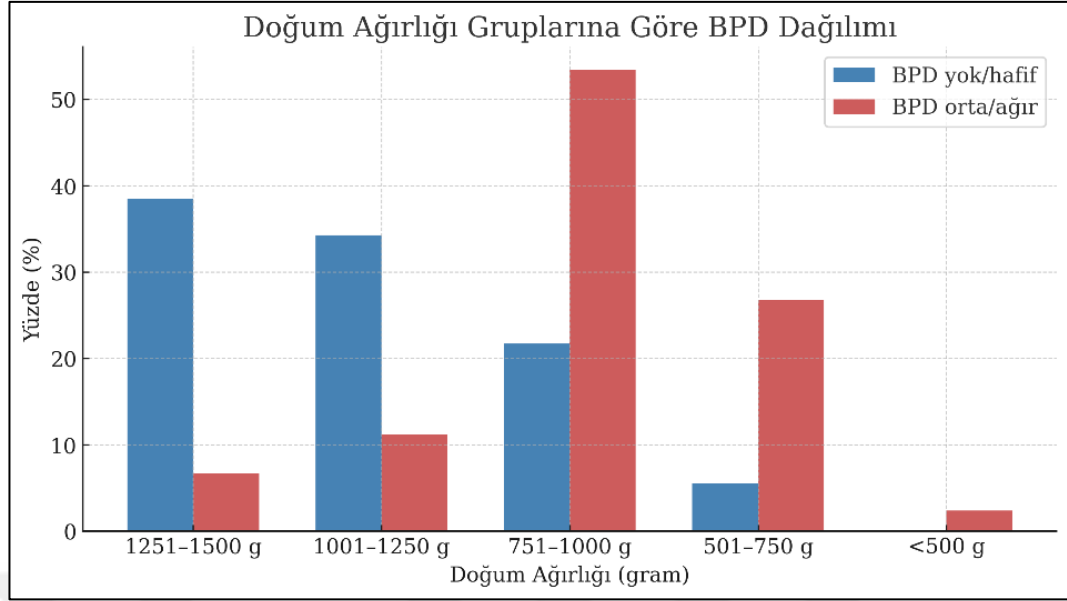
	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	p
Gestasyonel hafta grup				< 0.001
22-24 hafta	0 (%0,0)	6 (%13,3)	6 (%4,3)	
25-26 hafta	5 (%5,2)	19 (%42,2)	24 (%17,0)	
27-28 hafta	29 (%30,2)	14 (%31,1)	43 (%30,5)	
29-30 hafta	47 (%49,0)	6 (%13,3)	53 (%37,6)	
31-32 hafta	15 (%15,6)	0 (%0,0)	15 (%10,6)	
Doğum ağırlığı grup				< 0.001
1251-1500 gram	37 (%38,5)	3 (%6,7)	40 (%28,4)	
1001-1250 gram	33 (%34,4)	5 (%11,1)	38 (%27,0)	
751-1000 gram	21 (%21,9)	24 (%53,3)	45 (%31,9)	
501-750 gram	5 (%5,2)	12 (%26,7)	17 (%12,1)	
500 gram altı	0 (%0,0)	1 (%2,2)	1 (%0,7)	

Bronkopulmoner displazi evresi ile gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı grupları arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır ($p < .001$) (Çizelge 4.1.). Gestasyonel haftalara göre yapılan karşılaştırmada, özellikle 25–26 hafta, 29–30 hafta ve 31–32 hafta doğan olgular arasında BPD şiddeti açısından anlamlı farklar görülmüştür. 25–26 haftalık doğan olguların %42.2’si orta/ağır BPD grubunda yer alırken, bu oran BPD yok/hafif grubunda yalnızca %5.2’dir. Benzer şekilde, 29–30 haftalık doğan olguların %49.0’ı BPD yok/hafif grubundayken, orta/ağır BPD grubunda bu oran yalnızca %13.3’tür, bu da daha ileri gebelik haftalarında BPD şiddetinin azaldığını göstermektedir. Ayrıca, 31–32 haftalık doğan olguların tamamı (%15.6) yalnızca BPD yok/hafif grubunda yer alırken, orta/ağır BPD grubunda bu gebelik haftasında doğan hiçbir olguya rastlanmamıştır (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Gestasyonel haftaya göre BPD evreleri

Doğum ağırlığına göre yapılan değerlendirmede de anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < .001$). 1251–1500 gram doğum ağırlığına sahip olguların büyük çoğunluğu BPD yok/hafif grubunda yer almıştır (%38.5'e karşılık %6.7), benzer şekilde 1001–1250 gram grubunda da bu dağılım belirgindir (%34.4'e karşılık %11.1). Öte yandan, 751–1000 gram doğum ağırlığına sahip olguların %53.3'ü orta/ağır BPD grubunda yer alırken, BPD yok/hafif grubunda bu oran yalnızca %21.9'dur. Aynı şekilde, 501–750 gram aralığında doğan olguların %26.7'si orta/ağır BPD grubundayken, bu oran BPD yok/hafif grubunda sadece %5.2'dir. Bu bulgular, düşük doğum ağırlığının BPD şiddetini artıran başlıca faktörlerden biri olduğunu ve özellikle 1000 gramın altındaki doğumlarda ağır BPD gelişme riskinin belirgin şekilde yükseldiğini ortaya koymaktadır. 22–24 hafta ve 500 gram altı gibi nadir gruplar arası karşılaştırmalar anlamlılık göstermemiş olup, bu durum örneklem sayısının azlığına bağlanabilir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Doğum ağırlığına göre BPD evreleri

4.2. BPD ile Prenatal, Natal ve Postnatal Özelliklerin İlişkisi

4.2.1 Prenatal Özellikler

Çizelge 4.2. Prenatal özellikler

Bronkopulmoner displazi evresi		BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	P
Cinsiyet	Kız	43 (%44.8)	19 (%42.2)	62 (%44)	0.774 ¹
	Erkek	53 (%55.2)	26 (%57.8)	79 (%56)	
Anne yaşı	Ort (SS)	29.8 (5.8)	32.0 (6.4)	30.5 (6.1)	0.055 ²
Annede kronik hastalık	Yok	78 (%81.2)	31 (%68.9)	109 (%77.3)	0.102 ¹
	Var	18 (%18.8)	14 (%31.1)	32 (%22.7)	
Preeklampsi	Yok	66 (%68.8)	33 (%73.3)	99 (%70.2)	0.579 ¹
	Var	30 (%31.2)	12 (%26.7)	42 (%29.8)	
Eklampsi	Yok	95 (%99.0)	44 (%97.8)	139 (%98.6)	0.581 ¹
	Var	1 (%1.0)	1 (%2.2)	2 (%1.4)	
Erken membran rüptürü	Yok	80 (%83.3)	39 (%86.7)	119 (%84.4)	0.611 ¹
	Var	16 (%16.7)	6 (%13.3)	22 (%15.6)	
Erken membran rüptürü süresi	Ort (SS)	10.6 (12.1)	21.3 (17.9)	13.5 (14.3)	0.119 ²
Koryoamniyot	Yok	92 (%95.8)	42 (%93.3)	134 (%95.0)	0.524 ¹
	Var	4 (%4.2)	3 (%6.7)	7 (%5.0)	

Çizelge 4.2 (Devam). Prenatal özellikler

Bronkopulmoner displazi evresi		BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	P
Annenin gebelikte sigara kullanımı	Yok	88 (%91.7)	44 (%97.8)	132 (%93.6)	0.338 ¹
	Var	3 (%3.1)	0 (%0.0)	3 (%2.1)	
	Bilinmiyor	5 (%5.2)	1 (%2.2)	6 (%4.3)	
Antenatal steroid kür sayısı	Yok	20 (%20.8)	10 (%22.2)	30 (%21.3)	0.890 ¹
	Tam kür	47 (%49.0)	21 (%46.7)	68 (%48.2)	
	Eksik kür	22 (%22.9)	12 (%26.7)	34 (%24.1)	
	Bilinmiyor	7 (%7.3)	2 (%4.4)	9 (%6.4)	
Çoğul gebelik	Yok	72 (%75.0)	36 (%80.0)	108 (%76.6)	0.513 ¹
	Var	24 (%25.0)	9 (%20.0)	33 (%23.4)	
Yardımcı üreme tekniği kullanımı	Yok	94 (%97.9)	45 (%100.0)	139 (%98.6)	0.329 ¹
	Var	2 (%2.1)	0 (%0.0)	2 (%1.4)	

1. Pearson's ki kare testi

2. Mann Whitney U

Olguların prenatal özelliklerine göre bronkopulmoner displazi evresi ile ilişkisi çizelge 4.2'de özetlenmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir; kız bebek oranı BPD yok/hafif grubunda %44.8, orta/ağır BPD grubunda ise %42.2'dir ($p = .774$). Anne yaşı orta/ağır BPD grubunda daha yüksek bulunmuştur (Ort = 32.0, SS = 6.4) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırının hemen altında kalmıştır ($p = .055$). Annede kronik hastalık öyküsü olan olguların oranı orta/ağır BPD grubunda (%31.1), BPD yok/hafif grubunda (%18.8) göre daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlı bulunmamıştır ($p = .102$). Benzer şekilde, preeklampsi, eklampsi ve erken membran rüptürü gibi gebelik komplikasyonları ile BPD evresi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > .05$). Erken membran rüptürü süresi daha ağır BPD grubunda daha uzun olmasına rağmen (Ort = 21.3 gün vs. 10.6 gün), bu fark da anlamlı düzeyde değildir ($p = .119$).

Koryoamniyonit varlığı, annenin gebelikte sigara kullanımı, antenatal steroid uygulama durumu ve çoğul gebelik varlığı gibi diğer prenatal faktörlerde de BPD şiddetine göre gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (tüm p değerleri $> .05$).

4.2.2 Natal Özellikler

Çizelge 4.3. Natal özellikler

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam N=141	P
Doğum ağırlığı	1150.7 (224.7)	890.1 (185.1)	1067.5 (244.7)	<0.001
Göbek kordonu klemplenme zamanı				<0.001
Hemen	25 (%26)	23 (%51.1)	48 (%34)	
30-60 sn sonra	71 (%74)	20 (%44.4)	91 (%64.5)	
Bilinmiyor	0 (%0)	2 (%4.4)	2 (%1.4)	
5. dakika apgar skoru (Ort, SS)	7.4 (%1.5)	7.1 (%1.5)	7.3 (%1.5)	0.272
Canlandırma gereksinimi				0.023
Yok	18 (%18.8)	2 (%4.4)	20 (%14.2)	
Var	78 (%81.2)	43 (%95.6)	121 (%85.8)	
Gebelik yaşına göre küçük				0.927
Hayır	74 (%77.1)	35 (%77.8)	109 (%77.3)	
Evet	22 (%22.9)	10 (%22.2)	32 (%22.7)	
Doğum şekli				
Vajinal	5 (%5.2)	2 (%4.4)	7 (%5.0)	0.846
Sezaryen	91 (%94.8)	43 (%95.6)	134 (%95.0)	

¹ Pearson's ki kare testi

Doğum sonrası döneme ilişkin değişkenler değerlendirildiğinde, doğum ağırlığı BPD şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkilidir ($p < .001$). Orta ve ağır BPD grubundaki olguların ortalama doğum ağırlığı 890.1 gram (SS = 185.1) olup, bu değer BPD yok veya hafif olan gruba kıyasla (1150.7 gram, SS = 224.7) anlamlı şekilde daha düşüktür. Göbek kordonu klemplenme zamanı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p < .001$). BPD yok veya hafif olan bebeklerin %74'ünde klempleme 30–60 saniye sonra yapılmışken, orta/ağır BPD grubunda bu oran %44.4'tür. Buna karşılık, hemen klemplenme oranı orta/ağır BPD grubunda (%51.1) belirgin şekilde daha yüksektir. Canlandırma gereksinimi, BPD şiddeti ile ilişkili bir başka önemli değişkendir ($p = .023$). Orta/ağır BPD grubundaki olguların %95.6'sı doğumda canlandırma gereksinimi göstermiştir, bu oran BPD yok/hafif

grubunda %81.2'dir. Öte yandan, 5. dakika Apgar skorları, BPD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p = .272$). Benzer şekilde, gebelik yaşına göre küçük olma durumu ($p = .927$) ve doğum şekli ($p = .846$) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

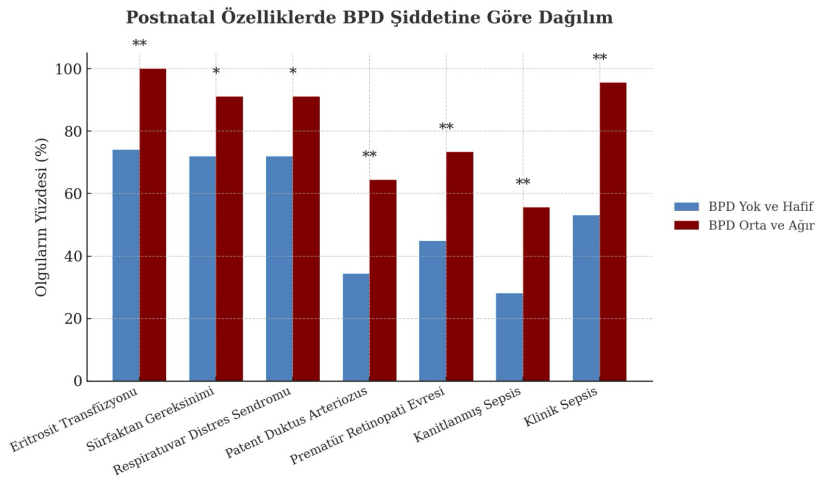
4.2.3 Postnatal Özellikler

Elde edilen sonuçlar, bazı postnatal klinik değişkenlerin bronkopulmoner displazi şiddetiyle güçlü biçimde bağlantılı olduğunu göstermektedir. Özellikle sürfaktan tedavisi gereksinimi, orta ve ağır BPD gelişen bebeklerde oldukça yaygın olarak gözlenmiştir. Bu gruptaki bebeklerin %91,1'i sürfaktana ihtiyaç duymuştur; bu oran, hafif BPD veya BPD tanısı almayan bebeklerde %71,9 düzeyindedir ($p = .010$). Aynı doğrultuda, respiratuvar distres sendromu görülme sıklığı da daha ciddi BPD grubunda belirgin şekilde yüksektir ($p = .010$). Patent duktus arteriozus varlığı, orta/ağır BPD grubunda anlamlı derecede daha sık görülmüştür (%64.4 vs. %34.4, $p < .001$). Prematür retinopatisi açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p = .006$). Özellikle ROP evre 3, orta/ağır BPD grubunda daha yüksek oranda gözlenmiştir (%22.2 vs. %7.3). Ayrıca, BPD yok/hafif grubundaki olguların %55.2'sinde hiç ROP izlenmezken, bu oran orta/ağır BPD grubunda yalnızca %26.7'dir. Sepsis varlığı, BPD şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkilidir. Kanıtlanmış sepsis oranı orta/ağır BPD grubunda %55.6 iken, BPD yok/hafif grubunda %28.1 düzeyindedir ($p = .002$). Klinik sepsis açısından bu fark daha da belirgindir: Orta/ağır BPD grubundaki olguların %95.6'sı klinik sepsis geçirmiştir, bu oran diğer grupta yalnızca %53.1'dir ($p < .001$).

Ayrıca, eritrosit transfüzyonu gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < .001$). BPD olmayan ve hafif BPD grubundaki olguların %74.0'ına ($n = 71$), orta ve ağır BPD grubundaki olguların ise %100'üne ($n = 45$) eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır. Postnatal özellikler ile BPD ilişkisi çizelge 4.4 ve şekil 4.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 4.4. Postnatal özellikler

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	P
Eritrosit tranfüzyonu				0.001
Yok	25 (%26.0)	0 (%0)	25 (%17.7)	
Var	71 (%74.0)	45 (%100)	116 (%82.3)	
Sürfaktan gereksinimi				0.010
Yok	27 (%28.1)	4 (%8.9)	31 (%22)	
Var	69 (%71.9)	41 (%91.1)	110 (%78)	
Respiratuvar distres sendromu				0.010
Yok	27 (%28.1)	4 (%8.9)	31 (%22)	
Var	69 (%71.9)	41 (%91.1)	110 (%78)	
Patent duktus arteriozus				< 0.001
Yok	63 (%65.6)	16 (%35.6)	79 (%56)	
Var	33 (%34.4)	29 (%64.4)	62 (%44)	
Prematür retinopati evresi				0.006
Rop yok	53 (%55.2)	12 (%26.7)	65 (%46.1)	
Evre 1 rop	19 (%19.8)	11 (%24.4)	30 (%21.3)	
Evre 2 rop	17 (%17.7)	12 (%26.7)	29 (%20.6)	
Evre 3 rop	7 (%7.3)	10 (%22.2)	17 (%12.1)	
Kanıtlanmış sepsis				0.002
Yok	69 (%71.9)	20 (%44.4)	89 (%63.1)	
Var	27 (%28.1)	25 (%55.6)	52 (%36.9)	
Klinik sepsis				< 0.001
Yok	45 (%46.9)	2 (%4.4)	47 (%33.3)	
Var	51 (%53.1)	43 (%95.6)	94 (%66.7)	



Şekil 4.4. Postnatal değişkenler ve BPD ilişkisi

ROP ve PDA'nın BPD ile İlişkisi

Analizler, ROP evresi, ROP tedavisi, PDA varlığı ve tedavisi ile parasetamol kullanımı gibi klinik değişkenlerin BPD düzeyleriyle anlamlı biçimde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

ROP evreleri açısından değerlendirildiğinde, daha ileri evrelerin BPD şiddetiyle ilişkili olduğu görülmektedir ($p = .006$). Evre 3 ROP tanısı alan olguların oranı orta/ağır grupta %22.2 iken, BPD yok/hafif grubunda bu oran yalnızca %7.3'tür. Buna karşılık, ROP tanısı almamış olguların oranı BPD yok/hafif grubunda (%55.2) anlamlı şekilde daha yüksektir. ROP tedavisi gereksinimi de BPD şiddetiyle güçlü şekilde ilişkilidir ($p < .001$). BPD yok/hafif grupta olguların %90,6'sı hiç tedavi almamışken, orta/ağır BPD grubunda bu oran %64,4'e gerilemektedir.

Patent duktus arteriozus varlığı, BPD şiddetiyle anlamlı düzeyde ilişkilidir ($p < .001$). Orta/ağır BPD grubunda %64,4, BPD yok/hafif grupta %34,4 oranında PDA bildirilmiştir. PDA tedavisi açısından da gruplar ayrılmaktadır ($p = .003$). Orta/ağır BPD grubunda medikal tedavi alanların oranı %55,6 iken, BPD yok/hafif grupta %28,1'dir. Tedavi almayanların oranı ise sırasıyla %35,6 ve %65,6'dır.

İbuprofen kür sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = .218$). Buna karşın, parasetamol tedavisi kür sayısı BPD şiddetine göre anlamlı biçimde farklıdır ($p = .040$). Parasetamol almayanların oranı BPD yok/hafif grupta %75,0 iken, orta/ağır BPD grubunda %51,1'e düşmekte; en az bir kür parasetamol alanların oranı ise orta/ağır grupta daha yüksektir (%48,9 vs. %25,0) (Çizelge 4.5.).

Çizelge 4.5. ROP, PDA ve BPD ilişkisi

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam N=141	P
Prematür retinopati evresi				0.006
ROP yok	53 (%55.2)	12 (%26.7)	65 (%46.1)	
Evre 1 ROP	19 (%19.8)	11 (%24.4)	30 (%21.3)	
Evre 2 ROP	17 (%17.7)	12 (%26.7)	29 (%20.6)	
Evre 3 ROP	7 (%7.3)	10 (%22.2)	17 (%12.1)	
Prematür retinopati tedavisi				< 0.001
Tedavi almamış	88(%90.6)	31 (%64.4)	119 (%82.3)	
Cerrahi tedavi	8 (%8.3)	14 (%26.7)	22 (%14.2)	
Patent duktus arteriozus				<0.001
Yok	63 (%65.6)	16 (%35.6)	79 (%56)	
Var	33 (%34.4)	29 (%64.4)	62 (%44)	
Patent duktus arteriozus tedavisi				0.003
Tedavi almamış	63 (%65.6)	16 (%35.6)	79 (%56)	
Medikal tedavi	27 (%28.1)	25 (%55.6)	52 (%36.9)	
Hem medikal hem cerrahi tedavi	6 (%6.2)	4 (%8.9)	10 (%7.1)	
İbuprofen tedavisi kür sayısı				0.218
İbuprofen almamış	79 (%82.3)	32 (%71.1)	111 (%78.7)	
1 kür	12 (%12.5)	6 (%13.3)	18 (%12.8)	
2 kür	4 (%4.2)	6 (%13.3)	10 (%7.1)	
3 kür	1 (%1)	1 (%2.2)	2 (%1.4)	
Parasetamol tedavisi kür sayısı				0.040
Parasetamol tedavisi almamış	72 (%75)	23 (%51.1)	95 (%67.4)	
1 kür	20 (%20.8)	17 (%37.8)	37 (%26.2)	
2 kür	3 (%3.1)	4 (%8.9)	7 (%5)	
3 kür	1 (%1)	1 (%2.2)	2 (%1.4)	

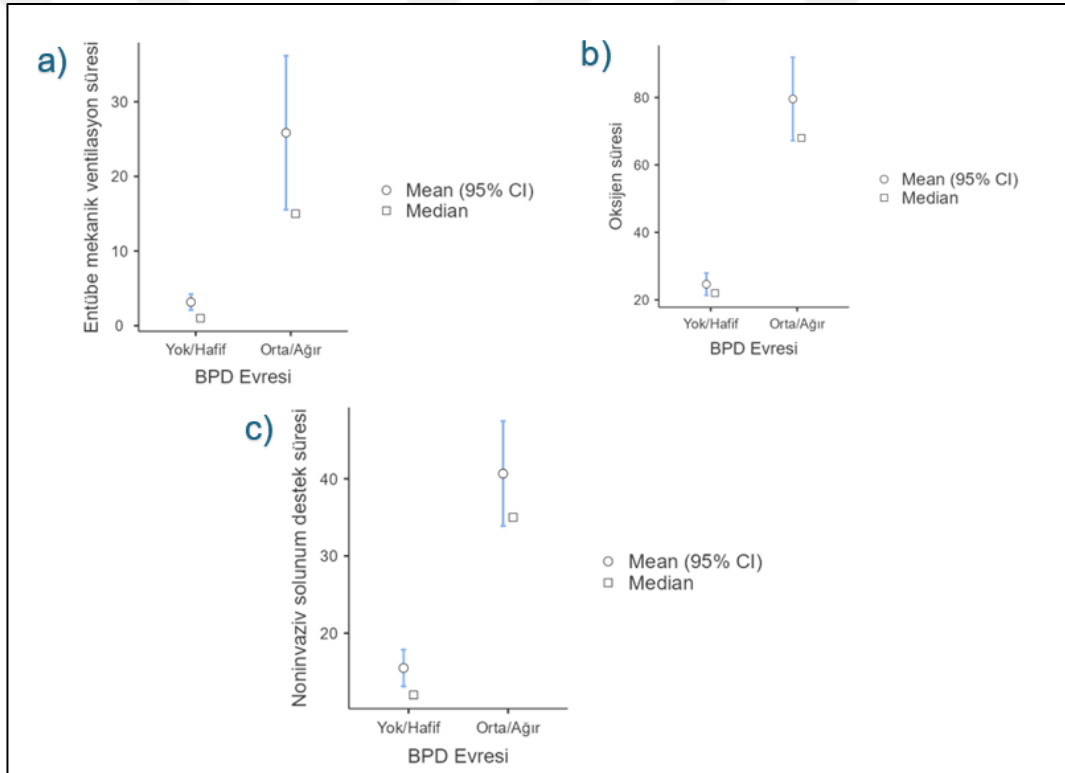
4.2.4 Solunum ile BPD İlişkisi

Bronkopulmoner displazi şiddeti ile mekanik ventilasyon ve non-invaziv solunum desteği süreleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Yapılan Mann-Whitney U analizlerine göre, her iki solunum parametresi BPD düzeyine göre anlamlı biçimde farklılaşmaktadır.

Mekanik ventilasyon süresi, orta-ağır BPD grubunda anlamlı şekilde daha uzundur ($U = 591, p < .001$). Orta/ağır BPD grubunda medyan MV süresi 15 gündür, buna karşın BPD yok/hafif grubunda bu süre yalnızca 1 gündür. Benzer şekilde,

non-invaziv solunum desteği süresi de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir ($U = 483, p < .001$). Orta/ağır BPD grubunda medyan NISD süresi 35 gün, BPD yok/hafif grubunda ise 12 gün olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada, bronkopulmoner displazi şiddeti ile oksijen desteği süresi arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, oksijen tedavisi süresi BPD düzeyine göre anlamlı şekilde farklılık göstermektedir ($U = 189, p < .001$). Orta ve ağır BPD tanısı alan olgularda, oksijen desteği çok daha uzun sürmektedir; bu grupta medyan oksijen tedavi süresi 68 gündür. Buna karşın, BPD olmayan veya yalnızca hafif seyreden olgularda, bu süre medyan olarak 22 gün ile sınırlı kalmaktadır (şekil 4.5.)

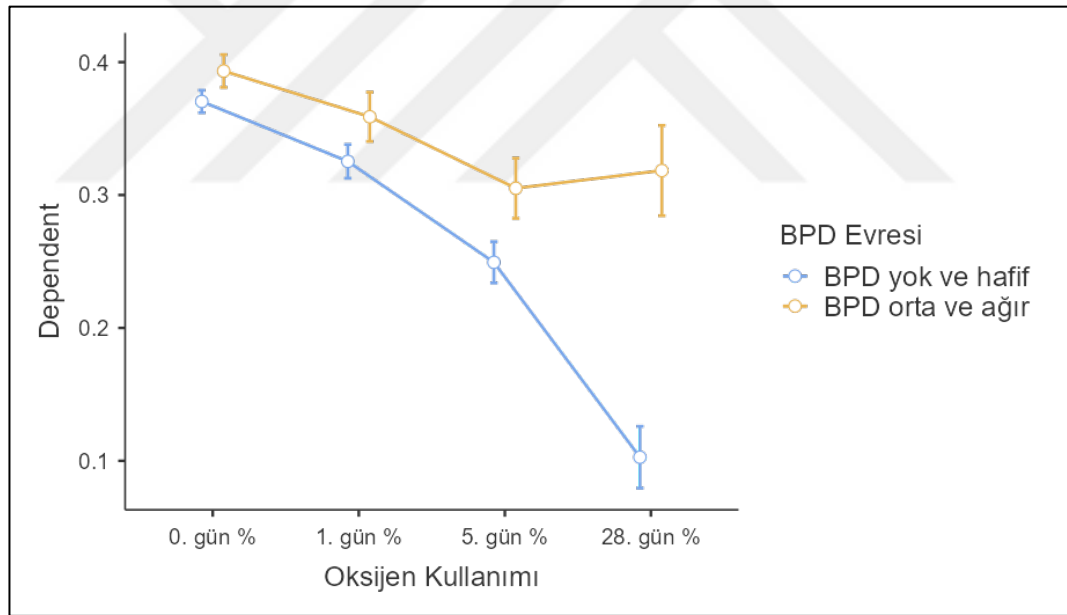


şekil 4.5. Solunum ile BPD ilişkisi, a) Entübe mekanik ventilasyon süresi ile ilişkiler, b) Oksijen süresi ile ilişkiler, c) Noninvaziv solunum desteği ile ilişkiler

Ayrıca, çalışmada 0-1-5 ve 28. günlerde oksijen kullanımının BPD şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir. Yapılan tekrarlı ölçümler varyans analizi, oksijen kullanımının zaman içindeki değişiminin hem genel olarak hem de BPD evresiyle etkileşimli biçimde anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Oksijen kullanımına

ilişkin ana etki istatistiksel olarak anlamlıdır, $F(2.07, 288.01) = 165.0, p < .001$, $\eta^2 = .543$. Bu sonuç, oksijen kullanımının zaman içinde sistematik biçimde arttığını göstermektedir. Ayrıca, BPD evresi ile oksijen kullanımı arasındaki etkileşim de anlamlı bulunmuştur, $F(2.07, 288.01) = 59.4, p < .001$, $\eta^2 = .299$; bu da BPD şiddetine göre oksijen kullanım örüntüsünün farklılaştığını ortaya koymaktadır.

Gruplar arası etkiler incelendiğinde, BPD evresinin oksijen kullanım düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu görülmektedir, $F(1, 139) = 66.9, p < .001$, $\eta^2 = .325$. BPD orta/ağır grubunda oksijen kullanım oranları tüm zaman noktalarında daha yüksektir. Post-hoc karşılaştırmalar, oksijen kullanım oranının iki farklı BPD şiddetinde 0-1-5 ve 28. günlerde birbirinden anlamlı biçimde farklılaştığını göstermektedir ($p < .001$). Özellikle 28. günde BPD orta ve ağır grubunda oksijen kullanımı BPD yok ve hafif olanlara kıyasla daha yüksektir (Şekil 4.6.), (Çizelge 4.6.).



Şekil 4.6. Oksijen kullanımının BPD evreleri ve zaman etkileşimi analizi bulguları

Çizelge 4.6. Oksijen düzeyi değerleri betimleyici istatistikler

	BPD Evresi	N	Ort	Med	SS
0. gün oksijen düzeyi	Yok/Hafif	96	37,00	40,00	4,75
	Orta/Ağır	45	39,30	40,00	2,52
1. gün oksijen düzeyi	Yok/Hafif	96	32,50	30,00	6,75
	Orta/Ağır	45	35,90	40,00	5,14
5. gün oksijen düzeyi	Yok/Hafif	96	24,90	25,00	8,83
	Orta/Ağır	45	30,50	30,00	4,35
28. gün oksijen düzeyi	Yok/Hafif	96	10,30	0,00	13,31
	Orta/Ağır	45	31,80	30,00	6,10

Sepsis ve Beslenme

Analizler, total parenteral beslenme süresinin BPD evresiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir ($p < .001$). BPD orta-ağır grubundaki olguların TPN süresi ortalaması 19.6 gün ($SS = 14.7$) iken, BPD yok veya hafif olan grupta bu süre 12.7 gün ($SS = 9.6$) olarak bulunmuştur. Kanıtlanmış sepsis oranları da BPD düzeyine göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p = .002$). Orta-ağır BPD grubunda doğrulanmış sepsis oranı %45.7 iken, bu oran BPD yok veya hafif olan grupta %18.0'dir. Benzer biçimde, klinik sepsis açısından da gruplar arasında oldukça anlamlı bir fark mevcuttur ($p < .001$). Klinik olarak sepsis tanısı konulan olguların oranı, orta-ağır BPD grubunda %95.6 gibi yüksek bir düzeydeyken; BPD yok veya hafif grubunda bu oran yalnızca %53.1 olarak tespit edilmiştir.

Total parenteral beslenme süresi, kanıtlanmış sepsis tanısı almış ve almamış olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (Mann–Whitney $U = 1030$, $p < .001$). Sepsis tanısı almamış olguların medyan TPN süresi 10.0 gün (Ort = 11.1, $SS = 6.74$) iken, sepsis tanısı alan olgularda bu süre 16.0 gün (Ort = 21.4, $SS = 15.5$) olarak gözlenmiştir. TPN süresi, klinik sepsis tanısı konan olgular ile konmayanlar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (Mann–Whitney $U = 931$, $p < .001$). Klinik sepsis tanısı olmayan olguların medyan TPN süresi 8.0 gün (Ort = 8.94, $SS = 3.40$) olarak belirlenirken, sepsis tanısı alan olgularda bu süre 12.0 gün (Ort = 17.9, $SS = 13.4$) olarak saptanmıştır (Çizelge 4.7.).

Çizelge 4.7. Sepsis ve BPD

	BPD Yok ve Hafif (N=96)	BPD Orta ve Ağır (N=45)	Toplam (N=141)	p
TPN süresi				< 0.001
Ort (SS)	12.7 (9.6)	19.6 (14.7)	14.9 (11.9)	
Kanıtlanmış sepsis				0.002
Yok	50 (%82)	19 (%54.3)	89 (%63.1)	
Var	11 (%18)	16 (%45.7)	52 (%36.9)	
Klinik sepsis				< 0.001
Yok	45 (%46.9)	2 (%4.4)	47 (%33.3)	
Var	51 (%53.1)	43 (%95.6)	94 (%66.7)	

Gestasyonel Yaş ve Sepsis Sıklığı Arasındaki İlişki

Çizelge 4.8. Gestasyonel hafta ve sepsis sıklığı

	22-24 hafta (N=6)	25-26 hafta (N=24)	27-28 hafta (N=43)	29-30 hafta (N=53)	31-32 hafta (N=15)	Toplam (N=141)	p
Kanıtlanmış sepsis							0.013
Yok	3 (%50)	11 (%45.8)	22 (%51.2)	41 (%77.4)	12 (%80)	89 (%63.1)	
Var	3 (%50)	13 (%54.2)	21 (%48.8)	12 (%22.6)	3 (%20)	52 (%36.9)	
Klinik sepsis							< 0.001
Yok	0 (%0)	2 (%8.3)	10 (%23.3)	30 (%56.6)	5 (%33.3)	47 (%33.3)	
Var	6 (%100)	22 (%91.7)	33 (%76.7)	23 (%43.4)	10 (%66.7)	94 (%66.7)	

Kanıtlanmış sepsis sıklığı, gestasyonel hafta grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p = .013$). En erken doğan grup olan 22–24 hafta gestasyonel yaş grubunda olguların %50'sinde kanıtlanmış sepsis saptanmıştır. Bu oran, 25–26 hafta grubunda %54.2, 27–28 hafta grubunda %48.8 iken, 29–30 hafta grubunda %22.6'ya, 31–32 hafta grubunda ise %20'ye düşmüştür.

Benzer şekilde, klinik sepsis oranları da gestasyonel yaşa göre anlamlı biçimde farklılık göstermiştir ($p < .001$). Klinik sepsis tüm 22–24 hafta olgularında (%100) saptanırken, bu oran 25–26 hafta grubunda %91.7, 27–28 hafta grubunda %76.7 olarak kaydedilmiştir. Daha ileri haftalarda bu oran azalarak 29–30 hafta için

%43.4 ve 31–32 hafta için %66.7'ye gerilemiştir. Klinik sepsis görülme olasılığı, özellikle 28. haftadan önce doğan bebeklerde belirgin şekilde daha yüksektir (Çizelge 4.8.).

4.2.5 BPD, ROP ve PDA'nın Mortaliteyi Ön Görme Duyarlılığı

Araştırmada değerlendirilen 141 olgunun yalnızca 4'ü (%2.8) hastanede izlem sürecinde eksitus olmuş, geri kalan 137'si (%97.2) taburcu edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalar, bronkopulmoner displazi, prematür retinopati evresi ve patent duktus arteriozus varlığının mortaliteyle olan ilişkisini anlamayı hedeflemiştir.

BPD evresi ile mortalite arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = .763$). Eksitus olan dört olgunun üçü (%75) BPD yok veya hafif düzeyde iken, yalnızca biri (%25) orta-ağır BPD grubuna aittir.

Çizelge 4.9. BPD, ROP ve PDA'nın mortalite ile ilişkisi

	Taburcu (N=137)	Eksitus (N=4)	Toplam (N=141)	p
Bronkopulmoner displazi evresi				0.763
Yok ve Hafif	93 (%67.9)	3 (%75)	96 (%68.1)	
Orta ve Ağır	44 (%32.1)	1 (%25)	45 (%31.9)	
Prematür retinopati evresi				0.540
ROP yok	62 (%45.3)	3 (%75)	65 (%46.1)	
Evre 1 ROP	30 (%21.9)	0 (%0)	30 (%21.3)	
Evre 2 ROP	28 (%20.4)	1 (%25)	29 (%20.6)	
Evre 3 ROP	17 (%12.4)	0 (%0)	17 (%12.1)	
Patent duktus arteriozus				0.438
Yok	76 (%55.5)	3 (%75)	79 (%56)	
Var	61 (%44.5)	1 (%25)	62 (%44)	

ROP evresi açısından da mortalite ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p = .540$). Eksitus olan bebeklerin çoğunluğunda (%75) ROP saptanmamışken, yalnızca bir olguda (%25) evre 2 ROP mevcuttu. İleri evre ROP (evre 3) mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Benzer şekilde, PDA varlığı ile mortalite arasında anlamlı

bir fark saptanmamıştır ($p = .438$). Eksitus olan dört bebekten üçünde PDA saptanmamış (%75), yalnızca birinde (%25) PDA varlığı bildirilmiştir (Çizelge 4.9.).

Gestasyonel Hafta ve Doğum Ağırlığına Göre Morbiditeler

Gestasyonel haftaya göre morbidite dağılımı incelendiğinde, ROP evresi, PDA varlığı ve RDS sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Prematür retinopati evreleri, gestasyonel haftaya göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p < .001$). En ileri evre olan ROP evre 3, en yüksek oranda 22–24. haftada doğan bebeklerde (%33.3) ve 25–26. haftada doğanlarda (%33.3) gözlenmiştir. Haftalar ilerledikçe bu oran anlamlı biçimde azalmaktadır. ROP görülmeyen bireylerin oranı 27. hafta ve sonrasında doğan bebeklerde daha yüksektir. Anlamlı olarak farklılaşan gruplar tablolarda kalın font ile verilmiştir.

Çizelge 4.10. Gestasyonel haftaya göre morbiditeler

	22-24 hafta (N=6)	25-26 hafta (N=24)	27-28 hafta (N=43)	29-30 hafta (N=53)	31-32 hafta (N=15)	Toplam (N=141)	P
Prematür retinopati evresi							< 0.001
ROP yok	0 (%0)	4 (%16.7)	18 (%41.9)	34 (%64.2)	9 (%60)	65 (%46.1)	
Evre 1 ROP	1 (%16.7)	6 (%25)	9 (%20.9)	10 (%18.9)	4 (%26.7)	30 (%21.3)	
Evre 2 ROP	3 (%50)	6 (%25)	12 (%27.9)	6 (%11.3)	2 (%13.3)	29 (%20.6)	
Evre 3 ROP	2 (%33.3)	8 (%33.3)	4 (%9.3)	3 (%5.7)	0 (%0)	17 (%12.1)	
Patent duktus arteriozus							< 0.001
Yok	1 (%16.7)	6 (%25)	23 (%53.5)	37 (%69.8)	12 (%80)	79 (%56)	
Var	5 (%83.3)	18 (%75)	20 (%46.5)	16 (%30.2)	3 (%20)	62 (%44)	
Respiratuvar distres sendromu							< 0.001
Yok	0 (%0)	0 (%0)	5 (%11.6)	18 (%34)	8 (%53.3)	31 (%22)	
Var	6 (%100)	24 (%100)	38 (%88.4)	35 (%66)	7 (%46.7)	110 (%78)	
Entübe mekanik ventilasyon süresi							< 0.001
Ort (SS)	26.7 (16)	32.9 (44.8)	7.3 (11.7)	3.4 (6.4)	1.5 (2.4)	10.4 (22.9)	

Benzer şekilde, PDA varlığı da gestasyonel hafta ile anlamlı ilişki göstermektedir ($p < .001$). En yüksek PDA görülme oranı 22–24. haftada (%83.3)

ve 25–26. haftada (%75.0) saptanmışken, bu oran 31–32. haftada %20’ye kadar düşmektedir. Respiratuvar distres sendromu açısından da anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < .001$). Tüm 22–26 haftalık bireylerde RDS görülmüşken (%100), 27–28 haftalık bebeklerde bu oran %88.4’e, 29–30 haftada %66’ya, 31–32 haftada ise %46.7’ye kadar gerilemiştir. Son olarak, entübe mekanik ventilasyon süresi de gestasyonel haftaya göre farklılık göstermektedir. Ortalama entübasyon süresi en yüksek 25–26 haftada (Ort = 32.9 gün, SS = 44.8) ve 22–24 haftada (Ort = 26.7 gün, SS = 16.0) gözlenmiştir. Bu süre, ilerleyen haftalarda anlamlı şekilde azalmaktadır. 27–28, 29–30 ve 31–32 hafta grupları arasında ise ventilasyon süresi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > .05$) (Çizelge 4.10.).

Çizelge 4.11. Doğum ağırlığına göre morbiditeler

	1251-1500 gr (N=40)	1001-1250 gr (N=38)	751-1000 gr (N=45)	501-750 gr (N=17)	500 gr altı (N=1)	Toplam (N=141)	P
Kanıtlanmış sepsis							< 0.001
Yok	31 (%77.5)	30 (%78.9)	21 (%46.7)	6 (%35.3)	1 (%100)	89 (%63.1)	
Var	9 (%22.5)	8 (%21.1)	24 (%53.3)	11 (%64.7)	0 (%)	52 (%36.9)	
Klinik sepsis							< 0.001
Yok	20 (%50)	21 (%55.3)	6 (%13.3)	0 (%)	0 (%)	47 (%33.3)	
Var	20 (%50)	17 (%44.7)	39 (%86.7)	17 (%100)	1 (%100)	94 (%66.7)	
Prematür retinopati evresi							< 0.001
ROP yok	28 (%70)	22 (%57.9)	9 (%20)	6 (%35.3)	0 (%0)	65 (%46.1)	
Evre 1 rop	6 (%15)	6 (%15.8)	14 (%31.1)	4 (%23.5)	0 (%)	30 (%21.3)	
Evre 2 rop	5 (%12.5)	8 (%21.1)	11 (%24.4)	5 (%29.4)	0 (%)	29 (%20.6)	
Evre 3 rop	1 (%2.5)	2 (%5.3)	11 (%24.4)	2 (%11.8)	1 (%100)	17 (%12.1)	
Patent duktus arteriozus							0.017
Yok	26 (%65)	27 (%71.1)	19 (%42.2)	6 (%35.3)	1 (%100)	79 (%56)	
Var	14 (%35)	11 (%28.9)	26 (%57.8)	11 (%64.7)	0 (%)	62 (%44)	
Respiratuvar distres sendromu							< 0.001
Yok	16 (%40)	12 (%31.6)	1 (%2.2)	2 (%11.8)	0 (%)	31 (%22)	
Var	24 (%60)	26 (%68.4)	44 (%97.8)	15 (%88.2)	1 (%100)	110 (%78)	
Entübe mekanik ventilasyon süresi							< 0.001
Ort (SS)	2.8 (4.1)	2.7 (3.6)	19.9 (35.8)	18.6 (17.9)	39.0 (-)	10.4 (22.9)	

Bebeklerin doğum ağırlığına göre morbidite dağılımı anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Kanıtlanmış sepsis açısından, 751–1000 gram (%53.3) ve 501–750 gram (%64.7) doğum ağırlığına sahip bebeklerde, 1000 gram üzerindeki gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek oranlarda sepsis gözlenmiştir ($p < .001$). Benzer biçimde, klinik sepsis sıklığı da doğum ağırlığı düştükçe belirgin şekilde artmaktadır ($p < .001$). 751–1000 gram grubunda klinik sepsis oranı %86.7, 501–750 gram grubunda %100 ve 500 gram altındaki tek olguda da sepsis gözlenmiştir. Bu üç grup, 1000 gram üzerindeki gruplara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek oranlara sahiptir.

ROP olmayan olguların oranı, 1251–1500 gram grubunda %70 iken, bu oran 751–1000 gram grubunda %20'ye, 501–750 gram grubunda %35.3'e ve 500 gram altındaki tek olguda %0'a düşmektedir ($p < .001$). Ayrıca, ROP evre 3 en sık 751–1000 gram grubunda (%24.4), 501–750 gram grubunda (%11.8) ve 500 gram altındaki olguda (%100) görülmüş; bu üç grup, daha yüksek doğum ağırlıklı gruplara kıyasla anlamlı farklılık göstermektedir.

Patent duktus arteriozus, özellikle 751–1000 gram (%57.8) ve 501–750 gram (%64.7) gruplarında daha sık izlenmiştir ($p = .017$). Respiratuvar distress sendromu oranı, 751–1000 gram grubunda %97.8, 501–750 gram grubunda %88.2 ve 500 gram altındaki olguda %100 olarak gözlenmiştir. Bu gruplar, 1000 gram üzerindeki gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p < .001$). Son olarak, entübe mekanik ventilasyon süresi, düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde anlamlı şekilde daha uzundur ($p < .001$). 751–1000 gram (Ort = 19.9 gün, SS = 35.8), 501–750 gram (Ort = 18.6 gün, SS = 17.9) ve 500 gram altı (Ort = 39.0 gün) bebeklerdeki süreler, 1251–1500 gram (Ort = 2.8 gün) ve 1001–1250 gram (Ort = 2.7 gün) gruplarına kıyasla belirgin olarak daha yüksektir.

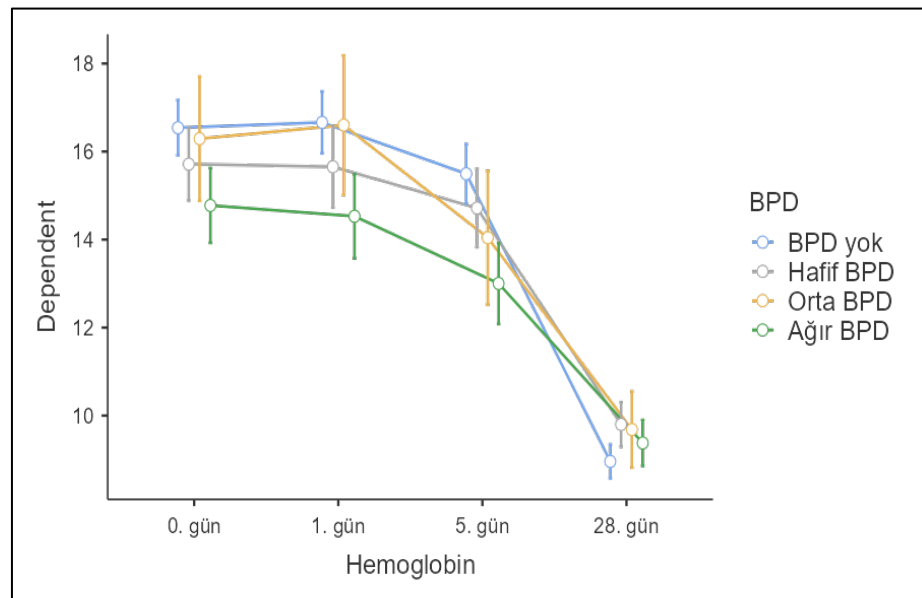
4.3. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Bu bölümde, inflamatuvar ve hematolojik belirteçlerin zaman içindeki değişimini değerlendirmek amacıyla doğum sonrası 0-1-5 ve 28. günlerde ölçülen parametreler incelenmiştir. Her bir biyobelirteç için zamana bağlı değişimi analiz etmek üzere Repeated Measures ANOVA yöntemi uygulanmıştır.

Analiz kapsamında değerlendirilen değişkenler; hemoglobin, lökosit, monosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil-lenfosit oranı, C-reaktif protein, platelet-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı, delta nötrofil indeksi, sistemik immün-inflamasyon indeksi, sistemik immün-inflamasyon yanıt indeksi ve pan-inflamasyon indeksi olarak belirlenmiştir. Her bir parametrenin doğum sonrası bu dört farklı zamandaki ortalama değerleri karşılaştırılarak, zaman içindeki değişim desenleri değerlendirilmiştir.

4.3.1 Hemoglobin

Hemoglobin düzeylerinde zaman içinde anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.87, 393.37) = 248.56, p < .001, \eta^2 = .645$. Bu bulgu, 0-1-5 ve 28. günlerde ölçülen hemoglobin düzeylerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, zaman ve BPD evresi arasında da anlamlı bir etkileşim bulunmuştur, $F(8.61, 393.37) = 4.07, p < .001, \eta^2 = .082$. Bu durum, zaman içerisindeki hemoglobin düzeylerindeki değişimlerin BPD evresine göre farklılaştığını göstermektedir. BPD evresinin ana etkisi de anlamlı bulunmuştur, $F(3, 137) = 5.39, p = .002, \eta^2 = .106$ (Şekil 4.7.)

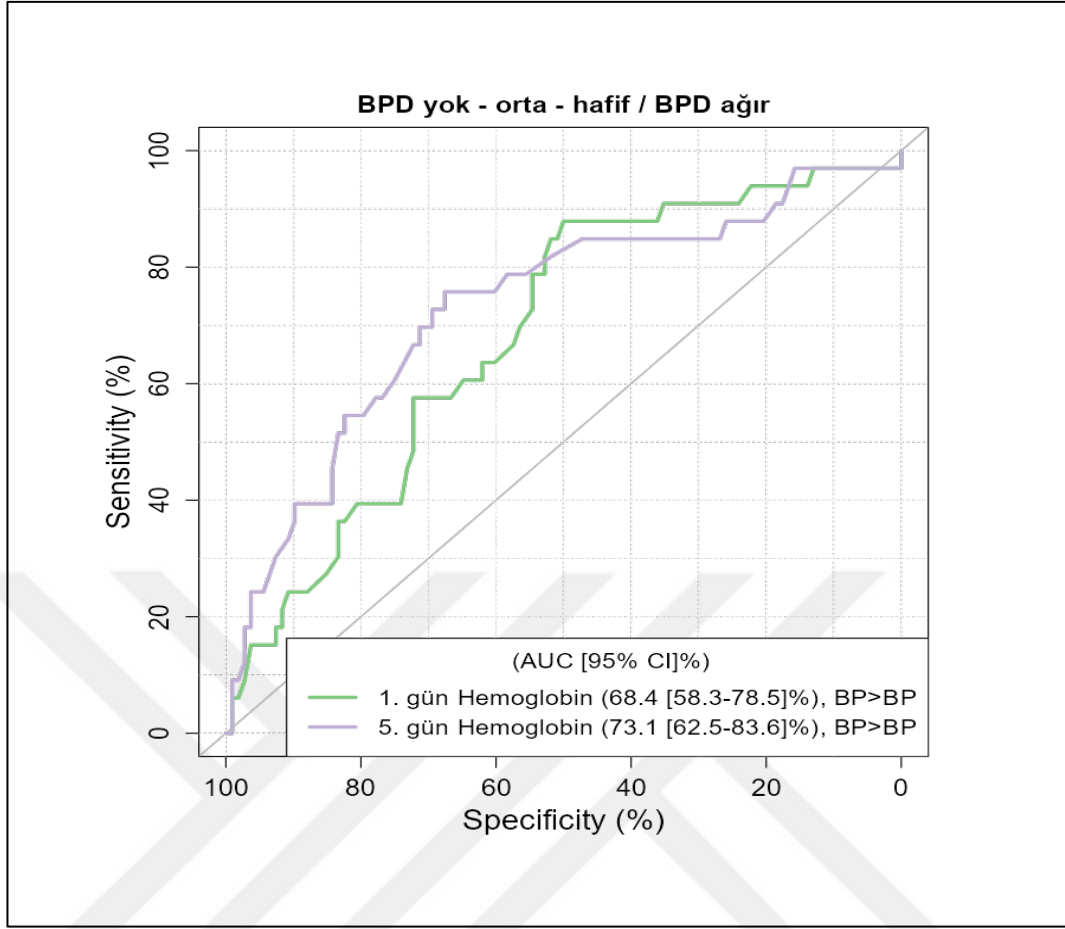


Şekil 4.7. Hemoglobin değerlerinin zaman içindeki değişimi ile BPD evreleri arasındaki etkileşim bulguları

Zaman açısından bakıldığında, 0 ile 5. gün ($p < .001$), 0. gün ile 28. gün ($p < .001$), 5. gün ile 28. gün ($p < .001$) arasında anlamlı farklar saptanmıştır. En düşük hemoglobin düzeyleri 28. günde gözlenmiştir. BPD evresine göre incelendiğinde, özellikle ağır BPD grubunun hemoglobin düzeylerinin BPD yok, hafif ve orta BPD gruplarından anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p < .001$). Zaman-BPD etkileşimi açısından, özellikle 1 ve 5. gün ölçümlerinde ağır BPD grubunun BPD yok grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük hemoglobin düzeylerine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anlamlı çıkan hemoglobin değerleri farkının ardından, hemoglobin 1 ve 5. gün sınıflandırma doğruluğu ve modelin kestirim performansı da analiz edilmiştir. Yürütülen ROC ve lojistik regresyon analizinde, birinci gün hemoglobin düzeyinde her 1 g/dL'lik artış, ağır BPD gelişme olasılığını anlamlı düzeyde azaltmaktadır ($OR \approx 0.79$). Modelin sınıflandırma doğruluğu %63.8 olarak hesaplanmıştır ($AUC = 0.684$; Duyarlılık = 0.648; Özgüllük = 0.606; $p = .002$). Bu kesme değeri, ROC eğrisinde yaklaşık olarak 15.05 g/dL birinci gün hemoglobin düzeyine karşılık gelmektedir. Bu eşik değerinin altında kalan bireylerde ağır BPD gelişme riski daha yüksek olup, model bu düzeyde sınıflandırma açısından orta düzeyde bir performans sergilemektedir.

Alternatif eşik için (yüksek duyarlılık tercihiyle) yürütülen ROC analizinde, duyarlılığı yüksek tutmak amacıyla belirlenen en uygun hemoglobin kesme noktası yaklaşık 12.65 g/dL olarak bulunmuştur. Bu düzeyde modelin duyarlılığı %90.7, özgüllüğü %24.2, AUC değeri 0.684 olarak hesaplanmış ve sınıflandırma doğruluğu %63.8 olarak kalmıştır. Bu eşik değerinin altında kalan bireylerde ağır BPD gelişme riski artmakta olup, klinik açıdan koruyucu tarama amacıyla kullanılabilecek duyarlı bir sınır değer olarak değerlendirilebilir.



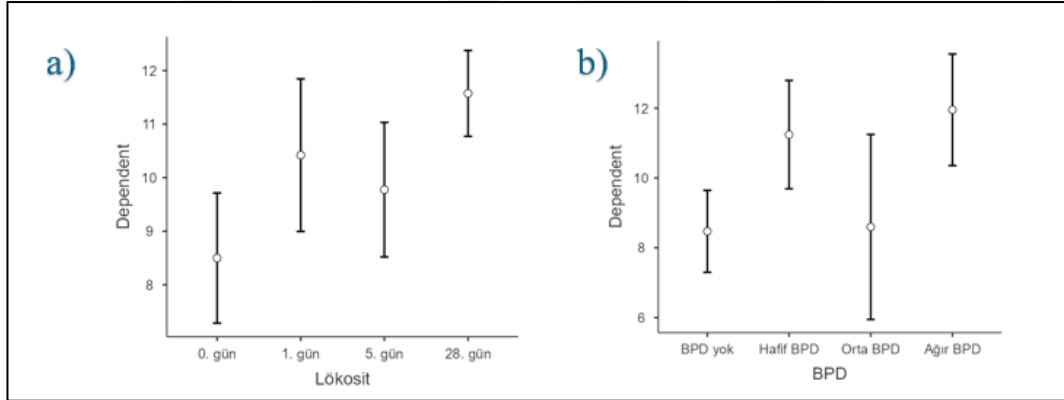
Şekil 4.8. Bir ve beşinci gün hemoglobin değerlerinin Ağır BPD ve diğerlerini ayırt edici gücünü test eden ROC eğrisi analizi bulguları

Beşinci gün hemoglobin düzeyinde her 1 g/dL’lik artış, ağır BPD gelişme olasılığını anlamlı düzeyde azaltmaktadır ($OR \approx 0.74$, $p < .001$). Modelin sınıflandırma doğruluğu %70.2 olarak hesaplanmıştır (AUC = 0.731; Duyarlılık = 0.697; Özgüllük = 0.704). ROC eğrisi analizine göre en yüksek Youden İndeksi yaklaşık 0.401 olup, bu değere karşılık gelen optimal eşik noktası 13.75 g/dL’dir. Bu eşik düzeyinin altında kalan bireylerde ağır BPD gelişme riski daha yüksek olup, model bu noktada en dengeli sınıflandırma başarısını göstermektedir. Yüksek duyarlılık hedefiyle yapılan ROC analizi sonucunda, 11.95 g/dL’lik bir hemoglobin düzeyi eşik değeri olarak belirlenmiştir. Bu eşikte modelin duyarlılığı %87.0, özgüllüğü %39.4 olup, Youden İndeksi = 0.264 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, ağır BPD gelişme riskini yüksek duyarlılıkla belirlemede

etkili bir eşik noktası olup, özellikle klinik risk taramalarında tercih edilebilecek bir düzey olarak önerilmektedir.

4.3.2 Lökosit Sayısı

Zaman içinde lökosit düzeylerinde anlamlı bir değişim saptanmıştır, $F(2.52, 344.88) = 8.072, p < .001, \eta^2 = .056$. 0. gün ile 1. gün ($p < .001$), 0. gün ile 28. gün ($p < .001$), ve 5. gün ile 28. gün ($p = .035$) ölçümleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Lökosit düzeylerinin 0. güne kıyasla 1 ve 28. günlerde belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. BPD evresinin ana etkisi anlamlı bulunmuştur, $F(3, 137) = 5.35, p = .002, \eta^2 = .105$. "BPD yok" grubunun lökosit düzeyleri, hem "hafif BPD" ($p = .028$) hem de "ağır BPD" ($p = .004$) gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde daha düşüktür. Zaman-BPD etkileşimi ise anlamlı değildir, $F(7.55, 344.88) = 0.400, p = .913, \eta^2 = .009$.



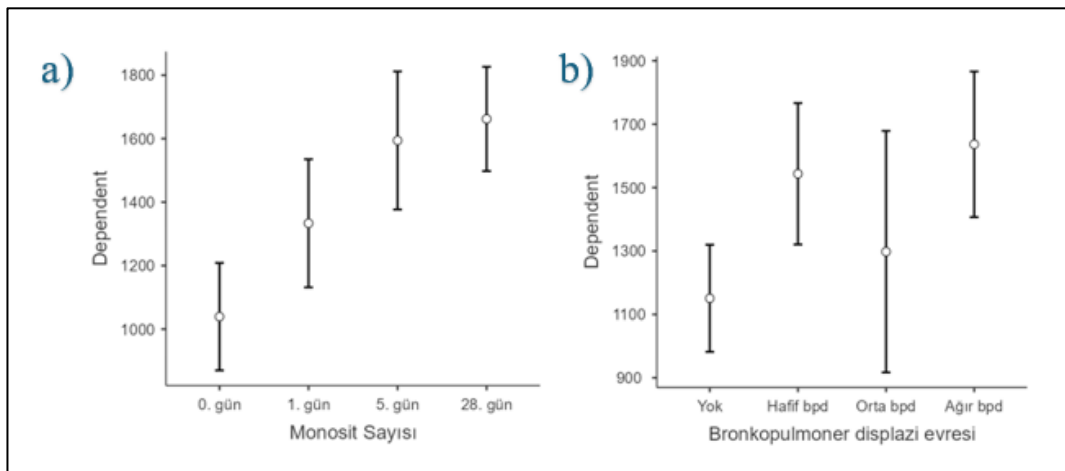
Şekil 4.9. a) Lökosit düzeylerinin zaman içindeki değişimi, b) Ortalama lökosit değerinin BPD evreleri ile ilişkisi

Yürütülen ROC ve binominal lojistik regresyon analizinde, lökosit düzeyindeki her 1×10^3 hücre/mm³'lük artış, ağır BPD gelişme olasılığını anlamlı şekilde artırmaktadır ($OR \approx 1.10, p = .011$). Modelin genel sınıflandırma doğruluğu %63.8 olarak hesaplanmış, ROC eğrisi altında kalan alan ise %66.3 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi analizine göre 7.09×10^3 hücre/mm³ düzeyindeki eşik noktası, duyarlılık (%63.6) ve özgüllük (%63.9) arasında en iyi dengeyi sağlayan sınıflandırma eşiği olarak belirlenmiştir (Youden İndeksi = 0.275).

Ağır BPD gelişimini erken yakalayabilmek amacıyla yapılan ROC analizinde, lökosit düzeyine ilişkin yüksek duyarlılık öncelikli bir eşik olarak 6.15×10^3 hücre/mm³ değeri belirlenmiştir. Bu eşik düzeyinde modelin duyarlılığı %81.5, özgülüğü ise %9.1 olarak hesaplanmıştır. Youden İndeksi düşük olmakla birlikte (-0.094), tarama için kullanılabilir.

4.3.3 Monosit Sayısı

Zaman içerisinde monosit düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.61, 357.95) = 17.113$, $p < .001$, $\eta^2 = .111$. Monosit düzeyleri doğum gününe kıyasla 1. gün ($p = .005$), 5. gün ($p < .001$) ve 28. günde ($p < .001$) anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca, 1. gün ile 5. ve 28. gün arasındaki fark da anlamlıdır (sırasıyla $p = .030$ ve $p < .001$). Ancak 5. gün ile 28. gün arasındaki fark anlamlı değildir ($p = .845$). BPD evresinin tek başına etkisi anlamlıdır, $F(3, 137) = 6.30$, $p < .001$, $\eta^2 = .121$. Bu sonuç, BPD şiddetinin genel monosit düzeylerini etkilediğini göstermektedir. “BPD yok” grubu ile “ağır BPD” grubu arasında anlamlı fark vardır ($p < .001$), “BPD yok” grubunun monosit düzeyleri daha düşüktür. “BPD yok” ile “hafif BPD” grubu arasındaki fark ise sınırda anlamlı bulunmuştur ($p = .055$). Diğer karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > .05$).



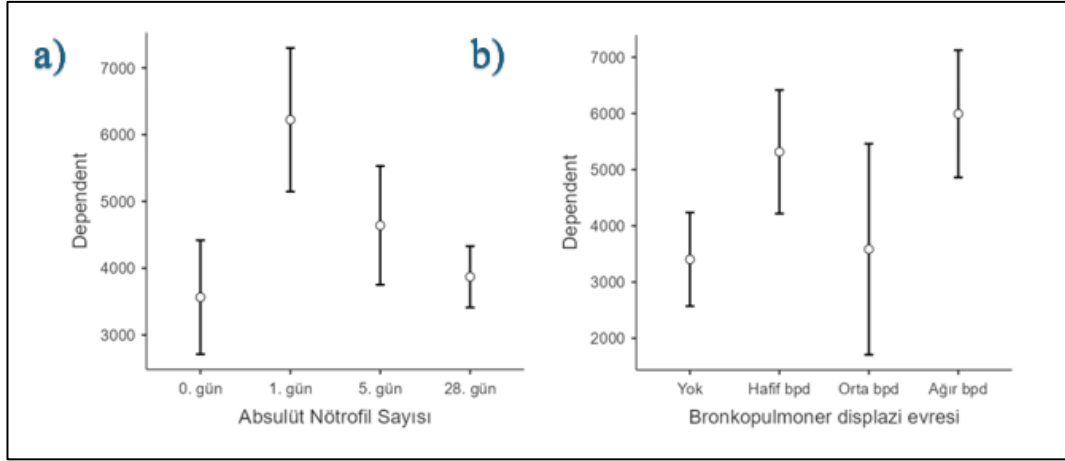
Şekil 4.10. a) Monosit sayısının tüm örnekleme zamanına bağlı değişimi, b) Monosit sayısı ortalamalarının BPD evrelerine göre değişimi

Monosit sayısının sınıflandırma becerisi değerlendirilmiştir. Monosit düzeyindeki her 1×10^3 hücre/mm³'lük artış, ağır BPD gelişme olasılığını anlamlı ölçüde artırmaktadır (OR $\approx$ 2.38, $p = .002$). Modelin genel sınıflandırma doğruluğu %64.5 olarak hesaplanmıştır (AUC = 0.686; Duyarlılık = 0.606; Özgüllük = 0.657). 1.32×10^3 hücre/mm³ düzeyindeki eşik değeri, duyarlılığı (%60.6) ve özgüllüğü (%64.8) arasında en dengeli sınıflama noktası olarak belirlenmiştir (Youden İndeksi = 0.254). 0.9050×10^3 hücre/mm³ düzeyindeki eşik noktası ise duyarlılığın en yüksek tutulduğu Youden İndeksi (0.205) ile belirlenmiştir. Bu eşik, modelin %90.9 duyarlılık ve %29.6 özgüllük ile çalıştığını göstermekte olup, özellikle riskli bireylerin doğru şekilde tanımlanmasında güçlü bir sınıflama sağlamaktadır.

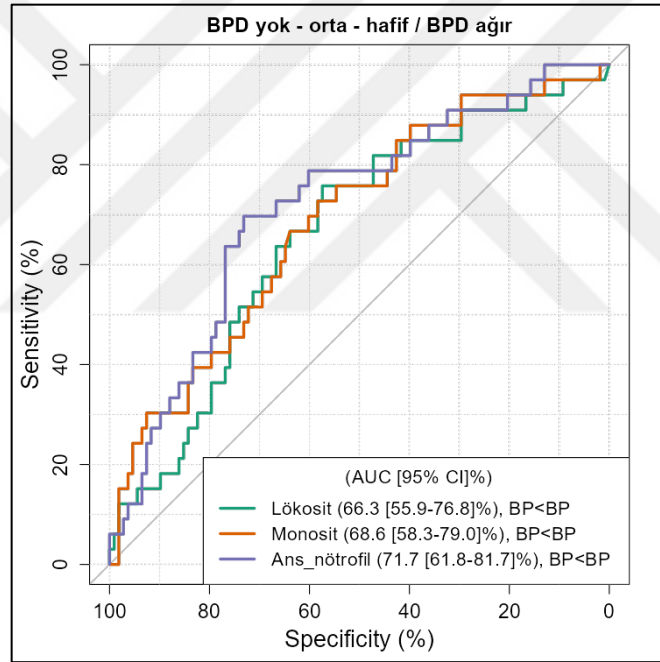
4.3.4 Nötrofil Sayısı

Zaman içerisinde nötrofil düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.50, 342.81) = 14.37, p < .001, \eta^2 = .095$. Zamana göre nötrofil düzeyleri, doğum gününe kıyasla 1. gün ($p < .001$) ve 5. gün ($p = .007$) anlamlı şekilde daha yüksektir. 28. gün düzeyi doğum günü ile karşılaştırıldığında fark anlamlı değildir ($p = .577$). Ayrıca 1. gün düzeyi, 5 ve 28. günden anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla $p = .005, p < .001$). BPD evresi, nötrofil düzeylerini genel olarak anlamlı biçimde etkilemiştir, $F(3, 137) = 6.44, p < .001, \eta^2 = .124$. “BPD yok” ve “ağır BPD” grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < .001$), ağır BPD grubunda ANS-nötrofil düzeyleri daha yüksektir. “BPD yok” ile “hafif BPD” karşılaştırması anlam sınırındadır ($p = .061$). Diğer karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > .05$).

Ancak zaman-BPD etkileşimi anlamlı değildir, $F(7.51, 342.81) = 0.60, p = .771, \eta^2 = .013$; bu da zaman içerisindeki değişimlerin BPD grupları arasında farklılık göstermediğini göstermektedir.



Şekil 4.11. a) Nötrofil sayısının tüm örneklemde zamana bağlı değişimi, b) Nötrofil sayısı ortalamalarının BPD evrelerine göre değişimi



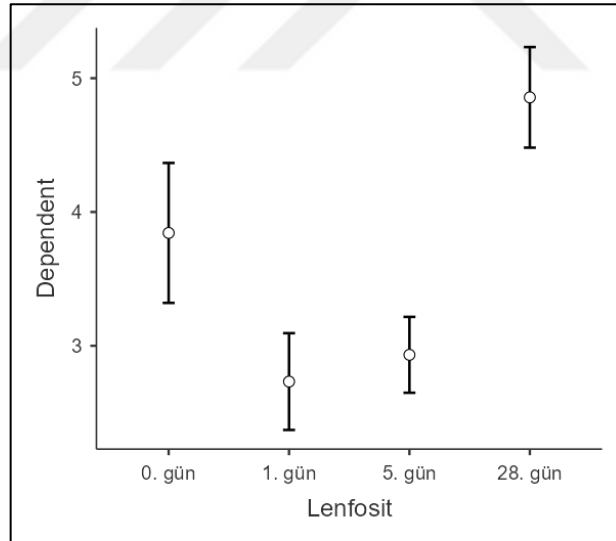
Şekil 4.12. Lökosit, monosit ve nötrofil biyobelirteçlerinin ağır BPD ve diğerlerini ayırıştırıcı gücü, ROC eğrisi

Nötrofil sayısındaki artış ağır BPD gelişimi riskini anlamlı şekilde artırmaktadır ($OR \approx 1.19$, $p = .002$). Modelin sınıflandırma doğruluğu %70.9, ROC eğrisi altında kalan alan ise %71.7 olarak hesaplanmıştır. 3.56×10^3 hücre/mm³ eşik değeri, duyarlılık (%72.7) ve özgüllük (%64.8) arasında klinik olarak dengeli bir sınıflama noktası sunmaktadır. Youden İndeksi = 0.375 olarak hesaplanmış olup, bu değer modelin hem pozitif hem negatif sınıflama başarısının yüksek olduğunu

göstermektedir. Klinik olarak riskli bireylerin tanıdan kaçırılmaması amacıyla yapılan ROC analizine göre, 2.08×10^3 hücre/mm³ mutlak nötrofil düzeyi, yüksek duyarlılık eşiği olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerinde modelin duyarlılığı %93.9, özgüllüğü ise %19.4 olarak hesaplanmıştır (Youden İndeksi = 0.133).

4.3.5 Lenfosit Sayısı

Lenfosit düzeylerinde zaman içinde anlamlı değişim gözlenmiştir, $F(2.28, 311.85) = 31.05$, $p < .001$, $\eta^2 = .185$. Doğum günü ile kıyaslandığında, 1. gün ($p < .001$) ve 5. gün ($p = .005$) lenfosit düzeyleri anlamlı şekilde daha düşüktür. 28. günde; doğum gününe, 1 ve 5. güne kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek lenfosit düzeyi gözlenmiştir ($p = .009$, $p < .001$, $p < .001$). 1. gün ile 5. gün arasındaki fark anlamlı değildir ($p = .629$). BPD grupları $F(3, 137) = 2.38$, $p = .072$, $\eta^2 = .050$ ve Zaman-BPD etkileşimi anlamlı değildir, $F(6.83, 311.85) = 1.45$, $p = .187$, $\eta^2 = .031$

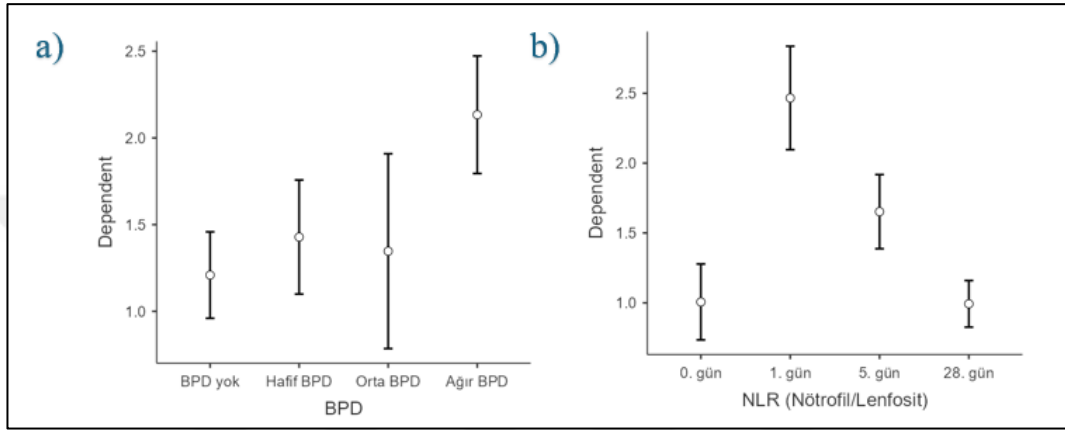


Şekil 4.13. Lenfosit değerlerinin tüm popülasyonda zaman içindeki değişimi

4.3.6 Nötrofil-Lenfosit Oranı

Nötrofil/Lenfosit Oranı düzeylerinin zaman içinde anlamlı biçimde değiştiği bulunmuştur, $F(2.70, 369.96) = 35.85$, $p < .001$, $\eta^2 = .207$.

Doğum anındaki NLR değerleri, 1 ve 5. günlere kıyasla anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p < .001$ ve $p = .001$). Buna karşılık, doğum günü ile 28. gün arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 1.000$). En yüksek NLR düzeyleri birinci günde gözlenmiş olup, bu değerler hem beşinci gün ($p < .001$) hem de 28. gün değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksektir. Ayrıca beşinci gün NLR düzeylerinin de 28. güne göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < .001$).



Şekil 4.14. a) Ortalama NLR değerlerinin BPD evreleri ile ilişkisi, b) NLR değerlerinin zamana bağlı değişimi

NLR düzeyleri açısından BPD evreleri arasında da anlamlı farklılıklar bulunmuştur, $F(3, 137) = 6.49$, $p < .001$, $\eta^2 = .124$. Post-hoc karşılaştırmalara göre, ağır BPD tanısı alan yenidoğanların NLR düzeyleri hem BPD olmayan gruba ($p < .001$) hem de hafif BPD grubuna ($p = .019$) kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Zaman-BPD etkileşimi anlamlı bulunmamış, yani zaman içindeki NLR değişim eğrisi BPD evrelerine göre anlamlı şekilde farklılık göstermemiştir ($p = .931$).

Yürütülen ROC ve binominal lojistik regresyon analizinde, nötrofil-lenfosit oranındaki her bir birimlik artışın, ağır bronkopulmoner displazi gelişme riskini anlamlı ölçüde artırdığı bulunmuştur ($OR \approx 2.13$, $p < .001$). Modelin genel sınıflandırma doğruluğu %68.8 olarak hesaplanmış; ROC eğrisi altında kalan alan ise %72.8'dir ($AUC = 0.728$), bu da modelin orta düzeyde ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir.

ROC analizi doğrultusunda, 1.44 değerindeki NLR kesme noktası, modelin en dengeli eşik değeri olarak belirlenmiştir. Bu eşikte duyarlılık %69.7, özgüllük

ise %69.4 olarak bulunmuş, Youden İndeksi ise 0.391 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, söz konusu eşik değerinin hem pozitif hem de negatif sınıflamada dengeli bir başarı sağladığını ve klinik açıdan güvenilir bir karar noktası sunduğunu göstermektedir.

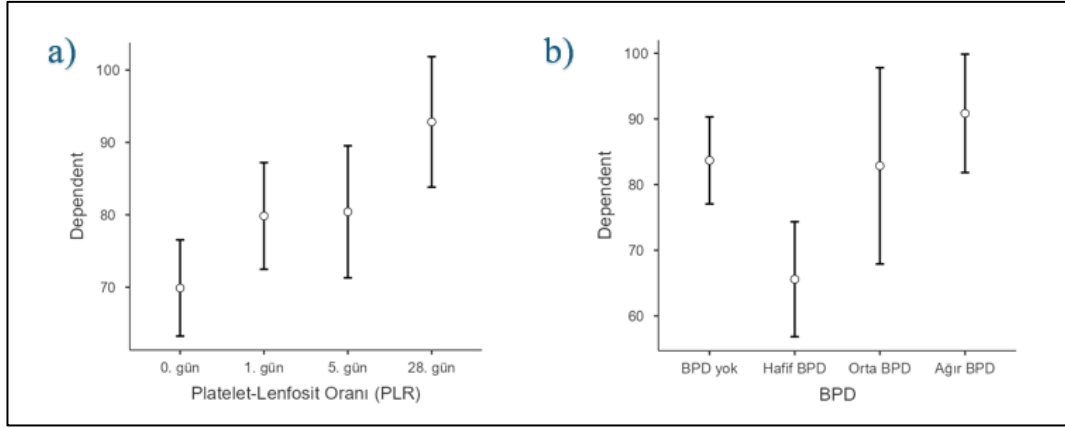
Öte yandan, pozitif vakaların mümkün olduğunca az kaçırılmasının öncelikli olduğu durumlarda, yüksek duyarlılığa sahip alternatif bir eşik değeri önerilmektedir. Bu kapsamda, 0.91 NLR değeri, duyarlılığı %90.9 gibi yüksek bir düzeye çıkarırken, özgüllük %33.3 olarak kalmaktadır (Youden İndeksi = 0.242). Bu eşik, özellikle koruyucu tarama amaçlı kullanım için uygundur.

4.3.7 CRP

CRP düzeylerine ilişkin tekrar ölçümler varyans analizi zaman içinde ve BPD evrelerine göre anlamlı bir fark ortaya koymamıştır.

4.3.8 Platelet-Lenfosit Oranı

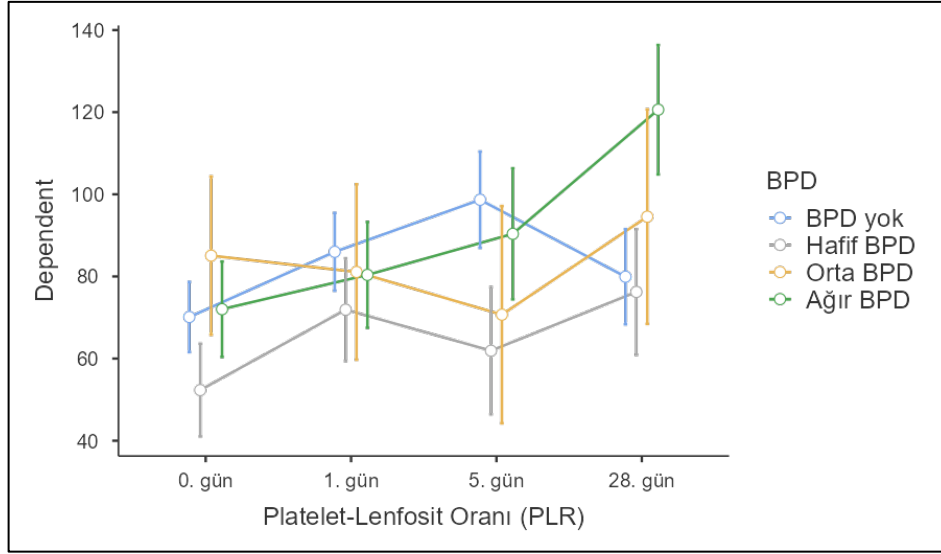
Zamanla PLR düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.69, 368.06) = 6.61$, $p < .001$, $\eta^2 = .046$. Zamana göre yapılan karşılaştırmalarda, 0. güne kıyasla 1. gün ve 5. gündeki PLR düzeyleri sırasıyla anlamlı farklılık göstermeye eğilimli olsa da (sırasıyla $p = .056$ ve $p = .174$), istatistiksel anlamlılık sınırında yer almıştır. 28. gündeki PLR düzeyleri ise 0. güne kıyasla anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < .001$).



Şekil 4.15. a) Tüm popülasyonda PLR'nin zamana bağlı değişimi, b) PLR ortalamalarının BPD evreleri ile ilişkisi

BPD düzeyleri arasındaki genel farklılıklar da anlamlıdır, $F(3, 137) = 5.83$, $p < .001$, $\eta^2 = .113$. Post-hoc analizler, hafif BPD grubunun PLR düzeylerinin BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p = .008$). Ayrıca, ağır BPD grubunun PLR düzeyleri hafif BPD grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < .001$). Ancak, orta BPD ile diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Ek olarak, zaman ile BPD grubu arasındaki etkileşim de anlamlı bulunmuştur, $F(8.06, 368.06) = 3.86$, $p < .001$, $\eta^2 = .078$. Bu bulgu, zaman içerisindeki PLR değişiminin BPD gruplarına göre farklılaştığını göstermektedir. Özellikle 28. günde, ağır BPD grubundaki bebeklerin PLR düzeyleri, hem BPD olmayan ($p < .001$), hem de hafif BPD ($p = .010$) grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. Beşinci günde, BPD yok grubunun PLR düzeyleri, hafif BPD grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksektir ($p = .016$).



Şekil 4.16. PLR değerlerinde zaman ve BPD etkileşimi

PLR’de her bir birimlik artış, ağır bronkopulmoner displazi gelişme olasılığını anlamlı düzeyde artırmaktadır ($OR \approx 1.02$, $p = .020$). Modelin genel sınıflama doğruluğu %60.3, ROC eğrisi altında kalan alan ise %61.9’dur ($AUC = 0.619$), bu da modelin sınıflayıcı gücünün sınırlı ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. ROC analizi sonucunda belirlenen 79.56 değerindeki PLR kesme noktasında duyarlılık %59.3, özgüllük %63.6 olarak bulunmuştur. Bu eşikte elde edilen Youden İndeksi = 0.229 olup, bu değer modelin sınıflama dengesini makul düzeyde sağladığını göstermektedir. Alternatif bir sınıflama stratejisi olarak, özellikle riskli hastaları kaçırmamak amacıyla duyarlılığı yüksek tutan bir eşik değeri belirlenmiştir. Bu amaçla belirlenen 50.21 PLR eşik değerinde modelin duyarlılığı %90.9 gibi yüksek bir seviyeye ulaşırken, özgüllük %12.0 düzeyinde kalmıştır (Youden İndeksi = 0.029).

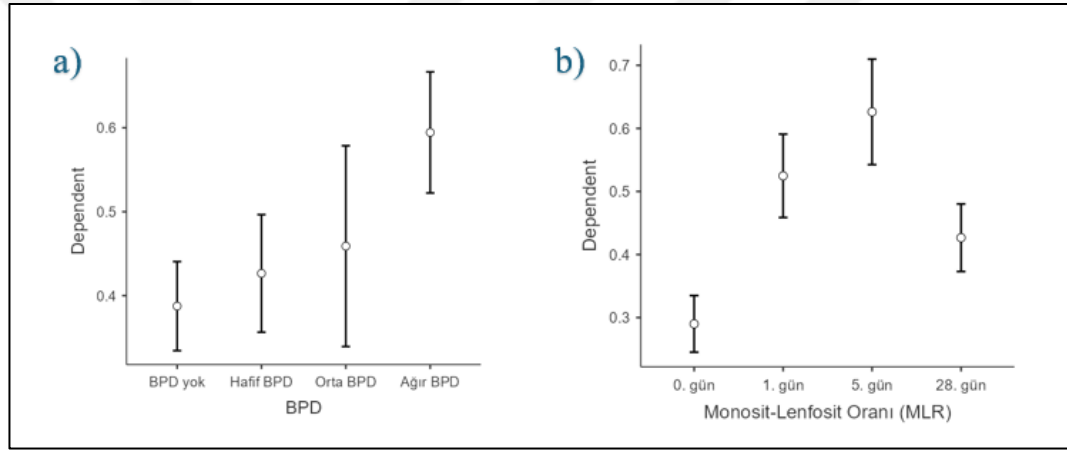
4.3.9 Monosit-Lenfosit Oranı

MLR düzeylerinde zamanla anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.67, 365.44) = 25.50$, $p < .001$, $\eta^2 = .157$. Post hoc karşılaştırmalar, doğum gününe kıyasla 1. gün ($p < .001$), 5. gün ($p < .001$) ve 28. günde ($p < .001$) MLR düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. 1. gün, 28. güne kıyasla anlamlı şekilde daha düşük MLR değerlerine sahiptir ($p = .042$). 5. gün ile

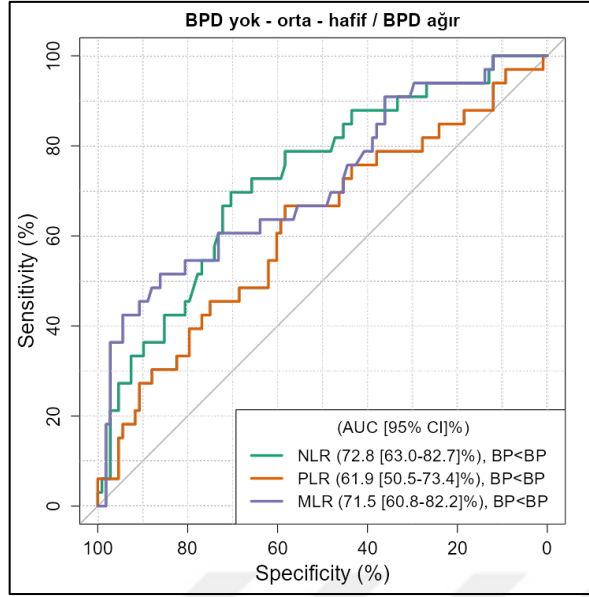
28. gün karşılaştırmasında da anlamlı bir fark gözlenmiş ve beşinci gündeki değerler daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$).

BPD grupları arasında MLR düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmıştır, $F(3, 137) = 7.18, p < .001, \eta^2 = .136$. Post hoc analizler, ağır BPD grubunun MLR düzeylerinin hem BPD olmayan gruba ($p < .001$) hem de hafif BPD grubuna ($p = .007$) göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, orta BPD grubuyla ağır BPD grubu arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = .226$).

Zaman ve BPD etkileşimi ise anlamlı bulunmamıştır, $F(8.00, 365.44) = 0.96, p = .469, \eta^2 = .021$.



Şekil 4.17. a) Monosit lenfosit oranı ortalamalarının BPD grupları ile ilişkisi, b) Monosit lenfosit oranlarının zamansal değişimi



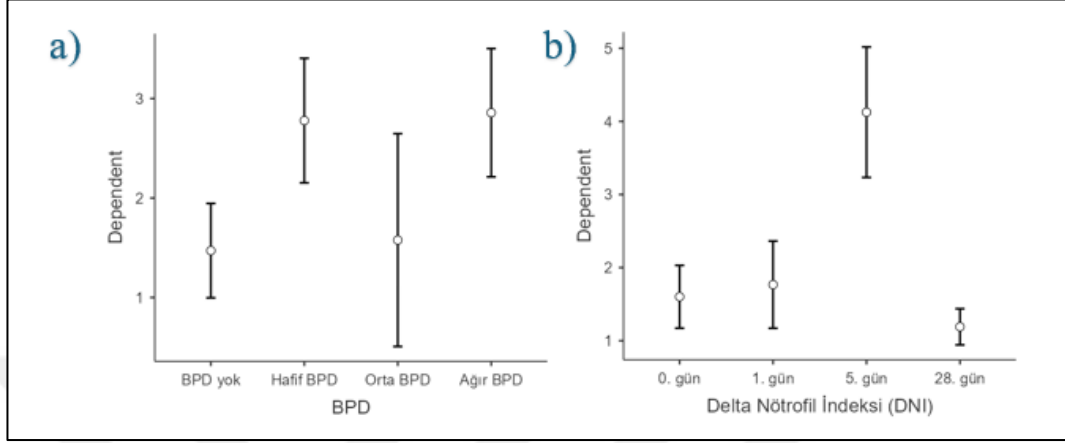
Şekil 4.18. NLR, PLR ve MLR değerlerinin ağır ve diğer BPD gruplarını ayırıştırma becerisi ROC eğrisi

Monosit-lenfosit oranındaki her bir birimlik artış, ağır bronkopulmoner displazi gelişme riskini anlamlı biçimde artırmaktadır. MLR'deki her bir birimlik artışın ağır BPD gelişme olasılığını yaklaşık 35.4 kat artırdığı görülmektedir ($OR \approx 35.39$). Modelin genel sınıflandırma doğruluğu %63.8, duyarlılığı %60.6, özgüllüğü ise %64.8 olarak hesaplanmıştır. ROC eğrisi altında kalan alan ($AUC = 0.715$), modelin sınıflayıcı performansının iyi düzeyde olduğunu göstermektedir. En yüksek Youden indeksinde ≈ 0.254 MLR ≈ 0.37 kesme noktası tespit edilmiştir. Yüksek duyarlılığın öncelendiği durumda, cut-off ≈ 0.32 düzeyinde duyarlılık %87.9, özgüllük %36.1 olarak hesaplanmıştır (Youden İndeksi = 0.240).

4.3.10 Delta Nötrofil İndeksi

Delta Nötrofil İndeksi düzeyleri zaman içinde anlamlı bir farklılık göstermiştir, $F(1.92, 263.66) = 24.15, p < .001, \eta^2 = .150$. Post-hoc karşılaştırmalar incelendiğinde, 0. gün ile 5. gün arasında anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ($p < .001$). Aynı şekilde, 1. gün ile 5. gün arasında da DNI düzeyi anlamlı şekilde artmıştır ($p < .001$). Öte yandan, 0. gün ile 1. gün ($p = .876$) ve 0. gün ile 28. gün

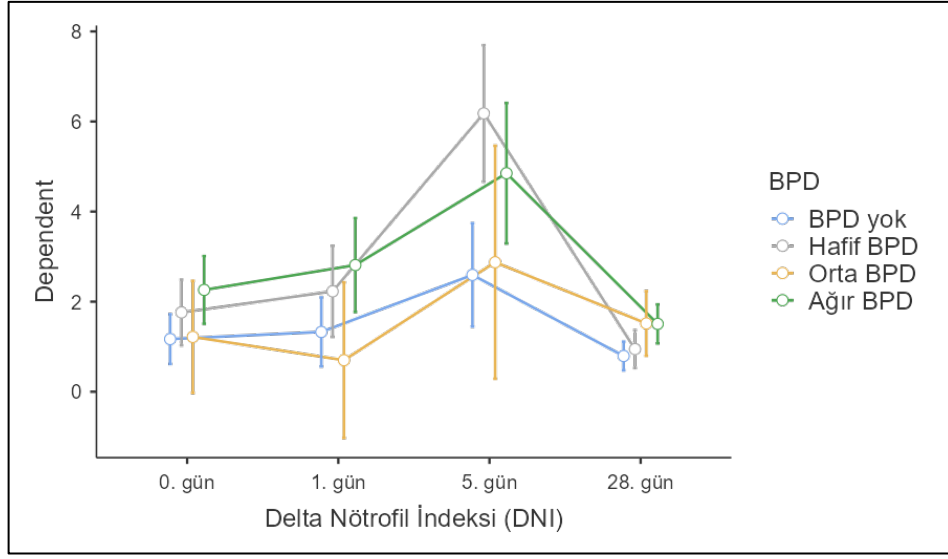
($p=.331$) arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. 28. gün ile önceki tüm zamanlar karşılaştırıldığında ise özellikle 5. gün ile 28. gün arasında belirgin bir azalma olduğu görülmektedir ($p<.001$).



Şekil 4.19. a) Delta Nötrofil İndeksinin BPD gruplarıyla ilişkisi, b) Tüm popülasyonda DNİ'nin zamansal değişimi

BPD grupları arasında DNİ düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur, $F(3, 137) = 5.92, p < .001, \eta^2 = .115$. Post-hoc analizler, ağır BPD ($p = .004$) ve hafif BPD ($p = .007$) grubunun DNİ düzeylerinin, BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

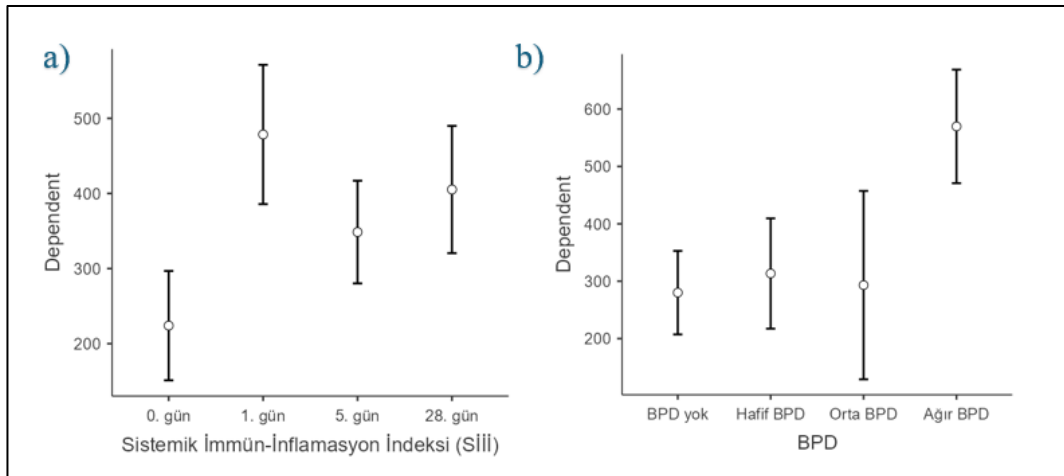
Zamana göre DNİ değişimi ile BPD durumu arasında anlamlı bir etkileşim etkisi de gözlenmiştir, $F(5.77, 263.66) = 2.83, p = .012, \eta^2 = .058$. Etkileşimi daha ayrıntılı incelemek için yapılan karşılaştırmalar, özellikle beşinci gün DNİ düzeylerinin hafif BPD grubunda, BPD olmayan ($p = .002$) gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.20. Delta Nötrofil İndeksinde BPD grupları ve zaman etkileşimi bulguları

Binominal lojistik regresyon analizine göre, DNİ düzeyindeki artış, ağır BPD gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır (OR = 1.245). Modelin genel doğruluğu %63.8, AUC değeri 0.676 olarak belirlenmiştir. DNİ $\approx$ 1.06 eşliğinde duyarlılık %66.7, özgüllük %54.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, erken tarama amacıyla yüksek duyarlılık hedeflenerek belirlenen DNİ $\approx$ 0.60 eşliğinde duyarlılık %97, ancak özgüllük %20 düzeyindedir.

4.3.11 Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

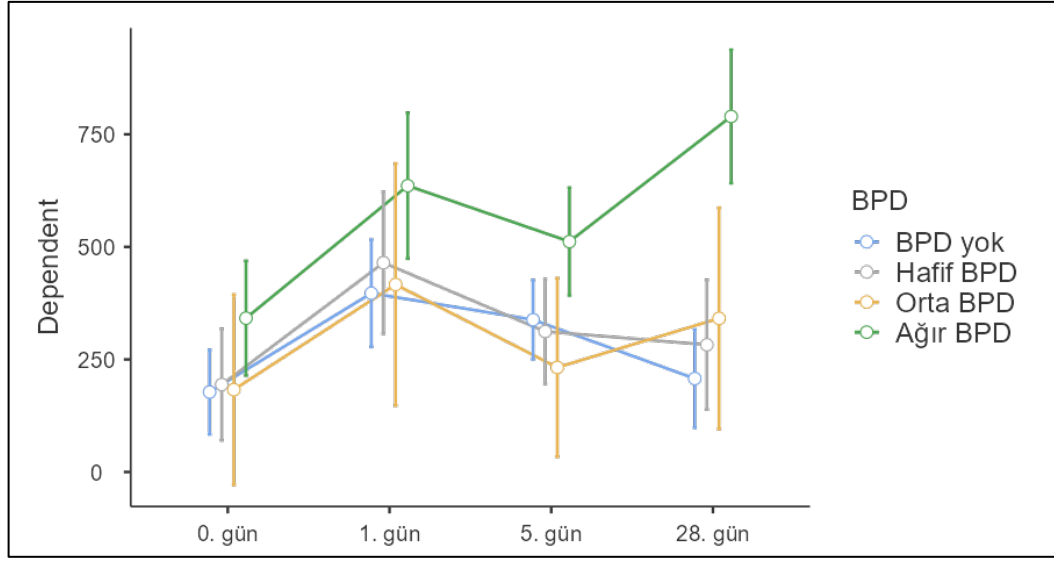


Şekil 4.21. a) Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksinin zamana göre değişimi, b) Sistemik İmmün İndeksi'nin BPD gruplarına göre değişimi

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi değerlerinde zaman içinde anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.72, 372.70) = 10.48, p < .001, \eta^2 = .071$. Post-hoc analizler doğrultusunda, 0. gün ile 1. gün ($p < .001$), 5. gün ($p = .020$) ve 28. gün ($p = .001$) ölçümleri arasında anlamlı artışlar gözlenmiştir. Ayrıca, birinci gün ölçümleri beşinci güne göre anlamlı şekilde yüksektir ($p = .028$). Bununla birlikte, 1. gün ile 28. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = .541$). BPD grupları arasında da anlamlı farklılıklar bulunmuştur, $F(3, 137) = 7.95, p < .001, \eta^2 = .148$. Özellikle ağır BPD grubunun Sİİİ düzeyleri, BPD olmayan gruba ($p < .001$), hafif BPD grubuna ($p = .002$) ve orta BPD grubuna ($p = .025$) kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hafif ve orta BPD grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = .997$).

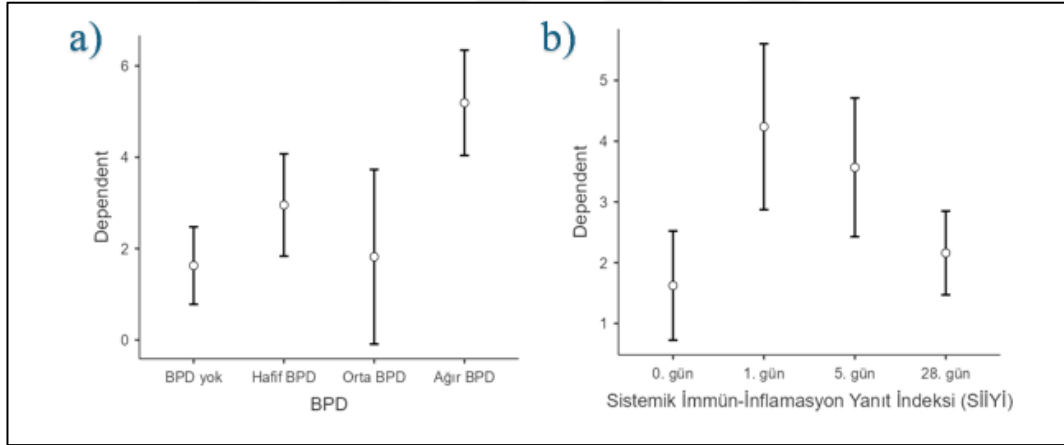
Ayrıca zaman ve BPD grubu arasında anlamlı bir etkileşim etkisi gözlenmiştir, $F(8.16, 372.70) = 2.79, p = .005, \eta^2 = .058$. Özellikle birinci gün itibariyle ağır BPD grubunun değerleri, BPD olmayan ($p = .003$) ve hafif BPD ($p = .008$) gruplarına göre anlamlı şekilde yüksektir. Benzer şekilde, beşinci gün ölçümünde ağır BPD grubunun değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksektir ($p = .003$). 28. gün ölçümlerinde ise bu fark daha da belirgin hale gelmiş; ağır BPD grubu, BPD olmayan ($p = .003$), hafif ($p < .001$) ve orta BPD ($p = .002$) gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksek Sİİİ düzeylerine sahip olmuştur.

Sİİİ düzeyindeki artış, ağır bronkopulmoner displazi gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır. Odds oranı 1.0033 olarak hesaplanmış olup, bu da Sİİİ'deki her bir birimlik artışın ağır BPD gelişme olasılığını yaklaşık %0.33 oranında artırdığını göstermektedir. Modelin genel doğruluğu %69.5, AUC = 0.753, duyarlılığı %66.7, özgüllüğü ise %70.4 olarak bulunmuştur. Sİİİ ≈ 192.04 kesme değeri, duyarlılık %66.7, özgüllük %70.4 sağlayarak hem pozitif hem de negatif sınıflamada dengeli bir performans sergilemektedir (Youden İndeksi ≈ 0.371). Ağır BPD olgularını kaçırmamak amacıyla yüksek duyarlılığa öncelik verilen senaryoda, Sİİİ ≈ 162.50 kesme noktasında %84.8 duyarlılık, %26.9 özgüllük olarak bulunmuştur (Youden İndeksi ≈ 0.117).



Şekil 4.22. Sistemik immün inflamasyon indeksi zaman ve BPD grup etkileşimi

4.3.12 Sistemik İmmün-İnflamasyon Yanıt İndeksi



Şekil 4.23. a) BPD gruplarına göre Sistemik immün inflamasyon yanıt indeksi, b) Sistemik immün inflamasyon yanıt indeksinin zamansal değişimi

Zaman faktörünün Sistemik İmmün-İnflamasyon Yanıt İndeksi üzerindeki ana etkisi anlamlı bulunmuştur, $F(2.67, 365.20) = 6.36$, $p < .001$, $\eta^2 = .044$. Post-hoc karşılaştırmalar, 0. gün ölçümünün 1. gün ($p < .001$) ve 5. gün ($p = .033$) ölçümlerine kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, doğum günü ile 28. gün arasındaki fark anlamlı değildir ($p = .747$). Bu bulgular, doğumu takiben erken dönemde immün-inflamasyon yanıtında belirgin bir artış olduğunu, ancak bu artışın zamanla azaldığını göstermektedir. BPD

grupları arasında da anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır, $F(3, 137) = 8.48$, $p < .001$, $\eta^2 = .157$. Ağır BPD grubundaki bireylerin SİİYİ düzeyleri, BPD olmayan gruba ($p < .001$), hafif BPD grubuna ($p = .033$) ve orta BPD grubuna ($p = .017$) kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Hafif ve orta BPD grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = .742$), ayrıca BPD olmayan grup ile orta BPD grubu da benzer düzeydedir ($p = .998$). Bu bulgular, SİİYİ düzeylerinin yalnızca ağır BPD grubunda belirgin olarak arttığını göstermektedir. Bununla birlikte, zaman-BPD etkileşimi anlamlı bulunmamıştır, $F(8.00, 365.20) = 0.52$, $p = .845$, $\eta^2 = .011$. Bu sonuç, zaman içerisindeki değişim deseninin BPD gruplarına göre farklılaşmadığını göstermektedir. Yani, tüm gruplarda zamanla gözlenen değişim benzer yön ve büyüklükte olmuştur.

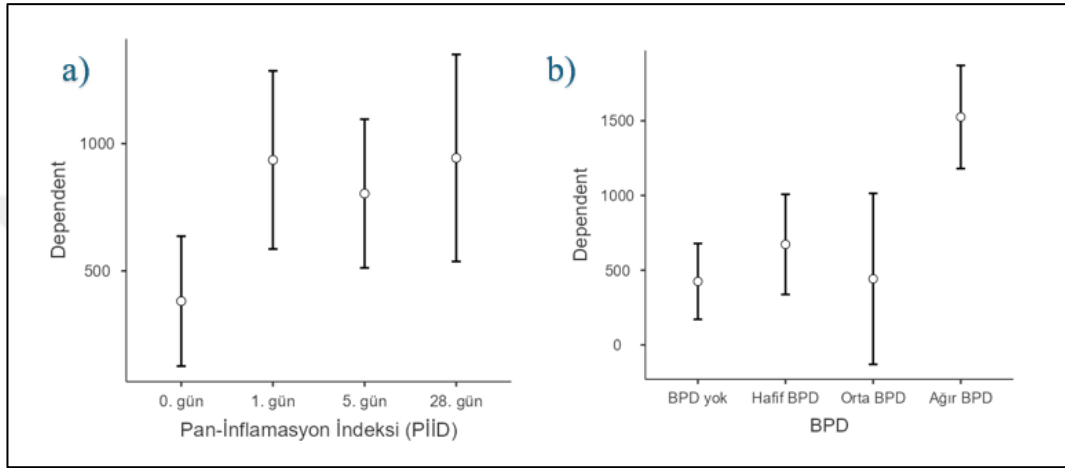
SİİYİ'deki her bir birimlik artış, ağır BPD gelişme riskini yaklaşık %24.3 artırmaktadır (OR = 1.243). ROC analizine göre, SİİYİ değişkeni için optimal eşik değeri yaklaşık 1.92 olarak belirlenmiş olup, bu noktada modelin duyarlılığı %69.4, özgüllüğü %66.7 ve Youden İndeksi 0.361 olarak hesaplanmıştır; bu da duyarlılık ve özgüllük arasında iyi bir denge sağlayarak modelin genel sınıflandırma başarısını (%68.8 doğruluk, AUC = 0.746) artırmaktadır.

Öte yandan, duyarlılığın öncelendiği durumlar için önerilen yaklaşık 0.57'lik eşik değerinde, modelin duyarlılığı %84.8 gibi yüksek bir seviyeye ulaşmakta, ancak özgüllüğü %16.7'ye düşmekte ve Youden İndeksi 0.015 olarak hesaplanmaktadır. Bu değer tarama testlerinde kullanılabilir.

4.3.13 Pan-immun İnflamasyon İndeksi

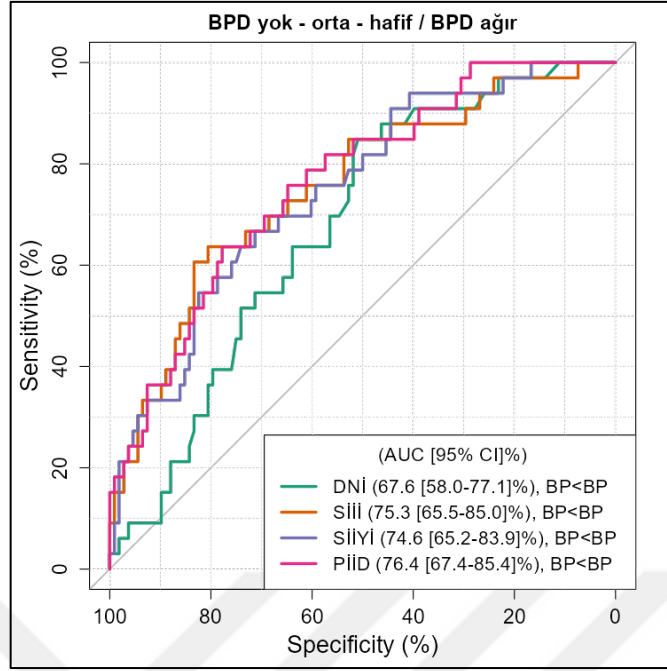
Zamana bağlı olarak Pan-immun İnflamasyon İndeksi'nde anlamlı bir değişim gözlenmiştir, $F(2.57, 351.91) = 2.91$, $p = .043$, $\eta^2 = .021$. Post-hoc analizlere göre, 0. gün ölçümü 1. güne göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p = .008$). Ayrıca, 0. gün ile 28. gün arasındaki fark sınırda anlamlılık göstermektedir ($p = .067$) ve 0. gün ile 5. gün farkı anlamlı değildir ($p = .108$). Diğer zaman dilimleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > .10$). BPD grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır, $F(3, 137) = 9.16$, $p < .001$, $\eta^2 = .167$. Özellikle ağır BPD grubunun PİİD düzeyi, BPD olmayan gruba kıyasla

anlamli düzeyde yüksektir ($p < .001$). Ayrıca ağır BPD grubunun, hem hafif ($p = .003$) hem de orta ($p = .009$) BPD gruplarına kıyasla da anlamli şekilde daha yüksek PİİD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Hafif ve orta BPD grupları ile BPD olmayan grup arasında ise anlamli fark bulunmamıştır ($p > .64$). Zaman-BPD etkileşimi istatistiksel olarak anlamli değildir, $F(7.71, 351.91) = 1.56$, $p = .138$, $\eta^2 = .033$.



şekil 4.24. a) Pan-immun inflamasyon indeksinde zamansal değerşim, b) BPD gruplarında ortalama Pan-immun inflamasyon indeksi

PİİD düzeyindeki artış, ağır bronkopulmoner displazi gelişme olasılığını anlamli şekilde artırmaktadır ($p < .001$); odds oranı 1.001 olup, PİİD'deki her bir birimlik artış ağır BPD riskini %0.1 oranında yükseltmektedir. Eşik değerı ≈ 207.04 olarak belirlendiğinde, modelin duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %71.3, doğruluğu %70.2 ve AUC değerı 0.764 olarak hesaplanmıştır. Eşik değerı ≈ 159.68 seşildiğinde, duyarlılık %87.9'a yükselmekte, ancak özgüllük %25'e düşmektedir.



Şekil 4.25. DNI, Sİİ, SİİYİ ve PİİD değerlerinin ağır BPD ve diğerlerini ayırıştırma gücü ROC analizi

Çizelge 4.12. ROC analizi bulguları

		Kesme noktası	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	AUC
Hemoglobin 1. gün	Optimal	15,05	64,80	60,60	63,80	0,68
	Yüksek duyarlılık	12,65	90,70	24,20		
Hemoglobin 5. gün	Optimal	13,75	69,70	70,40	70,20	0,73
	Yüksek duyarlılık	11,95	87,00	39,40		
Lökosit	Optimal	$7,09 \times 10^3$	63,60	63,90	63,80	0,66
	Yüksek duyarlılık	$6,15 \times 10^3$	81,50	9,10		
Monosit	Optimal	$1,32 \times 10^3$	60,60	65,70	64,50	0,68
	Yüksek duyarlılık	$0,9050 \times 10^3$	90,90	29,60		
ANS Nötrofil	Optimal	$3,56 \times 10^3$	72,70	64,80	70,90	0,72
	Yüksek duyarlılık	$2,08 \times 10^3$	93,90	19,40		
NLR	Optimal	1,44	69,70	69,40	68,80	0,73
	Yüksek duyarlılık	0,91	90,90	33,30		
PLR	Optimal	79,56	59,30	63,60	60,30	0,62
	Yüksek duyarlılık	50,21	90,90	12,00		
MLR	Optimal	0,41	60,60	64,80	63,80	0,71
	Yüksek duyarlılık	0,37	87,90	36,10		
DNI	Optimal	1,06	66,70	54,50	63,80	0,67
	Yüksek duyarlılık	0,60	97,00	29,00		
Sİİ	Optimal	1386,00	66,70	70,40	69,50	0,75
	Yüksek duyarlılık	162,50	84,80	26,90		
SİİYİ	Optimal	1,92	69,40	66,70	68,80	0,74
	Yüksek duyarlılık	0,57	84,80	16,70		
PİİD	Optimal	207,00	66,70	71,30	70,20	0,76
	Yüksek duyarlılık	159,68	87,90	25,00		

4.3.14 Stepwise Lojistik Regresyon Bulguları

Ağır BPD gelişimini yordamak amacıyla yapılan stepwise lojistik regresyon analizi sonuçları, değişkenlerin önem sırasını ortaya koymuştur. İlk model yalnızca sabit terimi içermekte ve anlamlı bulunmuştur, Wald $\chi^2(1) = 35.53$, $p < .001$. İkinci adımda eklenen PİİD değişkeni, modeli anlamlı şekilde iyileştirmiştir ($\Delta\chi^2 = 20.18$, $p < .001$). PİİD'deki OR = 1.00 (95% GA [1.00, 1.00]) küçük artışların dahi ağır BPD riskini artırdığını göstermektedir. Üçüncü adımda modele eklenen hemoglobin düzeyi (beşinci. gün), ağır BPD riskini azaltıcı yönde anlamlı bir yordayıcı olmuştur (OR = 0.72–0.74, 95% GA [0.60, 0.88], $p < .001$). Bu değer, hemoglobindeki her bir birim artışın ağır BPD olasılığını yaklaşık %26–28 oranında düşürdüğünü göstermektedir. Son modelde eklenen lökosit düzeyi ise marjinal düzeyde katkı sağlamış ($p = .06$), OR = 0.83 (95% GA [0.69, 1.01]) ile her bir birim artışın ağır BPD riskini yaklaşık %17 oranında azalttığını göstermiştir.

Son modelin uyum istatistikleri de kabul edilebilir düzeydedir (McFadden $R^2 = .25$, Nagelkerke $R^2 = .36$, Tjur $R^2 = .29$, Cox & Snell $R^2 = .24$). Modelin ayırt edicilik gücü AUC = .81 olup, sınıflandırma doğruluğu %82.3'tür. Bu doğruluk yüksek özgüllük (*specificity* = .96) ve nispeten düşük duyarlılık (*sensitivity* = .36) ile sağlanmıştır.

Genel olarak, bulgular ağır BPD gelişimini en güçlü biçimde PİİD'in artırdığını, hemoglobin düzeyinin koruyucu etkisi olduğunu ve lökosit düzeyinin sınırlı katkı sağladığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Bronkopulmoner displazi 50 yılı aşkın süre önce tanımlanan, zaman içerisinde tanımı değişen, karmaşık ve patofizyolojisinde multifaktöriyel sebeplerin rol oynadığı bir hastalıktır. Günümüzde hala erken tanı için yol gösterici bir belirteç veya spesifik bir yöntem bulunmamaktadır. Tanı konulduğunda hastalar için geç olmakta, BPD ve eşlik eden komplikasyonlar ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Yıllar içerisinde erken tanı ve tedavide yol gösterici olabilecek belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İnflamatuvar hasar, immünite, oksidatif stres gibi patofizyolojide rol oynayan mekanizmalar üzerinden yola çıkılarak sitokin düzeyleri, mikroRNA'lar, hematolojik parametreler incelenmiştir. Ancak BPD tanısı için yol gösterici spesifik bir belirteç henüz belirlenememiştir.

Bu çalışmada bu eksiklik üzerinden yola çıkılmış ve literatürde tanımlanmış olan, özellikle inflamatuvar ve malign hastalıklar ile ilişkileri üzerine çok sayıda çalışmalar yapılan proinflamatuvar belirteçler ile BPD evresi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Akdeniz Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, 2020-2024 yılları arasında takip edilmiş; 32 hafta ve altı, 1500 gram ve altı doğan prematüre 141 bebek incelenmiştir. %56,7 hastaya BPD tanısı konmuştur. Literatür ile kıyasladığımızda aşırı prematüre bebeklerde BPD insidansı %10-89 arasında bildirilmiştir (85). BPD için en güçlü risk faktörleri prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır (87-90).

Çalışmamızda da paralel olarak gestasyonel haftalara göre yapılan karşılaştırmada, özellikle 25–26 hafta, 29–30 hafta ve 31–32 hafta doğan olgular arasında BPD evresi açısından anlamlı farklar görülmüştür. 25–26 haftalık doğan olguların %42.2'si orta/ağır BPD grubunda yer alırken, bu oran BPD yok/hafif grubunda yalnızca %5.2'dir. Benzer şekilde, 29–30 haftalık doğan olguların %49.0'ı BPD yok/hafif grubundayken, orta/ağır BPD grubunda bu oran yalnızca %13.3'tür, bu da daha ileri gebelik haftalarında BPD şiddetinin azaldığını

göstermektedir. Ayrıca, 31–32 haftalık doğan olguların tamamı BPD yok/hafif grubunda yer alırken, orta/ağır BPD grubunda bu gebelik haftasında doğan hiçbir olguya rastlanmamıştır. Bu bulgular önceki çalışmaları desteklemekte ve gebelik haftası ne kadar küçük olursa BPD sıklık ve şiddetinin o denli arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda düşük doğum ağırlığının da BPD şiddetini artıran başlıca faktörlerden biri olduğunu ve özellikle 1000 gramın altındaki doğumlarda ağır BPD gelişme riskinin belirgin şekilde yükseldiğini ortaya koyduk. Literatüre baktığımızda da bulgular benzer niteliktedir. BPD tanısı alan bebeklerin %95'i çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir (92). Önceki çalışmalarda 22–24. haftalarında doğan bebeklerin yaklaşık %80'ine BPD tanısı konulduğu gösterilmiştir (91). Bizim çalışmamızda 22–24 hafta ve 500 gram altı gibi nadir gruplar arası karşılaştırmalar anlamlılık göstermemiş olup, bu bulgular örneklem sayısının küçüklüğü ile açıklanabilir.

Prenatal faktörlere bakıldığında cinsiyet, anne yaşı, annede kronik hastalık öyküsü, preeklampsi-eklampsi, EMR ve süresi, koryoamniyonit, annenin gebelikte sigara kullanımı, antenatal steroid kür sayısı, çoğul gebelik ve yardımcı üreme tekniği kullanımı ile BPD evreleri (yok/hafif-orta/ağır) arasındaki ilişki incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak literatürde; erkek cinsiyet (90, 93), koryoamniyonit (94), maternal sigara kullanımı (95, 96) risk faktörleri arasında yer almaktadır. Olgular arasında yalnızca üç anne sigara içmekte ve altı tane annenin sigara içip içmediği bilinmemektedir. Bu nedenle sonuçların istatistiksel olarak anlamlı çıkmama sebebi olgu sayısının azlığı ile açıklanabilir. Ancak koryoamniyonit için literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Belirsizlik nedeni ile TND'nin güncel BPD rehberinde koryoamniyonitten risk faktörü olarak bahsedilmemektedir (86). Cinsiyet faktörüne bakıldığında çalışmamızda erkek/kız oranı benzer olmasına rağmen sonuçlar anlamlı çıkmamıştır. Aynı zamanda çelişkili bulguların istatistiksel analizin BPD var/yok şeklinde değil, yok/hafif BPD ve orta/ağır BPD grupları arasında karşılaştırma yapılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü ancak keşifsel olarak BPD var/yok olarak koryoamniyonit ve erkek cinsiyete bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Göbek kordonu klemplenme zamanı, canlandırma gereksinimi gibi faktörler de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Orta-ağır BPD'li hastalarda göbek kordonunun hemen klemplenme ve canlandırma gereksinimi oranı belirgin olarak daha yüksektir. Bakıldığında canlandırma yapılacağı öngörülen veya doğum esnasında ilk dakikada canlandırma gereksinimi olan bebeklerde göbek hemen klemplenmektedir, dolayısıyla bu iki değişken birbirini direkt olarak etkilemektedir. Göbek kordonunun geç klemplenmesi BPD için koruyucu bir faktör gibi görünmekte ancak geç klempleme yapılan bebeklerin daha stabil ve müdahale gerektirmeyen olgular olduğu unutulmamalıdır. Burada düşünülmesi gereken canlandırma sırasında yapılan uygulamaların akciğer hasarına neden olabileceği ve BPD'ye giden sürece yol açabileceği ihtimalidir. Bu nedenle özellikle orta-ağır BPD'si olan hastalarda canlandırma gereksinimi ve erken klempleme oranının yüksek olması şaşırtıcı değildir, bu uygulamaların patofizyolojide rol oynayan etkenler olduğu düşünülmüştür. Öte yandan, literatüre bakıldığında doğum salonunda bebeğin entübe edilmesi BPD için risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (82). Bizim çalışmamızda doğum salonunda entübe edilen hastalar ayrıca belirtilmemiş olup canlandırma gereksinimi olan gruba dahil edilmiştir. Bu bulgular literatürü desteklemektedir. Canlandırma gereksinimi olan bir bebeğe geç klempleme yapılamayacağından bebeğin durumuna ve koşullara göre klempleme zamanı belirlenmelidir. TND'ye göre solunum desteği gerektiren <32 hafta pretermier için solunum çabasının başlatılması sonrası klempleme önerilmektedir (20). Ancak bu uygulama yenidoğan canlandırmasında henüz rutin değildir (162).

Sonuçlar postnatal dönemde görülen patolojilerin de BPD evresi ile güçlü ilişkisini göstermektedir. Özellikle sürfaktan ihtiyacı, orta ve ağır BPD gelişen bebeklerde oldukça yaygın olarak gözlenmiştir. Bu gruptaki bebeklerin %91,1'i sürfaktana ihtiyaç duymuştur, Aynı şekilde, RDS görülme sıklığı da daha ciddi BPD grubunda belirgin şekilde yüksektir. Bu bulgular literatür ile örtüşmektedir (35, 163). Mekanik ventilasyon, inflamatuvar süreçler, olgunlaşmamış akciğerde görülen 'büyüme duraklaması', oksidatif stres BPD patogenezinde rol oynamaktadır (8). Bu nedenle modern RDS yönetimindeki amaç, sağkalımı arttırmak ve hava kaçağı ile BPD gibi komplikasyonları en aza indirmektir. Bunun için mümkün olduğunca entübasyondan kaçınılması, CPAP tercih edilmesi,

sürfaktanın non-invaziv yöntemlerle verilmesi, mekanik ventilasyon gerekli ise volüm kontrollü modların tercih edilmesi RDS'li hastaları BPD'den korumaya yardımcı olur (35).

Patent duktus arteriozus, orta/ağır BPD grubunda anlamlı derecede daha sık görülmüştür. PDA tedavisi açısından da gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Orta/ağır BPD grubunda medikal tedavi alanların oranı %55,6 iken, BPD yok/hafif grupta %28,1'dir. Literatürde de PDA'nın BPD için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (164). Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın soldan sağa şant yoluyla akciğer kanlanmasını ve ödemi artıracağı, bu durumun da akciğer hasarında rol oynayan MV gereksinimine yol açabileceği bilinmektedir (86). Ancak sonrasında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2006-2015 yılları arasında, 280 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, gebelik yaşı 23-30 hafta arasında olan 61500 prematüre bebeğin kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, yıllar içinde PDA için non-steroid anti-enflamatuvar tedavi ve cerrahi ligasyon sıklığında istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmesine karşın, BPD sıklığının %20 civarında sabit kaldığı belirlenmiştir (165). 2006-2013 yılları arasında, toplam 25 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen gebelik yaşı <28 hafta olan 12000 prematüre bebeği içeren büyük bir meta-analizde, PDA'nın tedavi edilip edilmemesinin orta-ağır BPD üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (166).

Bu çalışmalar doğrultusunda PDA'nın BPD için risk faktörü olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da orta-ağır BPD grubunda PDA'nın sık görülme sebebi ortak risk faktörleri (çok düşük doğum ağırlığı, düşük gebelik haftası) ile açıklanabilir. Ancak PDA akciğere giden kan volümünü artırarak akciğer ödemine, solunum iş yükünün artmasına neden olabilir; dolayısıyla mekanik ventilatör gereksinimini artacağı için PDA'nın takip ve tedavisinin titizlikle yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

TND'de gebelik yaşı <28 hafta olan ADDA bebeklerde, ilk 72 saat içinde PDA'nın ekokardiyografi ile taranmasını ve hemodinamik anlamlı PDA'nın non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi edilmesini önermektedir (48).

Prematür retinopati, özellikle ROP evre 3, orta/ağır BPD grubunda daha yüksek oranda gözlenmiştir (%22.2 vs. %7.3). Ayrıca, BPD yok/hafif grubundaki

olguların %55.2'sinde hiç ROP izlenmezken, bu oran orta/ağır BPD grubunda yalnızca %26.7'dir. ROP tedavisi gereksinimi de BPD evresi ile güçlü şekilde ilişkilidir. Birçok klinik çalışma, BPD'nin ileri evre ROP ile ilişkili olduğunu göstermektedir (167, 168). Bunun sebebi iki hastalığın benzer patolojik mekanizmalar ile ortaya çıkması ile açıklanabilir. Yaşam kurtarıcı olan oksijen tedavisi, akciğerde inflamasyona yol açarak BPD gelişimine neden olmaktadır. BPD, bozulmuş alveoler ve vasküler gelişim ile azalmış akciğer fonksiyonu ile karakterizedir (82). Aynı zamanda, bu prematüre bebeklerin retinası da olgunlaşmamış olup, yetersiz retinal damarlara sahiptir. Hiperoksiye maruz kalma, retina damarlarının başlangıçta obliterasyonuna, ardından hipoksiye ve retinada vasküler endotelyal büyüme faktörü aşırı üretimine, bunun sonucunda da neovaskülarizasyona ve ROP gelişimine yol açmaktadır (168, 169). Son yıllarda inflamazom kaskadı aktivasyonu hem BPD hem de ROP ile ilişkilendirilmiştir. Daha önceki çalışmalar, NLRP3 inflamazomu aktivasyonu ve artmış IL-1 β :IL-1ra oranının BPD gelişimini öngördürücü olduğunu göstermiştir (170). Benzer şekilde, IL-1 β ve IL-18 artışı da preterm bebeklerde ROP ile ilişkilendirilmiştir (171).

Bizim çalışmamızda da, ileri ROP evrelerinin BPD şiddetiyle ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bulgular literatür ile uyumlu olup hem BPD hem ROP açısından oksijen tedavisinin gereksiz kullanımından kaçınılmasının, mekanik ventilasyon yerine non-invaziv solunum desteği yöntemlerinin tercih edilmesinin, erken ekstübasyonun ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Sepsis varlığı, BPD evresi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Literatürde de bunun örnekleri mevcuttur. Kanıtlanmış sepsis oranı orta/ağır BPD grubunda %55.6 iken, BPD yok/hafif grubunda %28.1 düzeyindedir. Orta/ağır BPD grubundaki olguların %95.6'sı klinik sepsis geçirmiştir, bu oran diğer grupta yalnızca %53.1'dir. Klinik çalışmalarda da sepsis ile BPD arasında korelasyon saptanmıştır (91). Yenidoğanlarda sepsis ve BPD arasındaki bu ilişkinin bir nedeni, neonatal sepsiste sıklıkla gerekli olan uzamış veya yüksek düzeyde ventilatör desteği ve oksijen maruziyeti olabilir. Yine sepsiste de inflamatuvar süreçler rol oynadığından benzer sitokinler iki hastalığın patofizyolojisinde rol oynar. Aynı zamanda sepsis yenidoğanlar için önemli bir mortalite nedenidir. Bu nedenle

sepsisten kaçınmak için el hijyeni, hemşire bakımı, izolasyon önlemlerine dikkat edilmelidir.

Ayrıca, eritrosit transfüzyonu gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. BPD olmayan ve hafif BPD grubundaki olguların %74.0'ına, orta ve ağır BPD grubundaki olguların ise %100'üne eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır. Bu durum oksijen desteği alan bebeklerin transfüzyon için tanımlanan eşik hemoglobın değerlerinin düşük olması ile ilgili olabilir. Aynı zamanda orta-ağır BPD grubunda inflamasyon nedenli eritrosit yapımının azalması ile de ilişkili olabilir. Eritrosit transfüzyonu ile BPD ilişkisi 2023 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve metaanaliz çalışmasında incelenmiş ve sonuçlar belirsiz çıkmıştır (172).

Bronkopulmoner displazi evresi ile mekanik ventilasyon ve non-invaziv solunum desteği süreleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Mekanik ventilasyon süresi, orta-ağır BPD grubunda anlamlı şekilde daha uzundur. Orta/ağır BPD grubunda ortalama MV süresi 15 gün iken, buna karşın BPD yok/hafif grubunda bu süre yalnızca bir gündür. Orta/ağır BPD grubunda medyan NISD süresi 35 gün, BPD yok/hafif grubunda ise 12 gün olarak hesaplanmıştır. Bu hastalığın patofizyolojisi gereği beklenen bir bulgudur. BPD için mekanik ventilasyon ve ilişkili barotravma, volütravma, atelektotravma gibi komplikasyonların BPD patofizyolojisinde rol oynadığından bahsetmiştik. Hastalar oksijen desteğinden ayrılmadıkça kısır döngüye girmekte ve oksijen toksisitesine bağlı olarak BPD şiddeti artmaktadır. Hastaları mümkünse hiç entübe etmemek, non-invazif solunum desteklerini tercih etmek ve entübasyon gerekli ise volüm kontrollü modların kullanılması, mümkün olan en kısa sürede ekstübe edilmesi kritik öneme sahiptir.

BPD orta/ağır grubunda FiO_2 oranları tüm zaman noktalarında daha yüksektir. Özellikle 28. günde BPD orta ve ağır grubunda oksijen kullanımı BPD yok ve hafif olanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Hastalığın tanısı ve evrelemesinin bu parametreler ile ilişkisi olması nedeni ile bunlar da beklenen bulgulardır. Birçok çalışmada mekanik ventilasyonun akciğer hasarı ile ilişkili olduğu, mekanik ventilasyonun da BPD ile ilişkisi gösterilmiştir (16, 163).

Analizler, total parenteral beslenme süresinin BPD evresiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir. BPD orta-ağır grubundaki olguların TPN süresi ortalaması 19.6 gün iken, BPD yok veya hafif olan grupta bu süre 12.7 gün olarak bulunmuştur. Prenatal ve postnatal büyüme kısıtlılığı, BPD gelişimi için önemli risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (173, 174). BPD gelişen preterm bebekler ile gelişmeyenlerin beslenme ve büyüme durumlarını karşılaştıran bir çalışmada, BPD gelişen grubun anlamlı derecede daha düşük kalori/protein oranı aldığı saptanmıştır (174). Bu durum, bu bebeklerdeki hastalık şiddetinin daha fazla olması, yeterli hacim ve kalitede beslenme almalarının sınırlandırılması ile açıklanabilir.

Araştırmada değerlendirilen 141 olgunun yalnızca dördü (%2.8) hastanede izlem sürecinde eksitus olmuş, geri kalan 137'si (%97.2) taburcu edilmiştir. BPD evresi ile mortalite arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebebi eksitus olan yalnızca dört hasta olması ile açıklanabilir. Literatürde BPD'nin mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (175).

Hemoglobin değerleri BPD evresine göre incelendiğinde, özellikle ağır BPD grubunun hemoglobin düzeylerinin BPD yok, hafif ve orta BPD gruplarından anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bu durum ağır BPD tanısı alacak hastaların daha küçük gestasyonel haftalarda doğması, klinik olarak daha yüksek oranda unstabil olması, mekanik ventilatör ihtiyacı, sepsis gibi hastalıkların bu grupta daha sık görülmesi ile açıklanabilir. Anemi tek başına akciğerlerin ve kalbin iş yükünü artırır, solunum desteğinden ayrılmayı geciktirebilir. Akdeniz Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde de hastalara BPD protokolü başlanmadan önce anemi ekartasyonu yapılmaktadır. BPD'li hastaların izleminde anemi ve ilişkili semptomlara dikkatle yaklaşmak gerekmektedir. Literatürde de 243 preterm hastanın incelendiği bir çalışmada anemi insidansı BPD hastalarında, BPD olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, erken dönem aneminin BPD için artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır (176).

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ile BPD evreleri incelendiğinde ağır BPD tanısı alan yenidoğanların ortalama NLR düzeyleri hem BPD olmayan gruba hem de hafif BPD grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. NLR değerindeki her bir birimlik artışın, ağır bronkopulmoner displazi gelişme riskini

anlamli ölçüde artirdığı bulunmuştur. İki grubun NLR değeri 0-1-5 ve 28. Günde gruplar arasında kıyaslandığında sonuçlar arasında anlamlı farklılık yoktur. Bu durum örneklem büyüklüğü, zaman faktörü ile açıklanabilir. Önceki çalışmalara bakıldığında bizim bulgularımızı destekleyen yayınlar mevcuttur (146, 177). Yenidoğan sepsisinde, NLR'nin yüksek tanısal doğruluk gösterdiği bildirilmektedir (148). Bu farklılıklar, hastaların sepsis, solunum desteği gibi inflamasyon ile ilişkili eşlik eden patolojileri, örneklem büyüklükleri ve zaman faktörü ile açıklanabilir. Sonuç olarak bizim çalışmamızda ortalama NLR değeri ağır BPD grubunda belirgin olarak yüksek olup, hastaların tanı ve tedavi kararında NLR'nin etkili olabileceği düşünülmektedir. NLR için 1.44 eşik değerinin duyarlılığı %69.7, özgüllüğü ise %69.4 olarak bulunmuştur.

Platelet lenfosit oranı (PLR) değerlerine bakıldığında ise karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle 28. günde ağır BPD grubunun PLR düzeyleri hafif BPD grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Ancak hafif BPD grubunun PLR düzeyleri BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede daha düşüktür ve orta BPD ile diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PLR değerlerinin anlamlılığını ortaya koymak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

BPD grupları arasında monosit lenfosit oranı (MLR) ortalama değerlerinde de anlamlı bir fark saptanmıştır. Ağır BPD grubunun MLR düzeyleri hem BPD olmayan gruba hem de hafif BPD grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, orta BPD grubuyla ağır BPD grubu arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, bunun sebebi orta BPD olan hasta sayısının az olması olabilir. Bir çalışmada 32 hafta altı doğan bebeklerde postnatal üçüncü haftada bakılan MLR değerinin BPD'li hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (146).

Delta nötrofil indeksi (DNİ) ile BPD evreleri incelendiğinde ağır BPD ve hafif BPD grubunun DNİ düzeylerinin, BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle beşinci gün DNİ düzeylerinin hafif BPD grubunda, BPD olmayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gösterilmiştir. DNİ için belirlenen 1.06 eşik değerinde duyarlılık %66.7, özgüllük %54.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, erken tarama amacıyla yüksek duyarlılık hedeflenerek belirlenen 0.60 eşik değerinde duyarlılık %97, ancak özgüllük %20

düzeyindedir. DNİ'nin inflamasyon, enfeksiyon ile ilişkili birçok patoloji ile ilişkili olarak da yükselebileceği unutulmamalıdır.

Bildiğimiz kadarı ile DNİ ile BPD ilişkisini inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Daha kesin sonuçlar elde etmek, duyarlılık düzeyini arttırmak için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarının diğer çalışmalar için yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Sistemik immun inflamasyon indeksi (Sİİİ) ile BPD evreleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Özellikle ağır BPD grubunun Sİİİ düzeyleri, BPD olmayan gruba, hafif BPD grubuna ve orta BPD grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hafif ve orta BPD grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine bunun sebebi orta BPD grubunda olgu sayısının az olması ile açıklanabilir. Ayrıca 1-5 ve 28. günde ağır BPD'si olan hastaların Sİİİ değerleri BPD olmayan, hafif ve orta BPD gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sİİİ için 192.04 eşik değerinin duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %70.4 bulunmuştur. 2023 yılında yayınlanan Türkiye'de yapılan 1146 bebeğin dahil edildiği (957 prematüre bebek, non-BPD veya hafif BPD tanısı almış olup geriye kalan 189 prematüre bebek, orta/şiddetli BPD tanısı almış) bir çalışmada doğumda ve 36. postmenstrüel haftada ölçülen NLR, MLR, PLR, PİİD ve Sİİİ değerlerinin, BPD'nin öngörüsü ve tanısında kullanılabilecek sistemik inflamasyon indeksleri olmadığı gösterilmiştir (145). Bu farklılıklar örneklem büyüklüğü, değerlendirme zamanlarının farklı olması ile açıklanabilir. Yine 2023 yılında yayınlanan başka bir çalışmada postnatal üçüncü haftada BPD'li hastaların Sİİİ değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (146).

Ağır BPD grubundaki hastaların sistemik immun inflamasyon yanıt indeksi (SİİYİ) düzeyleri; BPD olmayan gruba ve hafif, orta BPD grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgular, SİİYİ düzeylerinin yalnızca ağır BPD grubunda belirgin olarak arttığını göstermektedir. SİİYİ için optimal eşik değeri yaklaşık 1.92 olarak belirlenmiş olup, bu noktada modelin duyarlılığı %69.4, özgüllüğü %66.7'dir. Yukarıda da bahsedilen Türkiye'de yapılmış olan çalışmada doğumda SİİYİ >0,98, 36. postmenstrüel haftada SİİYİ >1,33 olan değerlerin, olası orta ve ağır BPD tanısında etkili bir belirteç olduğu saptanmıştır (145). Benzer şekilde 2025'te yayınlanan 491 prematüre bebeğin dahil edildiği bir çalışmada postnatal ilk

24 saatte ve postmenstrüel 36. haftada bakılan SİİYİ değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve prematüre bebeklerde orta/ağır BPD yönetiminde SİİYİ'nin belirli bir prediktif ve tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir (1).

Pan-immun inflamasyon değerleri (PIİD) incelendiğinde özellikle ağır BPD grubunun PIİD düzeyi, BPD olmayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir. Ayrıca ağır BPD grubunun, hem hafif hem de orta BPD gruplarına kıyasla da anlamlı şekilde daha yüksek PIİD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Eşik değer 207.04 olarak belirlendiğinde, modelin duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %71.3 olarak hesaplanmıştır. Benzer şekilde başka bir çalışmada da postnatal üçüncü haftada bakılan PIİD değeri BPD ile ilişkili bulunmuştur (146).

Çalışmamızda ağır BPD gelişimini öngörmek amacıyla yapılan stepwise lojistik regresyon analizi sonuçları, genel olarak ağır BPD gelişimini en güçlü biçimde PIİD'in gösterdiğini, hemoglobin düzeyinin koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu belirteçlerin elde edilmesi pratik, hızlı ve maliyetsizdir, hastanede kalış süresini ya da masrafları artırmaz. Bu özellikleri sayesinde BPD tanı ve tedavi yaklaşımında rahatça kullanılabilirler. Doğum sonrası erken dönemde değerleri anormal saptanan ve özellikle ağır BPD açısından yüksek risk taşıyan prematüre bebeklerde; ventilasyon desteği, enfeksiyonların önlenmesi ve beslenme yönetimi gibi bireyselleştirilmiş ve kapsamlı tedavi yaklaşımları uygulanarak BPD ve ona bağlı morbiditeler azaltılabilir.

Bu çalışma, sistemik inflamatuvar belirteçlerin BPD öngörüsündeki potansiyel rolünü ortaya koymakla birlikte, bu parametrelerin tek başına kullanımı klinik uygulama için yeterli değildir. Preterm bebeklerde BPD'nin multifaktöriyel patogeneze bağlı olarak, bu parametrelerin klinik, demografik ve diğer biyokimyasal verilerle birlikte değerlendirilmesi daha gerçekçi ve güvenilir sonuçlar sağlayacaktır. Bulgularımız; NLR, MLR, Sİİİ, SİİYİ, PIİD, DNİ gibi birçok parametrenin anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuş, böylece çoklu belirteçlerin birlikte değerlendirilmesinin öngörü gücünü artırabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, delta nötrofil indeksinin ilk kez BPD ile ilişkisinin incelenmiş olması çalışmamızın özgün ve önemli bir yönünü oluşturmaktadır. DNİ'nin erken dönemde hastalığın öngörüsünde kullanılabileceğine işaret eden bu

bulgular, ileride yapılacak araştırmalarla desteklendiğinde, BPD'nin erken tanı ve önlenmesinde yeni bir yaklaşım sunma potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, hasta sayısının görece sınırlı olması, çalışmanın tek merkezli olması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Dolayısıyla, bu belirteçlerin klinik kullanıma girebilmesi için daha geniş örneklemlili, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi gelişiminde rol oynayan risk faktörleri ve hematolojik parametreler ile hesaplanan proinflamatuvar belirteçlerin BPD şiddeti ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 141 bebeğin %43.3'ünde BPD saptanmamıştır. BPD evresine göre hastalar iki alt gruba ayrılmıştır. 141 olgunun %68.1'i BPD'si olmayan veya hafif BPD olan olgular, %31.9'u orta ya da ağır düzeyde BPD'si olan olgulardır.

Literatüre benzer şekilde düşük doğum ağırlığı ve düşük gebelik haftası BPD evresi ile ilişkili bulunmuştur. Her iki parametre için de $p < 0,001$ olmak üzere daha düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığı, orta/ağır BPD grubunda anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Anne yaşı, annede kronik hastalık öyküsü, preeklampsi, eklampsi ve erken membran rüptürü, koryoamniyonit, annenin gebelikte sigara kullanımı, antenatal steroid uygulama durumu ve çoğul gebelik varlığı gibi prenatal faktörlerde de BPD şiddetine göre gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Göbek kordonu klemplenme zamanı da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). BPD yok/hafif grupta %74'ünde klempleme 30–60 saniye sonra yapılmışken, orta/ağır BPD grubunda bu oran %44.4'tür. Buna karşılık, hemen klemplenme oranı orta/ağır BPD grubunda (%51.1) belirgin şekilde daha yüksektir. Canlandırma gereksinimi, BPD şiddeti ile ilişkili bir başka önemli değişkendir ($p = .023$). Orta/ağır BPD grubundaki olguların %95.6'sı doğumda canlandırma gereksinimi göstermiştir. 5. dakika APGAR skorları, gebelik yaşına göre küçük olma durumu ve doğum şekli açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Postnatal faktörler açısından, sürfaktan tedavisi gereksinimi, orta ve ağır BPD gelişen bebeklerde oldukça yaygın olarak gözlenmiştir. Bu gruptaki bebeklerin %91,1'i sürfaktana ihtiyaç duymuştur; bu oran, hafif BPD veya BPD tanısı almayan bebeklerde %71,9 düzeyindedir ($p = .010$).

Respiratuvar distres sendromu görülme sıklığı da orta/ağır BPD grubunda belirgin şekilde yüksektir ($p = .010$).

Patent duktus arteriozus varlığı, orta/ağır BPD grubunda anlamlı derecede daha sık görülmüştür ($p < .001$). PDA tedavisi açısından da gruplar arasında anlamlı farklar görülmüştür ($p = .003$). Orta/ağır BPD grubunda medikal tedavi alanların oranı %55,6 iken, BPD yok/hafif grupta %28,1'dir. İbuprofen kür sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, parasetamol tedavisi kür sayısı BPD şiddetine göre anlamlı biçimde farklıdır ($p = .040$).

Prematür retinopatisi açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p = .006$). Özellikle ROP evre 3, orta/ağır BPD grubunda daha yüksek oranda gözlenmiştir. Benzer şekilde ROP tedavisi olma oranı orta/ağır BPD grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$).

Sepsis varlığı, BPD şiddeti ile anlamlı düzeyde ilişkilidir. Kanıtlanmış sepsis oranı orta/ağır BPD grubunda %55.6 iken, BPD yok/hafif grubunda %28.1 düzeyindedir ($p = .002$). Klinik sepsis açısından bu fark daha da belirgindir: Orta/ağır BPD grubundaki olguların %95.6'sı klinik sepsis geçirmiştir, bu oran diğer grupta yalnızca %53.1'dir ($p < .001$).

Ayrıca, eritrosit transfüzyonu gereksinimi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < .001$). BPD olmayan ve hafif BPD grubundaki olguların %74.0'ına ($n = 71$), orta ve ağır BPD grubundaki olguların ise %100'üne eritrosit transfüzyonu uygulanmıştır.

Bronkopulmoner displazi şiddeti ile mekanik ventilasyon ve non-invaziv solunum desteği süreleri arasında anlamlı farklar saptanmıştır. Mekanik ventilasyon ve non-invaziv solunum desteği süresi, orta-ağır BPD grubunda anlamlı şekilde daha uzundur ($p < .001$). Benzer şekilde orta ve ağır BPD tanısı alan olgularda, oksijen desteği çok daha uzun sürmektedir. ($p < .001$).

Bulgular total parenteral beslenme süresinin BPD evresiyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermektedir ($p < .001$). BPD orta-ağır grubundaki olguların TPN süresi ortalaması 19.6 gün iken, BPD yok veya hafif olan grupta bu süre 12.7 gün olarak bulunmuştur.

İnflamatuvar ve hematolojik belirteçlerin zaman içindeki değişimini değerlendirmek amacıyla doğum sonrası 0-1-5 ve 28. günlerde ölçülen parametreler incelenmiştir.

Hemoglobin düzeyleri ile BPD evresi arasındaki ilişki incelendiğinde, özellikle ağır BPD grubunun hemoglobin düzeylerinin BPD yok, hafif ve orta BPD gruplarından anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p < .001$). Yürütülen ROC ve lojistik regresyon analizinde, birinci gün hemoglobin düzeyinde her 1 g/dL'lik artış, ağır BPD gelişme olasılığını anlamlı düzeyde azaltmaktadır ($OR \approx 0.79$). ROC analizinde, duyarlılığı yüksek tutmak amacıyla belirlenen en uygun hemoglobin kesme noktası yaklaşık 12.65 g/dL olarak bulunmuştur. Duyarlılığı %90.7, özgüllüğü %24.2, AUC değeri 0.684 olarak hesaplanmış ve sınıflandırma doğruluğu %63.8 olarak kalmıştır. Bu eşik değer altında kalan bireylerde ağır BPD gelişme riski artmakta olup, klinik açıdan koruyucu tarama amacıyla kullanılabilecek duyarlı bir sınır değer olarak değerlendirilebilir. Benzer şekilde beşinci gün hemoglobin düzeyinde her 1 g/dL'lik artış, ağır BPD gelişme olasılığını anlamlı düzeyde azaltmaktadır ($OR \approx 0.74$, $p < .001$). Yüksek duyarlılık hedefiyle yapılan ROC analizi sonucunda, 11.95 g/dL'lik bir hemoglobin düzeyi eşik değeri olarak belirlenmiştir. Bu eşikte modelin duyarlılığı %87.0, özgüllüğü %39.4 olup, Youden İndeksi = 0.264 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, ağır BPD gelişme riskini yüksek duyarlılıkla belirlemede etkili bir eşik noktası olup, özellikle klinik risk taramalarında tercih edilebilecek bir düzey olarak önerilebilir. Ancak kliniğimizde transfüzyon kararı klinik bulgulara ve TND'nin önerdiği eşik sınırlara göre verilmektedir. Transfüzyonun da risk ve komplikasyonları olması nedeniyle bu eşik değerleri belirlemek için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) düzeyleri açısından BPD evreleri arasında da anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < .001$) Post-hoc karşılaştırmalara göre, ağır BPD tanısı alan yenidoğanların NLR düzeyleri hem BPD olmayan gruba ($p < .001$) hem de hafif BPD grubuna ($p = .019$) kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Yürütülen ROC ve binominal lojistik regresyon analizinde, nötrofil-lenfosit oranındaki her bir birimlik artışın, ağır bronkopulmoner displazi gelişme riskini anlamlı ölçüde artırdığı bulunmuştur ($OR \approx 2.13$, $p < .001$).

ROC analizi doğrultusunda, 1.44 değeriindeki NLR kesme noktası, modelin en dengeli eşik değeri olarak belirlenmiştir. Bu eşikte duyarlılık %69.7, özgüllük ise %69.4 olarak bulunmuştur. Öte yandan, pozitif vakaların mümkün olduğunca az kaçırılmasının öncelikli olduğu durumlarda, yüksek duyarlılığa sahip alternatif bir eşik değeri önerilmektedir. Bu kapsamda, 0.91 NLR değeri, duyarlılığı %90.9 gibi yüksek bir düzeye çıkarırken, özgüllük %33.3 olarak kalmaktadır. Bu eşik, özellikle koruyucu tarama amaçlı kullanım için uygun bulunmuştur.

CRP düzeylerine ilişkin tekrar ölçümler varyans analizi zaman içinde ve BPD evrelerine göre anlamlı bir fark ortaya koymamıştır.

Ağır BPD grubunun platelet lenfosit oranı (PLR) düzeyleri hafif BPD grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir ($p < .001$). Ancak, orta BPD ile diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

BPD grupları arasında monosit lenfosit oranı (MLR) düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmıştır. Post hoc analizler, ağır BPD grubunun MLR düzeylerinin hem BPD olmayan gruba ($p < .001$) hem de hafif BPD grubuna ($p = .007$) göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, orta BPD grubuyla ağır BPD grubu arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

BPD grupları arasında delta nötrofil indeksi (DNİ) düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p < .001$). Post-hoc analizler, ağır BPD ($p = .004$) ve hafif BPD ($p = .007$) grubunun DNİ düzeylerinin, BPD olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Binominal lojistik regresyon analizine göre, DNİ düzeyindeki artış, ağır BPD gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır (OR = 1.245). Modelin genel doğruluğu %63.8, AUC değeri 0.676 olarak belirlenmiştir. DNİ ≈ 1.06 eşğinde duyarlılık %66.7, özgüllük %54.5 olarak bulunmuştur. Ayrıca, erken tarama amacıyla yüksek duyarlılık hedeflenerek belirlenen DNİ ≈ 0.60 eşğinde duyarlılık %97, ancak özgüllük %20 düzeyindedir.

Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİİ)'ne bakıldığında özellikle ağır BPD grubunun Sİİİ düzeyleri, BPD olmayan gruba ($p < .001$), hafif BPD grubuna ($p = .002$) ve orta BPD grubuna ($p = .025$) kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Hafif ve orta BPD grupları arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca zaman ve BPD grubu arasında anlamlı bir etkileşim etkisi

gözlendi (p = .005) 1-5-28. gün ağır BPD grubunun değerleri, BPD olmayan ve hafif BPD gruplarına göre anlamlı şekilde yüksektir. Sİİ düzeyindeki artış, ağır bronkopulmoner displazi gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır. Sİİ $\approx$ 192.04 kesme değerinde, duyarlılık %66.7, özgüllük %70.4 bulunmuştur. Ağır BPD olgularını kaçırmamak amacıyla yüksek duyarlılığa öncelik verilir ise Sİİ $\approx$ 162.50 kesme noktasında %84.8 duyarlılık, %26.9 özgüllük olarak bulunmuştur.

Sistemik immun inflamasyon yanıt indeksi (SİİYİ) incelendiğinde BPD grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır (p < .001). Ağır BPD grubundaki bireylerin SİİYİ düzeyleri, BPD olmayan gruba (p < .001), hafif BPD grubuna (p = .033) ve orta BPD grubuna (p = .017) kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Hafif ve orta BPD grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ayrıca BPD olmayan grup ile orta BPD grubu da benzer düzeydedir. Bu bulgular, SİİYİ düzeylerinin yalnızca ağır BPD grubunda belirgin olarak arttığını göstermektedir. SİİYİ'deki her bir birimlik artış, ağır BPD gelişme riskini yaklaşık %24.3 artırmaktadır (OR = 1.243). ROC analizine göre, SİİYİ değişkeni için optimal eşik değeri yaklaşık 1.92 olarak belirlenmiş olup, bu noktada modelin duyarlılığı %69.4, özgüllüğü %66.7 olarak hesaplanmıştır. Öte yandan, duyarlılığın öncelendiği durumlar için önerilen yaklaşık 0.57'lik eşik değerinde, modelin duyarlılığı %84.8 gibi yüksek bir seviyeye ulaşmakta, ancak özgüllüğü %16.7'ye düşmektedir.

Pan-immun inflamasyon indeksi (PİİD) için BPD grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır (p < .001). Özellikle ağır BPD grubunun PİİD düzeyi, BPD olmayan gruba kıyasla anlamlı düzeyde yüksektir (p < .001). Ayrıca ağır BPD grubunun, hem hafif (p = .003) hem de orta (p = .009) BPD gruplarına kıyasla da anlamlı şekilde daha yüksek PİİD değerlerine sahip olduğu görülmüştür. PİİD düzeyindeki artış, ağır bronkopulmoner displazi gelişme olasılığını anlamlı şekilde artırmaktadır (p < .001); odds oranı 1.001 olup, PİİD'deki her bir birimlik artış ağır BPD riskini %0.1 oranında yükseltmektedir. Eşik değeri $\approx$ 207.04 olarak belirlendiğinde, modelin duyarlılığı %66.7, özgüllüğü %71.3; eşik değeri $\approx$ 159.68 seçildiğinde, duyarlılık %87.9, özgüllük %25 olarak hesaplanmıştır.

Genel olarak bulgular ağır BPD gelişimini en güçlü biçimde PIİD'in gösterdiğini, hemoglobin düzeyinin koruyucu etkisi olduğunu ve lökosit düzeyinin sınırlı katkı sağladığını göstermektedir.



7. ÖZET

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bronkopulmoner Displazi (BPD) Tanılı Hastalarda Proinflatuvar Belirteçlerin BPD Gelişme Riski Açısından Retrospektif Olarak İncelenmesi

Amaç: Bronkopulmoner displazi, prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada, çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde BPD'yi öngörmeye yarayacak proinflatuvar belirteçlerin (NLR, MLR, PLR, Sİİİ, SİİYİ, DNİ, PİİD) tespit edilmesi, postnatal erken dönemde tedavi endikasyonu konulacak hedef hasta grubunun saptanabilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif tasarımlı bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2020–2024 yılları arasında izlenen; 32 hafta ve altında doğan, <1500 gram doğum ağırlıklı bebekleri kapsamaktadır. Demografik, prenatal ve postnatal veriler ile 0-1-5 ve 28. gün tam kan sayımı parametrelerinden hesaplanan proinflatuvar belirteçler kaydedildi. BPD tanısı Jobe ve Bancalari sınıflamasına göre yapıldı. Hastalar BPD yok, hafif, orta, ağır BPD olarak gruplandırıldı. Veriler gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve ROC eğrisi analizleriyle anlamlı belirteçlerin kesme (cut-off) değerleri saptandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 141 olgunun %43,3'ünde BPD gelişmedi; %31,9'unda orta veya ağır BPD saptandı. Ortalama gebelik yaşı $28,10 \pm 1,87$ hafta, doğum ağırlığı 1068 ± 245 gram idi. NLR, MLR düzeyleri ağır BPD grubunda, BPD'si olmayan ve hafif BPD grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. DNİ değerleri ağır ve hafif BPD grubunda BPD'si olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek saptandı. Ağır BPD grubunun Sİİİ, SİİYİ ve PİİD düzeyleri, BPD olmayan gruba, hafif ve orta BPD grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Genel olarak, bulgular ağır BPD gelişimini en güçlü biçimde PİİD'in artırdığını, hemoglobinin düzeyinin koruyucu etkisi olduğunu ve lökosit düzeyinin sınırlı katkı sağladığını göstermektedir.

Sonuç: ÇDDA prematürelere inflamatuvar hematolojik indeksler, BPD gelişimi ve şiddetinin öngörülmesinde değerli biyobelirteçlerdir. Hemogram üzerinden

kolayca hesaplanabilen bu parametreler, klinik risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde erken dönemde yüksek riskli bebeklerin tanımlanmasına ve önleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bulguların prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner Displazi (BPD), Proinflamatuvar Belirteçler, Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Monosit Lenfosit Oranı (MLR), Platelet Lenfosit Oranı (PLR), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (Sİİİ), Sistemik İmmün İnflamasyon Yanıt İndeksi (SİİYİ), Delta Nötrofil İndeksi (DNİ), Pan-immun İnflamasyon Değeri (PIİD)



8. ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Proinflammatory Markers in Very Low Birth Weight Infants With Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) in Terms of Risk for BPD Development

Objective: Bronchopulmonary dysplasia is a major cause of morbidity and mortality in premature infants. This study aimed to identify proinflammatory markers (NLR, MLR, PLR, SII, SIRI, DNI, and PIV) that could predict BPD development in very low birth weight preterm infants, in order to define the target patient group requiring early postnatal therapeutic intervention.

Materials and Methods: This retrospective study included infants born at ≤ 32 gestational weeks with a birth weight < 1500 gram who were followed between 2020 and 2024 in the Neonatal Intensive Care Unit of Akdeniz University Faculty of Medicine. Demographic, prenatal, and postnatal data, along with proinflammatory indices calculated from complete blood counts obtained on days 0-1-5 and 28., were analyzed. BPD diagnosis and grading were based on the Jobe and Bancalari classification. Infants were categorized as no, mild, moderate, or severe BPD. Data were compared statistically among groups, and receiver operating Characteristic curve analysis was performed to determine significant markers and optimal cut-off values.

Results: Of the 141 infants included in the study, 43.3% did not develop BPD, while 31.9% had moderate or severe BPD. The mean gestational age was 28.10 ± 1.87 weeks, and the mean birth weight was 1068 ± 245 gr. NLR and MLR levels were significantly higher in the severe BPD group compared to the no/mild BPD groups. DNI values were significantly higher in both mild and severe BPD groups compared with the non-BPD group. SII, SIRI, and PIV levels were markedly elevated in the severe BPD group compared with all other groups. Overall, PIV was

identified as the strongest predictor of severe BPD, hemoglobin showed a protective effect, and leukocyte levels provided limited predictive value.

Conclusion: Inflammatory hematologic indices are valuable biomarkers for predicting the development and severity of BPD in very low birth weight preterm infants. These parameters, easily derived from routine hemograms, may assist in identifying high-risk infants early and contribute to the development of preventive strategies when evaluated together with clinical risk factors. Validation through prospective multicenter studies is warranted.

Keywords: Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), Proinflammatory Markers, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Systemic Immune-Inflammation Index (SII), Systemic Inflammation Response Index (SIRI), Delta Neutrophil Index (DNI), Pan-Immune Inflammation Value (PIV)

9. KAYNAKLAR

1. An N, Li J, Li M. Role of systemic inflammation response index and prognostic nutritional index in the prediction of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. *Transl Pediatr.* 2025;14(1):52-60.
2. Cao Y, Jiang S, Sun J, Hei M, Wang L, Zhang H, et al. Assessment of Neonatal Intensive Care Unit Practices, Morbidity, and Mortality Among Very Preterm Infants in China. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2118904.
3. Bonadies L, Cavicchiolo ME, Priante E, Moschino L, Baraldi E. Prematurity and BPD: what general pediatricians should know. *Eur J Pediatr.* 2023;182(4):1505-16.
4. Cui X, Fu J. Reinitiating lung development: a novel approach in the management of bronchopulmonary dysplasia. *Respir Res.* 2024;25(1):384.
5. Branescu I, Shetty S, Richards J, Vladareanu S, Kulkarni A. Pulmonary hypertension in preterm infants with moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD). *Acta Paediatr.* 2023;112(9):1877-83.
6. Li W, Wang Y, Song J, Zhang C, Xu Y, Xu F, et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and death or neurodevelopmental impairment at 3 years in preterm infants without severe brain injury. *Front Neurol.* 2023;14:1292372.
7. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *Bmj.* 2021;375:n1974.
8. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth.* 2022;32(2):174-80.
9. Mižiková I, Thébaud B. Perinatal origins of bronchopulmonary dysplasia-deciphering normal and impaired lung development cell by cell. *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1):4.
10. Bhandari V, Sahni M. Can biomarkers be used to predict bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(3):253-5.
11. El Shemi MS, Tawfik S, Khafagy SM, Hamza MT, Youssef AM. Endothelin 1 as a predictor marker for bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017;10(1):79-83.
12. Piersigilli F, Lam TT, Vernocchi P, Quagliariello A, Putignani L, Aghai ZH, et al. Identification of new biomarkers of bronchopulmonary dysplasia using metabolomics. *Metabolomics.* 2019;15(2):20.

13. Tayman C, Cakir U, Yucel C, Bekmez BO. Is Endocan a Novel Diagnostic Marker for the Severity of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants? Arch Bronconeumol (Engl Ed). 2019;55(9):465-71.
14. Li X, Wang Q, Luo T, Li T. Decreased neutrophil levels in bronchopulmonary dysplasia infants. Pediatr Neonatol. 2020;61(6):637-44.
15. Bhattacharya S, Mereness JA, Baran AM, Misra RS, Peterson DR, Ryan RM, et al. Lymphocyte-Specific Biomarkers Associated With Preterm Birth and Bronchopulmonary Dysplasia. Front Immunol. 2020;11:563473.
16. Chen X, Li H, Qiu X, Yang C, Walther FJ. Neonatal hematological parameters and the risk of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. BMC Pediatr. 2019;19(1):138.
17. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. Anesth Analg. 2015;120(6):1337-51.
18. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 295-444 p.
19. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr. 1991;119(3):417-23.
20. Türk Neonatoloji Derneği Doğum salonu yönetimi rehberi 2021 Güncellemesi. 2021.
21. Yükselmiş U, Adal SE, Demir F, Yalçın K, Sarıtaş Ü, Türkmenoğlu Y. Gebelik yaşının tayini için usg ya da sat eşliğinde dubowitz, yeni ballard ve eregie yöntemlerinin karşılaştırması ve eregie yönteminin etkinliğinin değerlendirilmesi. 2013.
22. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379(9832):2162-72.
23. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. Lancet. 2023;402(10409):1261-71.
24. Türk İstatistik Kurumu Doğum İstatistikleri, 20222023 2025-04-11. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Dogum-Istatistikleri-2022-49673>.
25. Behrman RE. Nelson textbook of pediatrics. 2004.
26. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. Pediatrics. 2012;129(6):1019-26.
27. Özdoğan T, Aldemir EY, Kavuncuoğlu S. Orta derece ve geç prematüre bebekler ve sorunları. İKSST Derg. 2014;6(2):57-64.

28. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223-e32.
29. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
30. Amantaı M. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler Halk Sağlığı Sorunudur. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2021;4(2):52-63.
31. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. *Pediatrici*. 2002;1:367-9.
32. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, Uras N, Demirel N, Kırımı E, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(4):411-5.
33. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-25.
34. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology*. 2017;111(4):331-6.
35. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23.
36. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi: 2018 Güncellemesi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2018.
37. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):Cd001456.
38. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, De Paoli AG, Kamlin CO, Orsini F, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;138(1).
39. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):Cd004454.
40. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):678-86.
41. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.

42. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
43. Gordon PV, Swanson JR, MacQueen BC, Christensen RD. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*. 2017;41(1):7-14.
44. Surmeli Onay O, Korkmaz A, Yigit S, Yurdakok M. Hypoxic-ischemic enterocolitis: a proposal of a new terminology for early NEC or NEC-like disease in preterm infants, a single-center prospective observational study. *Eur J Pediatr*. 2020;179(4):561-70.
45. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1-7.
46. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
47. Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan enterokolit tanı, tedavi ve korunma rehberi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2021. Available from: <https://neonatology.org.tr/uploads/content/tani-tedavi/10.pdf>.
48. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Patent Duktus Arteriozus (PDA): Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2021. Available from: https://neonatology.org.tr/uploads/content/tani-tedavi/24_min.pdf.
49. Moore P, Brook M. Patent Ductus Arteriosus and aorticopulmonary window. İç: Moss and Adams' Heart Disease. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF. Wolters Kluwer-Lipincott Williams& Wilkins, Philadelphia, ABD. 2013;8:722-45.
50. Mitra S, Weisz D, Jain A, Jong G. Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2022;27(1):63-4.
51. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80.
52. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
53. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223-30.
54. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6).
55. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-63.

56. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
57. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.
58. Abbasalizadeh F, Poursaghary S, Shirizadeh M, Mousavi S, Ghojazadeh M, Hoseinifard H, et al. Prevalence of Group B Streptococcus in Vagina and Rectum of Pregnant Women of Islamic & Non-Islamic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2021;50(5):888-99.
59. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2023. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2023. Available from: https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi/enfeksiyon_rehberi_2023_.pdf.
60. BJ S, AL S. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 909-25.
61. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan P. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337-50.
62. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. *Volpe's Neurology of the Newborn*: Elsevier; 2025. p. 777-846. e24.
63. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama*. 2015;314(10):1039-51.
64. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(1):46-52.
65. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(3):260-9.
66. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev*. 2018;116:1-8.
67. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:173-99.
68. Türk Neonatoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi (ROP) Rehberi 2021 Güncellemesi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2021. Available from: <https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi/7.pdf>.

69. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İ M, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1711-6.
70. Stahl A, Hellström A, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Anti-Angiogenic Therapy in Ophthalmology*: Springer; 2016. p. 21-9.
71. Coats DK. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2017.
72. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):e51-e68.
73. Cibulskis CC, Maheshwari A, Rao R, Mathur AM. Anemia of prematurity: how low is too low? *J Perinatol*. 2021;41(6):1244-57.
74. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13(4):239-47.
75. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(1):2-9.
76. Villeneuve A, Arsenault V, Lacroix J, Tucci M. Neonatal red blood cell transfusion. *Vox Sang*. 2021;116(4):366-78.
77. Henry E, Christensen RD. Reference Intervals in Neonatal Hematology. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):483-97.
78. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7-16.
79. Kim DH. Transfusion practice in neonates. *Korean J Pediatr*. 2018;61(9):265-70.
80. Türk Neonatoloji Derneği Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Anemi Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2022.
81. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68.
82. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
83. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;46(6):641-3.
84. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8(1):73-81.
85. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1721-31.

86. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi (BPD) Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2021. Available from: https://neonatology.org.tr/uploads/content/tanı-tedavi/18_min.pdf.
87. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol*. 2008;28(6):420-6.
88. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1):E1.
89. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics*. 1999;104(6):1345-50.
90. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995;126(4):605-10.
91. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med*. 2017;376(7):617-28.
92. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004;114(5):1305-11.
93. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-8.
94. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F8-f17.
95. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:27-33.
96. 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.
97. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008;122(3):479-85.
98. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996;20(3):206-9.

99. 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.
100. 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.
101. O'Brodoovich HM, Mellins RB. Bronchopulmonary dysplasia. Unresolved neonatal acute lung injury. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(3):694-709.
102. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(3):329-37.
103. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol*. 1998;29(7):710-7.
104. Niedermaier S, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. *Mol Cell Pediatr*. 2015;2(1):2.
105. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(6):611-24.
106. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F17-f23.
107. Picarillo AP, Carlo W. Using Quality Improvement Tools to Reduce Chronic Lung Disease. *Clin Perinatol*. 2017;44(3):701-12.
108. Wright CJ, Polin RA, Kirpalani H. Continuous Positive Airway Pressure to Prevent Neonatal Lung Injury: How Did We Get Here, and How Do We Improve? *J Pediatr*. 2016;173:17-24.e2.
109. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, Kirpalani H, Ekhaguere OA, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):Cd005384.
110. 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.
111. Altit G, Bhombal S, Hopper RK, Tacy TA, Feinstein J. Death or resolution: the "natural history" of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2019;39(3):415-25.
112. Shukla VV, Ambalavanan N. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia. *Indian J Pediatr*. 2021;88(7):690-5.

113. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J*. 2010;40(3):131-6.
114. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012;129(3):e682-9.
115. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Miller JJ, 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.
116. Wang CH, Shi LP, Ma XL, Du LZ. Clinical features and prognosis of bronchopulmonary dysplasia complicated by pulmonary hypertension in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2018;20(11):893-6.
117. Altit G, Bhombal S, Feinstein J, Hopper RK, Tacy TA. Diminished right ventricular function at diagnosis of pulmonary hypertension is associated with mortality in bronchopulmonary dysplasia. *Pulm Circ*. 2019;9(3):2045894019878598.
118. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(12):Cd000140.
119. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112-21.
120. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1827-36.
121. van de Loo M, van Kaam A, Offringa M, Doyle LW, Cooper C, Onland W. Corticosteroids for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;4(4):Cd013271.
122. 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.
123. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(5):290-5.
124. 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.

125. 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.* 2016;2016(8):Cd000501.
126. E ÓB, Byrne AO, Dowling J, Kiernan J, Lynch JCR, Alomairi L, et al. Diuretics use in the management of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr.* 2024;113(3):394-402.
127. Kao LC, Warburton D, Sargent CW, Platzker AC, Keens TG. Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1983;103(4):624-9.
128. Rastogi A, Luayon M, Ajayi OA, Pildes RS. Nebulized furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1994;125(6 Pt 1):976-9.
129. Rush MG, Engelhardt B, Parker RA, Hazinski TA. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1990;117(1 Pt 1):112-8.
130. Kao LC, Warburton D, Cheng MH, Cedeño C, Platzker AC, Keens TG. Effect of oral diuretics on pulmonary mechanics in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia: results of a double-blind crossover sequential trial. *Pediatrics.* 1984;74(1):37-44.
131. Kao LC, Durand DJ, Phillips BL, Nickerson BG. Oral theophylline and diuretics improve pulmonary mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1987;111(3):439-44.
132. Kao LC, Durand DJ, McCrea RC, Birch M, Powers RJ, Nickerson BG. Randomized trial of long-term diuretic therapy for infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1994;124(5 Pt 1):772-81.
133. Engelhardt B, Blalock WA, DonLevy S, Rush M, Hazinski TA. Effect of spironolactone-hydrochlorothiazide on lung function in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1989;114(4 Pt 1):619-24.
134. Albersheim SG, Solimano AJ, Sharma AK, Smyth JA, Rotschild A, Wood BJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1989;115(4):615-20.
135. Hallman M, Epstein BL. Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980;92(4):1151-9.
136. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):Cd000366.
137. Levine CR, Gewolb IH, Allen K, Welch RW, Melby JM, Pollack S, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2005;58(1):15-21.

138. Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2079-93.
139. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr.* 2014;164(5):966-72.e6.
140. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(1):86-95.
141. Heydarian M, Schulz C, Stoeger T, Hilgendorff A. Association of immune cell recruitment and BPD development. *Mol Cell Pediatr.* 2022;9(1):16.
142. Guo Y, Liu Y, Zhang R, Xu S, Guo X, Yu Z, et al. Analysis of variable metabolites in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):246.
143. Schiller EA, Cohen K, Lin X, El-Khawam R, Hanna N. Extracellular Vesicle-microRNAs as Diagnostic Biomarkers in Preterm Neonates. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3).
144. Jiang J, Mao Y, Wu J, Zhou Q. Relationship between hematological parameters and bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *J Int Med Res.* 2023;51(7):3000605231187802.
145. Cakir U, Tayman C, Tugcu AU, Yildiz D. Role of Systemic Inflammatory Indices in the Prediction of Moderate to Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(4):216-22.
146. Cao L, Liu X, Sun T, Zhang Y, Bao T, Cheng H, et al. Predictive and Diagnostic Values of Systemic Inflammatory Indices in Bronchopulmonary Dysplasia. *Children (Basel).* 2023;11(1).
147. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med.* 2024;24(1):8-19.
148. Xin Y, Shao Y, Mu W, Li H, Zhou Y, Wang C. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2022;12(12):e060391.
149. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(4):e229-e32.
150. Hu YX, Xu XX, Shao Y, Yuan GL, Mei F, Zhou Q, et al. The prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(11):1716-21.

151. Yang Y, Cao ZL, Zhou XY, Chen XQ, Pan JJ, Cheng R. Does neutrophil/lymphocyte ratio have good diagnostic value in neonatal necrotizing colitis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(18):3026-33.
152. Stein AA, Eyerly-Webb S, Solomon R, Tani C, Shachar E, Kimball R, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;180:52-6.
153. Hrubaru I, Motoc A, Moise ML, Miutescu B, Citu IM, Pingilati RA, et al. The Predictive Role of Maternal Biological Markers and Inflammatory Scores NLR, PLR, MLR, SII, and SIRI for the Risk of Preterm Delivery. *J Clin Med.* 2022;11(23).
154. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22.
155. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(14):2158-67.
156. Ceran B, Alyamaç Dizdar E, Beşer E, Karaçağlar NB, Sarı FN. Diagnostic Role of Systemic Inflammatory Indices in Infants with Moderate-to-Severe Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2024;41(3):248-54.
157. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):14662.
158. Ahn C, Kim W, Lim TH, Cho Y, Choi KS, Jang BH. The delta neutrophil index (DNI) as a prognostic marker for mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):6621.
159. Nigro KG, O'Riordan M, Molloy EJ, Walsh MC, Sandhaus LM. Performance of an automated immature granulocyte count as a predictor of neonatal sepsis. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(4):618-24.
160. Nahm CH, Choi JW, Lee J. Delta neutrophil index in automated immature granulocyte counts for assessing disease severity of patients with sepsis. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(3):241-6.
161. Seok Y, Choi JR, Kim J, Kim YK, Lee J, Song J, et al. Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock.* 2012;37(3):242-6.
162. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, de Almeida MF, Fabres J, Fawke J, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2020;142(16_suppl_1):S185-s221.
163. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2002;140(2):171-6.

164. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-30.
165. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr*. 2017;189:105-12.
166. Slaughter JL, Reagan PB, Newman TB, Klebanoff MA. Comparative Effectiveness of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment vs No Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):e164354.
167. Singh JK, Wymore EM, Wagner BD, Thevarajah TS, Jung JL, Kinsella JP, et al. Relationship between severe bronchopulmonary dysplasia and severe retinopathy of prematurity in premature newborns. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2019;23(4):209.e1-. e4.
168. Stark A, Dammann C, Nielsen HC, Volpe MV. A pathogenic relationship of bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity? A review of angiogenic mediators in both diseases. *Frontiers in pediatrics*. 2018;6:125.
169. Rivera JC, Holm M, Austeng D, Morken TS, Zhou T, Beaudry-Richard A, et al. Retinopathy of prematurity: inflammation, choroidal degeneration, and novel promising therapeutic strategies. *Journal of neuroinflammation*. 2017;14(1):165.
170. Liao J, Kapadia VS, Brown LS, Cheong N, Longoria C, Mija D, et al. The NLRP3 inflammasome is critically involved in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Nature communications*. 2015;6(1):8977.
171. Wooff Y, Man SM, Aggio-Bruce R, Natoli R, Fernando N. IL-1 family members mediate cell death, inflammation and angiogenesis in retinal degenerative diseases. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1618.
172. Tang L, Zhu TT, Zhao J. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1095889.
173. Underwood MA, Lakshminrusimha S, Steinhorn RH, Wedgwood S. Malnutrition, poor post-natal growth, intestinal dysbiosis and the developing lung. *J Perinatol*. 2021;41(8):1797-810.
174. Milanesi BG, Lima PA, Villela LD, Martins AS, Gomes-Junior SCS, Moreira MEL, et al. Assessment of early nutritional intake in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *Eur J Pediatr*. 2021;180(5):1423-30.
175. Aoyama BC, Rice JL, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Mortality in Outpatients with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2022;241:48-53.e1.
176. Duan J, Kong X, Li Q, Hua S, Zhang S, Zhang X, et al. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep*. 2016;6:22717.

177. Sun Y, Chen C, Zhang X, Weng X, Sheng A, Zhu Y, et al. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Early Predictor of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pediatr.* 2019;7:464.



EK-1



EK-2

Dosya numarası:	
Gestasyonel hafta:	
Doğum ağırlığı:	
Cinsiyet: K / E	
Anne yaşı:	
Annede kronik hastalık: + / -	
Hastalık:	
Preeklampsi / Eklampsi: + / -	
EMR: + / - (Süre:)	
Koryoamniyonit: + / -	
Sigara: + / -	
Antenatal steroid: + / - (Tam kür / Eksik kür)	
Çoğul gebelik: + / -	
Yardımcı üreme tekniği: + / -	
Doğum şekli: NSYVD / Sezaryen	
Göbek kordonu klemplenme zamanı: Hemen / 30-60 sn sonra	
1. ve 5. dakika APGAR skoru:	
Canlandırma gereksinimi: + / -	
SGA: + / -	
RDS: + / -	
Sürfaktan gereksinimi: + / -	
Eritrosit transfüzyonu: + / - (Kaçınıcı gün:)	
ROP: + / - Evre: Tedavi: + / - Medikal / Cerrahi	
PDA: + / - PDA tedavisi: Medikal / Cerrahi İbuprofen / Parasetamol (Kaç kür?)	
Mekanik ventilasyon süresi:	
Non-invaziv solunum desteği süresi:	
Oksijen süresi: 0-1-5-28. gündeki düzey:	
BPD: + / - Hafif / Orta / Ağır	
Steroid tedavisi: + / - Deksametazon / Hidrokortizon (Kaç kür:)	
Diüretik: + / - Furosemid / Aldactone	
Vitamin A: + / -	
İnhaler steroid: + / -	
Pulmoner hipertansiyon: + / -	
TPN süresi:	

Kanıtlanmış sepsis: + / - Klinik sepsis: + / -	
Yoğun bakım yatış süresi:	
Taburcu: Ev / EX Oksijen gereksinimi: + / -	
DOĞUM - 24. SAAT - 5. GÜN - 28. GÜN	
Hemoglobin:	
Lökosit:	
Trombosit:	
Monosit:	
Lenfosit:	
ANS:	
Delta Nötrofil İndeksi:	
NLR:	
PLR:	
MLR:	
CRP:	
Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi:	
Sistemik İmmun İnflamasyon Yanıt İndeksi:	
Pan-İmmun İnflamasyon Değeri:	