



Bronkopulmoner displazide uzun dönem sonuçlar

Prof Dr Esra Arun Özer
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yenidoğan Bilim Dalı

Bronkopulmoner displazi

Tanım

- Preterm bebeklerde akciğer gelişiminin bozulması ve akciğer hasarına bağlı gelişen kronik bir akciğer sorunudur.
- Preterm bebeklerde, gelişmekte olan akciğerde hasar ve tamir mekanizmalarının arasındaki dengenin bozulması

Eichenwald EC, et al. Up to Date, 2019

Thekkevedu et al. Respir Med, 2017

Bronkopulmoner displazi

Tanım

- **1967 Northway:** *İlk tanımlamadan bu yana defalarca değişim oldu*
- **1979 Tooley**
- **1988 Shennan :** PMA 36. haftada O₂ gereksinimi
- **2001 NICHD**
- **2003 Walsh**
- **2016 NICHD revizyon**

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ BRONKOPULMONER DİSPLAZİ KORUNMA ve İZLEM REHBERİ 2018 GÜNCELLEMESİ

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

PBV: pozitif basınçlı ventilasyon

Sıklık

Morbidity for very low birthweight infants born in the NICHD Neonatal Research Network between Jan. 1, 1997 and Dec. 31, 2002

	Morbidity, % (range)*				
	501-750 g (n = 4046)	751-1000 g (n = 4266)	1001-1250 g (n = 4557)	1251-1500 g (n = 5284)	501-1500 g (n = 18,153)
Respiratory distress syndrome [†]	71 (51-98)	55 (39-75)	37 (22-65)	23 (11-44)	44 (30-69)
Surfactant therapy	88 (67-99)	74 (50-93)	52 (32-75)	32 (17-52)	58 (42-74)
Postnatal steroids	45 (12-64)	25 (7-46)	7 (<1-16)	2 (<1-4)	17 (4-29)
Pneumothorax	13 (1-19)	6 (3-10)	3 (0-6)	2 (<1-4)	5 (1-7)
O ₂ at 28 days	66 (39-90)	37 (15-70)	14 (3-32)	5 (<1-18)	25 (11-41)
Bronchopulmonary dysplasia	46 (25-81)	33 (11-62)	14 (3-46)	6 (2-23)	22 (10-50)
Patent ductus arteriosus	49 (20-83)	38 (11-60)	23 (9-48)	13 (7-33)	29 (13-50)
Indomethacin for PDA	84 (62-98)	81 (56-98)	75 (47-96)	67 (40-88)	79 (53-91)
Surgery for PDA	29 (8-53)	21 (7-53)	10 (2-30)	6 (0-16)	19 (8-35)
Growth failure [‡]	97 (92-100)	93 (85-100)	87 (74-96)	86 (66-98)	91 (83-98)
Discharged home on O ₂	28 (<1-75)	18 (1-53)	9 (0-36)	4 (0-23)	11 (<1-37)
Sonogram done	96 (91-100)	98 (92-100)	95 (57-100)	85 (37-99)	93 (67-100)
Grade I IVH	10 (5-16)	11 (5-22)	10 (4-24)	11 (5-29)	11 (7-23)
Grade II IVH	7 (2-15)	6 (1-11)	4 (0-16)	2 (0-6)	4 (<1-11)
Grade III IVH	12 (3-19)	9 (4-22)	6 (1-9)	4 (0-9)	7 (3-11)
Grade IV IVH	12 (9-21)	5 (1-10)	3 (0-5)	1 (0-6)	5 (3-8)
Periventricular leukomalacia	4 (0-10)	3 (0-14)	2 (0-5)	1 (0-3)	3 (1-5)
NEC, proven	11 (4-25)	9 (3-18)	5 (3-9)	3 (1-8)	7 (4-11)
Late-onset septicemia	44 (29-58)	30 (16-46)	17 (8-27)	7 (1-15)	22 (12-32)

Sıklık

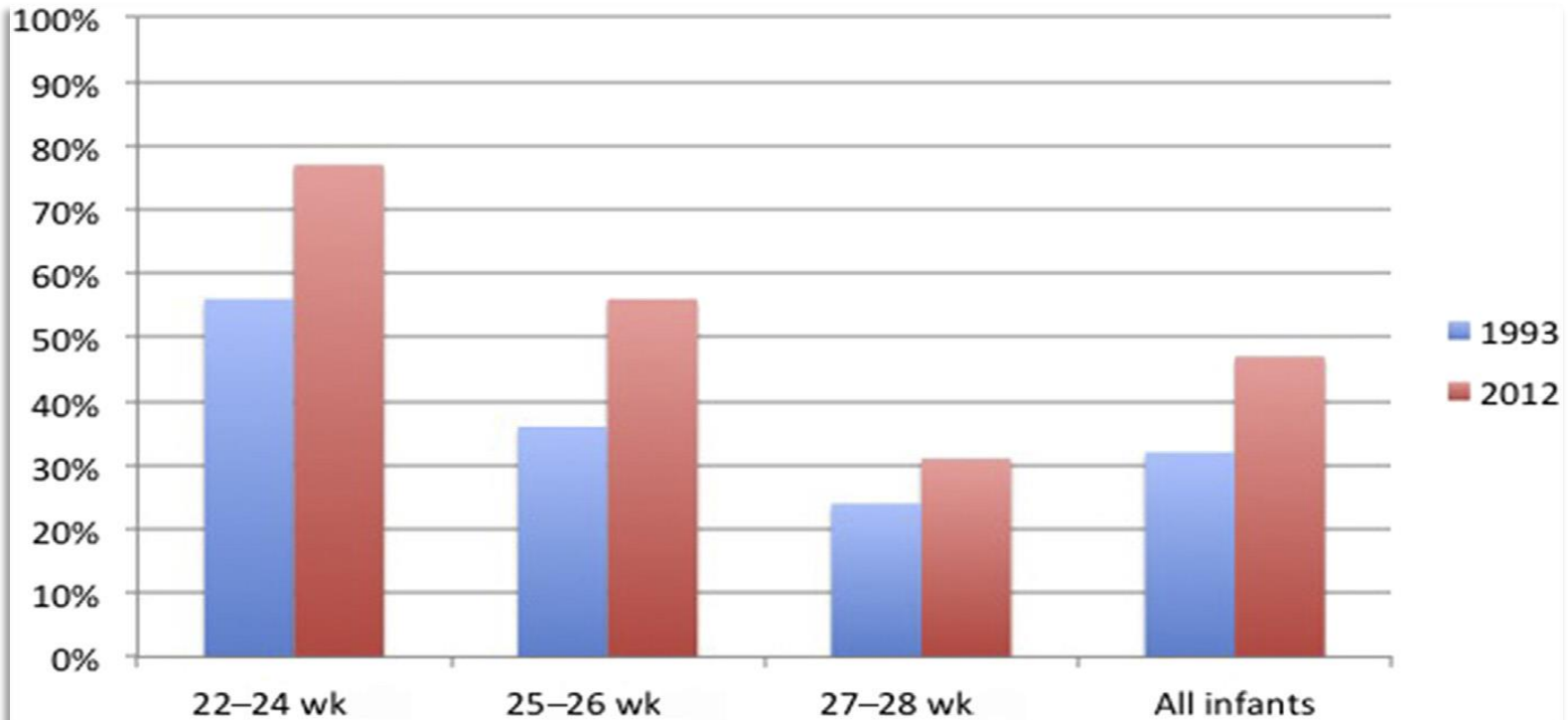
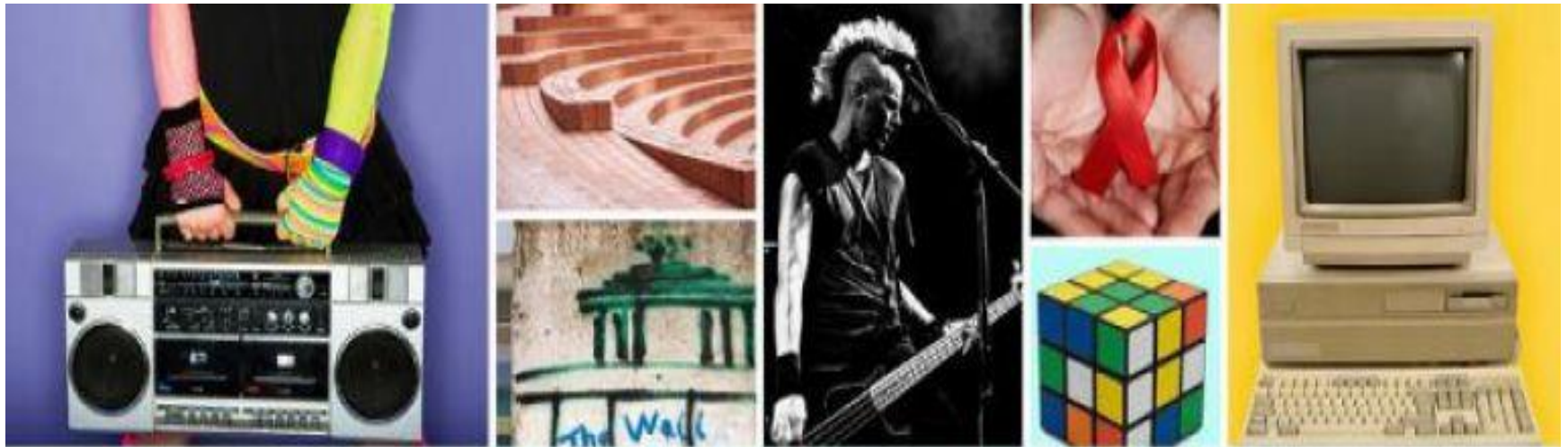


Fig. 2. BPD rates in infants who were born at 22 to 28 6/7 weeks of gestation and survived to 36 weeks postmenstrual age in 1993 and 2012. (Data from Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. JAMA 2015;314(10):1039–51.)



THE 1980s





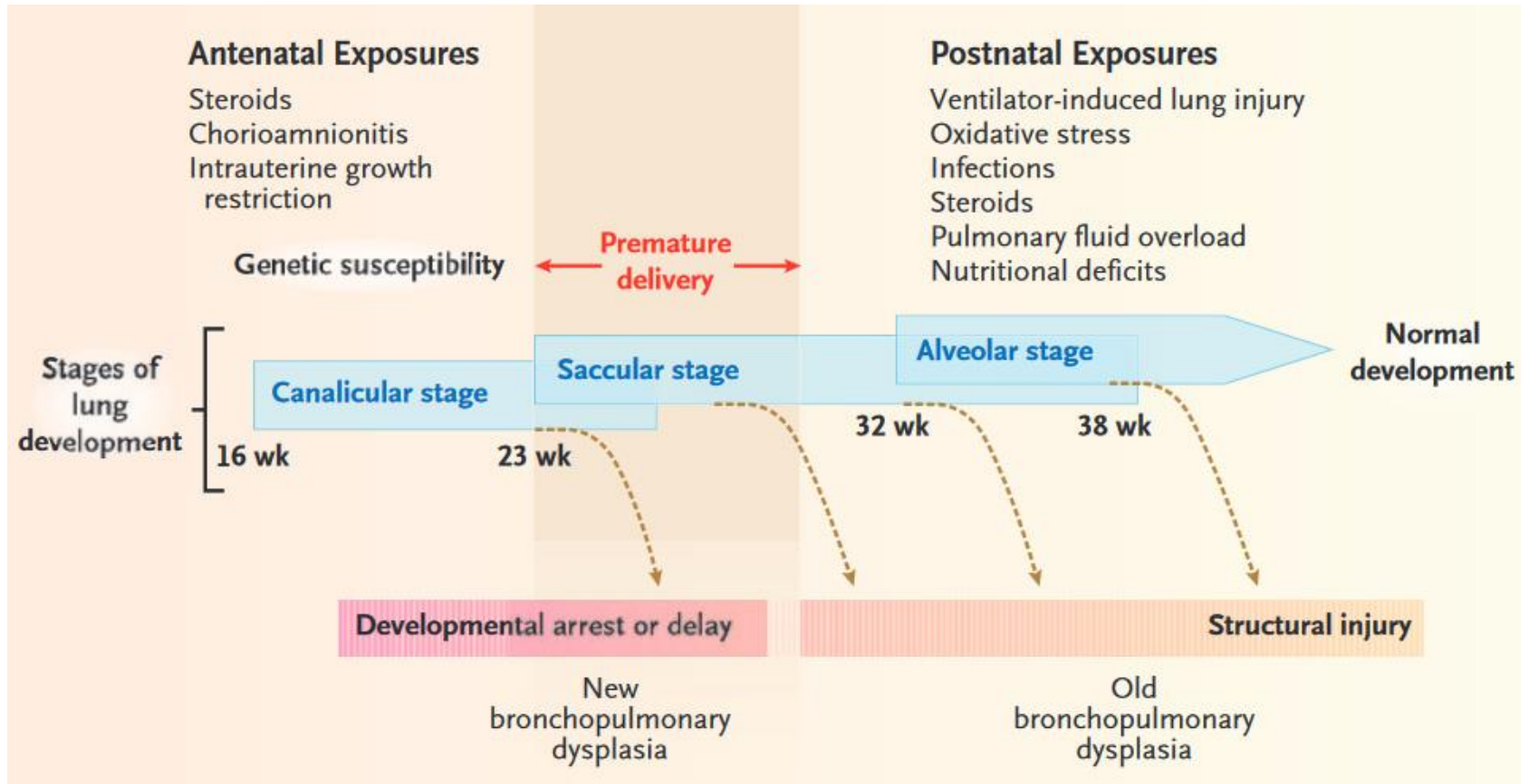
Eski (Klasik) BPD

- **Northway, 1967: pn 28.günde oksijen gereksinimi**
 - Daha matür bebekler
 - Agresif ventilasyon gerektiren şiddetli RDS
 - Surfaktan ya da antenatal steroid tedavisi yok

Yeni BPD

- **PN 28.gün / PMA 36.haftada oksijen gereksinimi**
 - **ÇDDA veya ADDA bebekler**
 - **Hafif RDS $\Rightarrow$ düşük ventilatör ayarları**
 - **7.günden sonra klinik bozulma**
 - **Daha hafif radyolojik bulgular**

Patofizyoloji



Patofizyoloji

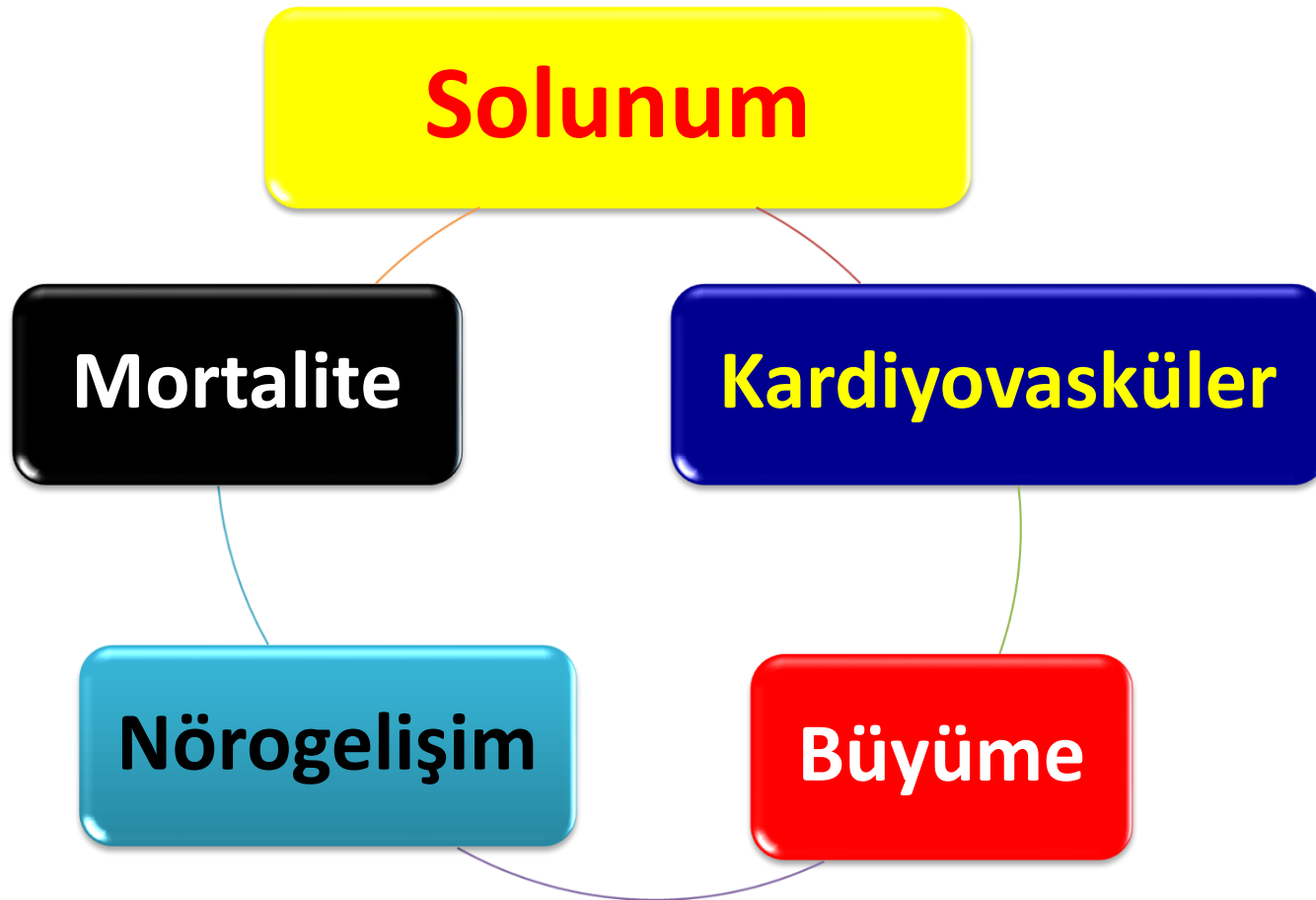
Eski BPD

- Hava yolu hasarı
- İnflamasyon
- Fibrozis

Yeni BPD

- Epitelial metaplazi
- Düz kas hipertrofisi
- Septasyon ↓
- Genişlemiş alveoller
- Fibrozis Ø
- Mikrovaskülerizasyon ↓

BPD'de uzun dönem sorunlar



Solunum

- **Solunum fonksiyon testlerinde bozukluklar**
- **Astım benzeri semptomlar**
- **Pulmoner hipertansiyon**
- **Santral hava yolu hastalığı**
- **Uykuda solunum bozukluğu**
- **Uykuda hipoksi**
- **Solunum yolu enfeksiyonları**

Solunum

- **Dysanaptik akciğer gelişimi**
- **Anormal kemoreseptör duyarlılığı**
- **Hipoksiye solunum yanıtı yetersiz**
- **Egzersiz sonrası hipoksemi ve hiperkapni**

Respir Physiol Neurobiol 2013

N Engl J Med 2014

Pediatr Pulmonol 1995

Rev Mal Respir 2008

Akciğer fonksiyonlarında azalma

Preterm bebekler 8-14 yaşta

BPD (+) %83 vs BPD (-) % 23 **bronşiyal obstruksiyon bulguları** saptanmıştır

Pelkonen AS, Am J Respir Crit Care Med 1997

Akciğer fonksiyonlarında azalma

EPICure Çalışması

< 26 GH bebekler

11 yaşında

✓ %56 anormal solunum fonksiyonları

✓ %27 pozitif bronkodilatör cevabı

Hennessy EM, EPICure Study Group Arch Dis Child 2008

Solunum fonksiyon testleri

- ✓ Hava hapsi ve küçük hava yolu hastalığı
- ✓ Artmış hava yolu direnci
- ✓ Hava yolu reaktivitesi
- ✓ Egzersizle hiperventilasyon
- ✓ Düşük solunum rezervi

Bulgular ergenlik ve genç erişkinlik dönemine kadar devam ediyor

Solunum fonksiyon testleri

- Spirometri yararlı ve yaygın
- Çoğunlukla > 6 yaş (bazı merkezlerde > 3 yaş)
- Obstruktif AC hastalığı bulguları
FEV1, RV/ TLC ↓, FRC ↑
- Hastaların 1/3'ü bronkodilatöre yanıtı
- 8 yaşına doğru SFT'de kısmen düzelme

ORIGINAL ARTICLE

Effect of preterm birth on later FEV₁: a systematic review and meta-analysis

Sarah J Kotecha,¹ Martin O Edwards,¹ W John Watkins,¹ A John Henderson,³
Shantini Paranjothy,² Frank D Dunstan,² Sailesh Kotecha¹

- 59 randomize kontrollü çalışma
- Prematürite AC hasarı ve SFT bozukluğu için en önemli risk faktörü
- FEV1: ÇDDA bebeklerde BPD olmasa da term bebeklere göre daha düşük
- Eski BPD'ye göre yeni BPD daha iyi sonuçlar

Okul çağı ve ergenlik

- Egzersiz kapasitesi term kontrollere göre daha düşük, ergenlikte BPD (+) olanların %52'sinde hava yolu aşırı duyarlılığı, %24'ünde hava yolu obstruksiyonu

Smith LJ, Arch Dis Child 2005

- Asemptomatik BPD'li ergenlerde egzersiz sırasında desaturasyon

Am J Respir Crit Care Med 2003

Klasik BPD'li yetişkinler

- 1977-1982 : 147 bebek (< 1500 g)

Ortalama 18.9 yaşta SFT anlamlı ↓

8 yaşındaki değerlendirmeye benzer sonuçlar

Pediatrics 2006

- 6-15 yaş vital kapasite ve FEV1 ↓

Am J Respir Crit Care Med 2003

Uzun dönemde solunum sonuçları

- **Obstruktif AC hastalığı:** Erişkin yaşa kadar
- İlerleyen yaşlarda **KOAH** gelişebilir
 - Akciğer fonksiyonlarının izlemi
 - Erişkin yaşlarda AC sağlığının korunmasına yönelik risk faktörlerinin azaltılması

Astım benzeri semptomlar

- Tekrarlayan hışıltı atakları ↑
- 7-8 yaşta < 32 hft BPD'li bebeklerin %30'unda , BPD olmayanların %24'ünde, term kontrollerin %7'sinde tekrarlayan hışıltı

Gross SJ, J Pediatr 1998

Astım benzeri semptomlar

- 10 yaşında 72 preterm (< 1500 g) vs 65 term tekrarlayan hışıltı sıklığı %43 vs %17
- ✓ Term bebeklerde atopi
- ✓ Pretermelerde BPD ve uzun süre O₂ tedavisi ile ilişkili

Siltanen M, Pediatr Pulmon 2004

Prenatal sigara maruziyeti

- Hışıltı ile ilişkili
- Ailedeki astım öyküsü, sosyoekonomik etkenler ve doğum ağırlığından bağımsız

Stein RJ, Am J Epidemiol 1999

- Okul çağında SFT'de PEFR, MEMF ve FEF75 ↓

Gilliand FD, Thorax 2000

Çevresel tütün dumanı

- Mukosiliyer işlevleri bozuyor
- Tekrarlayan solunum semptomları ve tedavi ihtiyacı ↑

Gross J, J Pediatr 1998

- Pasif içicilik özellikle küçük hava yollarında akışı azaltarak akciğer fonksiyon bozukluğu

Strumylaite L, Med Kaunas 2005

Santral hava yolu hastalığı



**Edinsel
trakeobronkomalazi**

**Glottik/subglottik
hasar**

**Trakeal ve
bronşiyal darlık**

**Granulom
oluşumu**

Santral hava yolu hastalığı

- Glottis-segmental bronşlar arası bölge
- BPD'li bebeklerde santral hava yolu çökmesi/tıkanması “**BPD spelleri**”
- Bronkodilatöre yanıtız hışıltı, tekrarlayan atelektaziler, lobar amfizem, ekstubasyonu tolere edememe

Am J Respir Crit Care Med. 2003

Edinsel trakeomalazi

Risk faktörleri:

- Barotravma
- Kronik ve tekrarlayan enfeksiyon
- Kronik aspirasyon
- Uzun süre endotrakeal entübasyon

Edinsel trakeomalazi

- Bulgular 3 yaşına kadar sürebilir
- BPD spelleri ve ALTE sık
- Ağlama ve eforla artar

Glottik ve subglottik hasar

- ≥ 1 hafta entübasyon
- ≥ 3 tekrarlanan entübasyon
- Gereğinden fazla büyük ETT
- Postekstübasyon stridor: En sık bulgu



Trakeal ve bronşiyal darlık ve granulom oluşumu

- Hava yollarındaki travma ve aspirasyon teknikleri en önemli etken
- Lober amfizem veya persistan lobar atelektaziye neden olabilir
- DTA'dan kaçınılmalı!



Uykuda solunum bozukluğu

- Pretermelerde obstruktif uyku apnesi ↑
- Ağır olgularda nörogelişimsel prognozu etkiler
- Yetişkin döneme ve ötesine devam edebilir

*Sleep 2012, Pediatr Pulmonol 2017, Sleep 2016,
Pediatrics 2007*

Uykuda hipoksemi

- BPD'li bebeklerde uykuda hipoventilasyon ve hipoksemi atakları ↑
- Ağır BPD'li bebeklerde gece O₂ desteği ↑
- Desatürasyon REM uykusunda ↑
- Bozulmuş otonomik cevap
- Büyüme ve bilişsel geriliğe neden olabilir

*Pediatr Pulmon 2012, Pediatrics 1988, PLoS Med 2006,
Pediatrics 1996*

Solunum yolu enfeksiyonları

- BPD'li çocukların %50's, ilk 2 yaşta solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış gerektirir
- En sık etken virüsler (RSV!)
- RSV nedeniyle yatırılan çocuklarda okul çağında AC fonksiyonları daha kötü, sağlık harcamaları ↑
- RSV proflaksisi ilk 2 yaşta önemli

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden taburcu edilen prematüre bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Kıymet Çelik¹, Esra Arun Özer^{2,*}, Senem Alkan¹, Özkan İlhan¹

Tablo I. Alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren olguların değerlendirilmesi.

	Alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgular (n=73)	Alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyen olgular (n=82)	P
Gebelik yaşı (hafta)*	29.1±2.0	29.5±2.0	0.27
Doğum ağırlığı (gr)*	1334±360	1393±351	0.31
Erkek /Kız	44/29	36/46	0.04
Çoğul gebelik	22	26	0.86
Evde kardeş varlığı	46	42	0.13
Okula devam eden kardeş	27	13	3
Yatış süresi (gün)*	50.8±28.2	40.9±24.3	0.02
Respiratuar distres sendromu	34	31	0.26
Mekanik ventilasyon gereksinimi	40	39	0.36
CPAP gereksinimi	55	59	0.53
Surfaktan gereksinimi	27	25	0.39
Patent duktus arteriyozus	16	20	0.84
Konjenital kalp hastalığı	7	2	0.08
İntraventriküler kanama	15	10	0.14
Kronik akciğer hastalığı	10	6	0.29
RSV profilaksi doz sayısı*	4.2±1.1	3.9±1.2	0.07
Postnatal yaşa göre RSV profilaksi başlangıç yaşı (hafta)*	20.6±18.1	11.7±10.4	< 0.001
Düzeltilmiş yaşa göre RSV profilaksi başlangıç yaşı (hafta)*	49.8±17.6	41.2±10.2	< 0.001
Profilaksiye uyum	69	73	0.21

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinden taburcu edilen prematüre bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Kıymet Çelik¹, Esra Arun Özer^{2,*}, Senem Alkan¹, Özkan İlhan¹

Tablo II. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatış gerektiren olguların değerlendirilmesi.

	Hastaneye yatırılan olgular (n=35)	Hastaneye yatışı gerekmeyen olgular (n=120)	p
Gebelik yaşı (hafta)*	28.9±1.8	29.4±2.0	0.20
Doğum ağırlığı (gr)*	1263±300	1395±366	0.05
Erkek /Kız	22/13	58/62	0.13
Çoğul gebelik	10	38	0.83
Evde kardeş varlığı	22	66	0.40
Okula devam eden kardeş	12	28	0.19
Yatış süresi (gün)*	55.7±28.0	42.6±25.5	0.01
Respiratuar distres sendromu	18	47	0.19
Mekanik ventilasyon gereksinimi	22	57	0.11
CPAP gereksinimi	28	86	0.35
Surfaktan gereksinimi	15	37	0.18
Patent duktus arteriyozus	7	29	0.82
Konjenital kalp hastalığı	5	4	0.03
İntraventriküler kanama	9	16	58
Kronik akciğer hastalığı	5	11	0.29

Rehospitalizasyon

- BPD'li çocukların %73'ü en az 1 kez, %27'si ≥ 3 hastaneye yatmış
- Hastaneye yatışların çoğu ASYE (RSV !)
- Rehospitalizasyon 2 yaşından sonra ↓
- 14 yaşında BPD'den bağımsız olarak sık değil

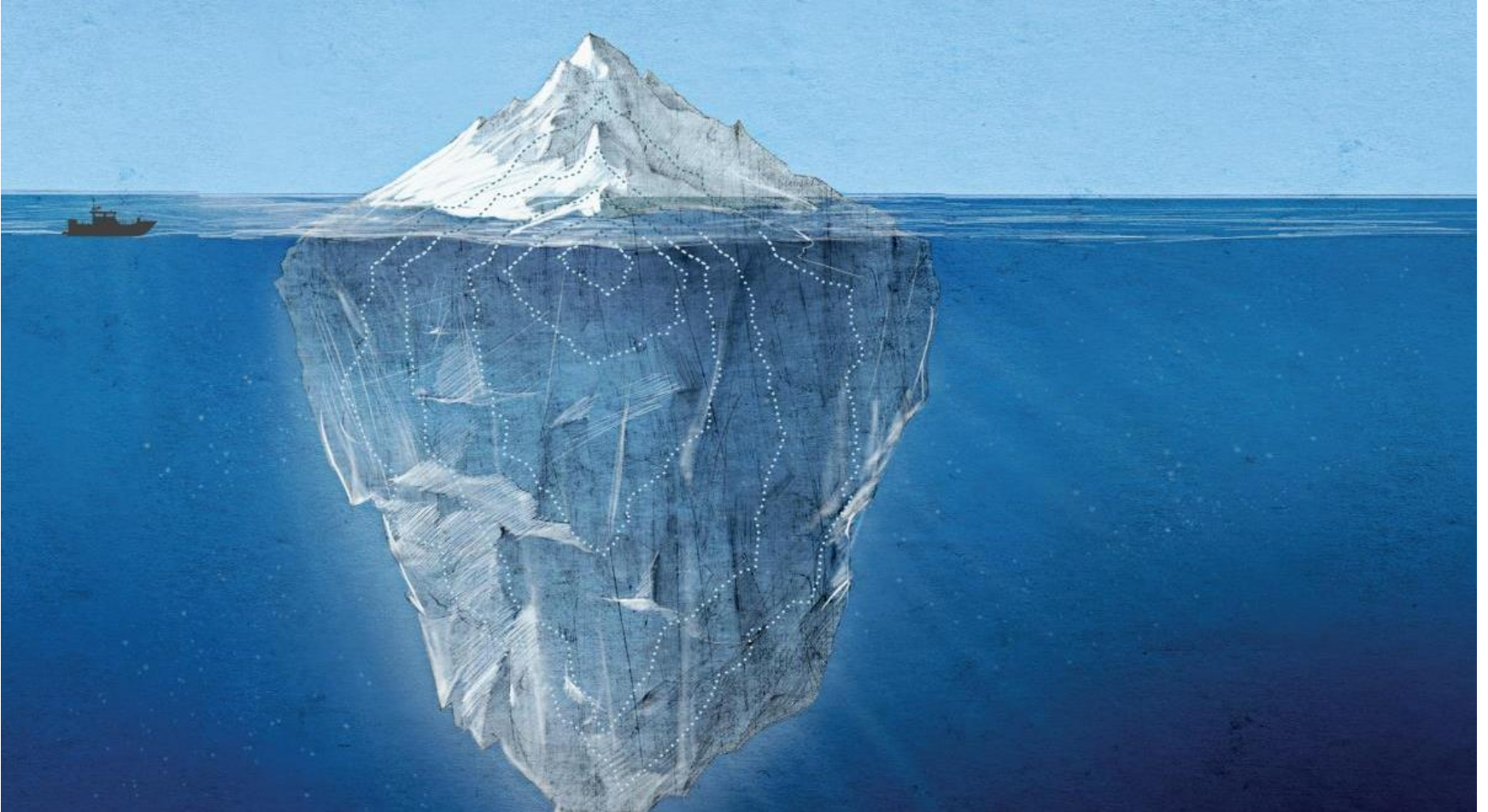
Doyle LW, Arch Dis Child 2001

Kronik O₂ bağımlılığı

- Evde destek O₂ ihtiyacı olan bebekler en ciddi akciğer hasarı olan bebekler
- İlk 2 yıl içinde solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle rehospitalizasyon ↑

Greeneough A, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006

Kardiyovasküler



Pulmonary Perspective

Bronchopulmonary Dysplasia

Where Have All the Vessels Gone? Roles of Angiogenic Growth Factors in Chronic Lung Disease

Bernard Thébaud¹ and Steven H. Abman²

Alveolar gelişim vasküler gelişimle ilişkilidir

Kardiyovasküler

- Sağ ve sol ventrikül hipertrofisi
- **Pulmoner hipertansiyon**
- Sistemik hipertansiyon
- Sistemik-pulmoner kollateraller

Kardiyovasküler

- BPD'li bebeklerde pulmoner arteriyel HT %12-25
- Ağır BPD'de PHT → Sağ kalp yetmezliği
- Akciğerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur
- Mortalite için risk faktörü

Am J Respir Crit Care Med 2015

CME article

Long term cardiovascular consequences of chronic lung disease of prematurity

Chuen Yeow Poon, Martin Oliver Edwards, Sailesh Kotecha*

Paediatric Respiratory Reviews 14 (2013) 242–249

- **Pulmoner arter basınçları okul çağında normalleşir**
- **Hipoksiye hiperreaktivite**
- **Okul çağında kan basıncı hafif yüksek**
- **Arteriyel katılık**

Nörogelişimsel Sorunlar

- BPD olmayan pretermlere göre risk ↑
- Steroid tedavisi nörogelişimsel kötü prognozla ilişkili
Vohr BR, Pediatrics 2000
- BPD şiddeti ile nörogelişimsel bozulma riski ↑
Walsh MC, J Pediatr 2005
- Uzun süreli MV prognozu olumsuz etkiler
Van Marter LJ, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011
- Bilişsel bozukluk ve davranış sorunları okul çağı boyunca devam eder
Majnemer A, Dev Med Child Neurol 2000

Dikkatli yorumlayalım !

- Transfontanel USG anomalileri
- Görme ve işitme sorunları
- Glukokortikoid tedavisi
- Aile ve çevrenin sosyoekonomik durumu



Büyüme

- YYBÜ ve taburculukta büyüme kısıtlılığı sık
- Artmış enerji harcaması
- Sıvı kısıtlaması → besin alımı ↓



deaths occur during the first seven months of life usually during the initial hospitalization.^{4, 5, 8} In spite of the importance of the disease, very little has been published regarding the prognosis for the survivors. Of the children with BPD studied by Harrod et al⁹ and by Northway¹⁰ were clinically free of cardiopulmonary symptoms by three years. There is a discrepancy, however, between these two studies regarding neurologic sequelae, with Harrod et al reporting none and Northway reporting 34% with significant and 29% with minor handicaps. The purpose of this paper is to report the growth

Abbreviations used

BPD: bronchopulmonary dysplasia
RDS: respiratory distress syndrome
IPPV: intermittent positive pressure ventilation
FI_{O₂}: functional inspired oxygen concentration

MATERIALS AND METHODS

For the diagnosis of BPD, all the following criteria had to be fulfilled: (1) Primary lung disease requiring mechanical pressure ventilation within the first three days of life, (2) continued respiratory insufficiency because of persistent lung pathology, requiring oxygen supplementation with Pa_{O₂} > 50 mm Hg beyond 30 days.

BPD'li bebeklerde ilk 2 yaşta büyüme daha kötü

Büyük çocuk ve erişkinlerde önemli fark yok

The Effect of Bronchopulmonary Dysplasia on Growth at School Age

Laura A. Vlenich, Mary E. A. Bozynski, Yu Shyr, M. Anthony Schork, Dietrich W. Roloff, Marie C. McCormick

Article

Info & Metrics

Comments

- **Preterm BPD'li bebekler, BPD olmayan pretermlere göre 8 ve 10 yaşta daha küçük**
- **Kafa karıştırıcı değişkenler için düzenleme yapıldığında fark yok**

Mortalite

- Ağır BPD'de mortalite hafif BPD ve BPD olmayan bebeklere göre ↑
- Mekanik ventilasyon süresi !

- ✓ Solunum yetmezliği
- ✓ Kor pulmonale
- ✓ Pulmoner HT
- ✓ Enfeksiyonlar

Poor prognosis after prolonged ventilation for bronchopulmonary dysplasia

Wheather M, Rennie JM
Arch Dis Child 1994; 71: F210-F211

No of children normal, disabled or dead at 18 months according to duration of mechanical ventilation

Days ventilated	Normal	Disabled	Dead
28-40	8	11	5
41-50	2	4	5
> 50	0	2	10

Mekanik ventilasyon süresi uzadıkça mortalite artar

Estimation of Mortality Risk in Chronically Ventilated Infants With Bronchopulmonary Dysplasia

Debora W. Overstreet, J. Craig Jackson, Gerald van Belle, William E. Truog

n= 144

- > 2 ay mekanik ventilasyon %35**
- > 4 ay mekanik ventilasyon %90 mortalite**
- > MAP ve FiO₂ en önemli belirleyiciler**
- Pulmoner HT mortalite riskini ↑**

Mortality in infants with bronchopulmonary dysplasia: Data from cardiac catheterization

Martina A. Steurer MD^{1,2} | Hythem Nawaytou MD¹ | Elyssa Guslits MD¹ |
Elizabeth Colglazier¹ | David Teitel MD¹ | Jeffrey R. Fineman MD¹ |
Roberta L. Keller MD¹

**Pulmoner ven stenozu ve PVR ↑ mortalite
ile ilişkili**

