



Tıp Fakültesi

T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ TANISINI ÖNGÖRMEDE RESPIRATUAR
SEVERİTY SKOR, SATURASYON OKSİJEN BASINÇ İNDEKSİ VE OKSİJEN
SATURASYONUN İNSPIRE EDİLEN OKSİJEN FRAKSİYONUNA ORANI
DEĞERİ NEDİR?**

**DR. AHMET DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL 2023



Tıp Fakültesi

T.C.

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ TANISINI ÖNGÖRMEDE RESPIRATUAR
SEVERİTY SKOR, SATURASYON OKSİJEN BASINÇ İNDEKSİ VE OKSİJEN
SATURASYONUN İNSPIRE EDİLEN OKSİJEN FRAKSİYONUNA ORANI
DEĞERİ NEDİR?**

**DR. AHMET DEMİR
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN : DOÇ. DR. HÜLYA ÖZDEMİR

İSTANBUL 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana her aşamada bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, ilgi ve hoş görüşüyle benim için emek veren, çalışmam boyunca bana destek olup cesaret veren tez danışmanı saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hülya Özdemir'e

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her daim destekleyen yol gösteren bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen başta eğitim danışman hocam Prof. Dr. Deniz Ertem olmak üzere tüm hocalarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

Asistanlık eğitim sürecim boyunca birbirimize hep destek olan ve bu sürecin keyifli geçmesini sağlayan başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere çalışma arkadaşlarıma,

Beni büyük fedakarlıklarla yetiştiren, büyüten ve bu günlere getiren sevgili annem Şahinde Demir ve babam Hakkı Demir'e

Yol arkadaşım, güneşim, mutluluğum ve varlığına binlerce kere şükürler olsun dediğim çok değerli eşim Kübra Demir'e teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Demir

HAZİRAN 2023

ÖZET

Bronkopulmoner Displazi Tanısını Öngermeye Respiratuar Severity Skor, Saturasyon Oksijenizasyon Basınç İndeksi ve Oksijen saturasyonu İnspire edilen Oksijen Fraksiyonu Oranının Değeri Nedir ?

Giriş ve Amaç : Perinatal ve neonatal alandaki gelişmelere rağmen bronkopulmoner displazi (BPD) oranlarında anlamlı değişiklik olmaması klinisyenleri BPD'yi predikte edebilecek yeni göstergeler arayışına itmiştir. Çalışmamızda geriye dönük olarak 30 gebelik haftasının altında fizyolojik (NICHD-2001) ve oksijenden bağımsız (Jensen 2019) tanımlamalara göre BPD tanısı alan prematüre bebeklerin yaşamın 1., 2., 7., 14., 21. ve 28. gününde invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon desteği alanlara respiratory severity score (RSS), SpO₂ / FiO₂ (S/F) oranı ve saturasyon oksijenizasyon basınç indeksi (SOPI) parametreleri hesaplanarak hem oksijene bağımlı (OB) fizyolojik BPD tanımı ve oksijenden bağımsız (OBs) BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngörmeye katkısı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : Çalışmamız Ocak 2018 ile Aralık 2021 yılları arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan doğum haftası <30 hafta ve en az bir gün mekanik ventilatörde takip edilen prematüre bebeklerin dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. Olguların prenatal özellikleri olan; uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit, preeklampsi, antenatal steroid alımı, demografik ve neonatal özellikleri; gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, small for gestational age (SGA), postnatal steroid kullanımı, hemodinamik anlamlı patent ductus arteriosus (PDA), evre 2 ve üzeri nekrotizan enterokolit (NEK), tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP), kültür kanıtlı sepsis varlığı, invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süresi, oksijen destek süresi, hastanede kalış süresi ve ölüm varlığı kaydedildi. İnvaziv ve non-invaziv mekanik ventilatör ayarları yaşamın 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. gününde kaydedildi ve invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerin RSS, SpO₂/FiO₂ (S/F), saturasyon oksijenizasyon basınç indeksi (SOPI) değerleri kaydedildi.

Bulgular : Çalışmamız süresince gebelik yaşı < 30 hafta 90 prematüre bebeğin doğduğu, 10 olgunun ilk 14 günde öldüğü, 15 olgunun da hiç entübe olmadığı belirlendi ve çalışmamıza toplam 65 bebek katıldı. Olguların altısı postnatal 14 gün ile postmenstrüel 36. haftada sadece solunum sorunları nedeniyle ölmüş ve bu olgular ağır BPD'li olgular ile birlikte değerlendirilmiştir. Tüm olgularımızın gebelik yaşı $26,41 \pm 2,01$ hafta, doğum ağırlığı $855,00 \pm 274,52$ gr, % 47'si erkek olarak bulundu. Olgularımızdan OB BPD oranı % 81,5, ağır BPD/ölüm oranı % 21,5, OBs BPD tanımına göre BPD oranı % 61,5, ağır BPD oranı ise % 10,7 olarak saptandı. Oksijene bağımlı BPD tanımı ile BPD tanısı alan ağır BPD/ölüm olgularının gebelik haftası ve doğum ağırlığı olmayanlara göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($25,51 \pm 2,08$ hafta, $763,00 \pm 296,03$ gr, p: 0,020, p:0,05). Bu grupta ağır BPD/ölüm grubunda antenatal steroid yokluğu, evre 2 ve üzeri NEK varlığı, invaziv mekanik ventilasyon süresi istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (p:0,036, p:0,016, p:0,007). Oksijenden bağımsız BPD tanımına göre gebelik haftası ağır BPD/ölüm grubunda olmayanlara göre anlamlı düşük bulundu ($25,16 \pm 1,75$ hafta, p:0,011) ve antenatal steroid almama oranı, evre 2 ve üzeri NEK, hemodinamik anlamlı PDA tedavisi, invaziv mekanik ventilasyon süresi, geç postnatal steroid alma oranı anlamlı farklı bulundu (p:0,016, p:0,046, p:0,003, p:0,037). Ağır BPD/ölümü predikte edici değerlerden biri olan RSS OB BPD tanımına göre postnatal 1., 2., 7. ve 14. gün istatistiksel farklı bulundu (sırasıyla 4,05, 3,54, 4,24 ve 3,63, p: <0,05). Ağır BPD/ölümü predikte eden SOPİ değerleri de postnatal 1., 7., 14. ve 21. günde istatistiksel farklı saptandı (sırasıyla SOPİ: 3,74, 3,38, 3,4, 2,38; p:0,023, p:0,007, p:0,008, p:0,049). S/F değerleri de postnatal 1., 2., 7., 14. ve 21. gün istatistiksel farklı bulundu (235, 279, 260, 242, 288; p:0,002, p:0,011, p:0,01, p<0,001). RSS, SOPİ ve S/F oranı için postnatal 14. gün değerleri duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olarak bulundu (sırasıyla RSS: 2,70, SOPİ: 2,14, S/F: 277). Oksijenden bağımsız BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü predikte eden RSS değerleri postnatal 2., 7. ve 14. gün istatistiksel farklı bulundu (sırasıyla RSS: 3,86, 4,67 ve 4,30, p: <0,05). Bu tanımda ağır BPD/ölümü predikte eden SOPİ değerleri postnatal 1., 7., 14. ve 21. gün istatistiksel farklı saptandı (sırasıyla SOPİ: 3,96, 4,02, 4,30, 2,72; p:0,033, p:0,004, p:0,003, p:0,033). Ağır BPD/ölümü predikte eden S/F değerleri postnatal 1., 2., 7., 14. ve 21. gün istatistiksel farklı bulundu (220, 272, 250, 224, 270; p:0,004, p:0,029, p:0,02, p: 0,02, p:0,026).

Bu tanıma göre de postnatal 14. günde RSS, SPO₂ ve S/F için duyarlılık ve özgüllük yüksek olduğu gösterildi (RSS:2,74, SPO₂: 2,43, S/F: 270).

Sonuç : Sonuç olarak, OB BPD tanımı ile 20 olgumuza, OBs BPD tanımı ile 13 olgumuza ağır BPD/ölüm tanısı konulmuştur. Ağır BPD/ölüm'ü predikte eden non-invaziv değerlendirme araçları olan RSS, SPO₂ ve S/F değerlerine bakıldığında, RSS'nin her iki tanımda da postnatal 14. günde en yüksek özgüllük ve duyarlılık ile predikte ettiği ve bu değerin her iki grupta da 2,7 olduğu gösterilmiştir. Ağır BPD/ölümü predikte eden SPO₂ değerlerinin her iki tanımda da özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek postnatal 14. günde bulunmuş olup her iki tanımda da değerlerin yaklaşık olarak benzer olduğu görüldü. S/F oranının ağır BPD/ölüm oranını predikte etmede hem OB tanımına göre hem de OBs BPD tanımına göre ise postnatal 14. günde duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olduğu gösterilmiştir. Non-invaziv ve kullanımı kolay olan RSS, S/F ve SPO₂ klinik değerlendirme araçlarının ağır BPD/ölümü predikte eden postnatal gün ve değerini belirlemek için örneklem sayısı büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Bronkopulmoner Displazi, Respiratory Severity Score, SpO₂/FiO₂, SPO₂

ABSTRACT

What is the Value of Respiratory Severity Score, Saturation Oxygenation Pressure Index and Oxygen saturation Inspired Oxygen Fraction Ratio in Predicting the Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia?

Introduction and Aim: Despite the developments in the perinatal and neonatal areas, the lack of significant change in the rates of bronchopulmonary dysplasia (BPD) has led clinicians to seek new indicators that can predict BPD. In our study, premature babies who were diagnosed with BPD according to physiological (NICHD-2001) and oxygen-independent (Jensen 2019) definitions below 30 weeks of gestation were included. Respiratory severity score (RSS), $\text{SPO}_2 / \text{FiO}_2$ (S/F) ratio and saturation oxygenation pressure index (SOPI) parameters were calculated for those who received invasive and non-invasive mechanical ventilation support on the 1st, 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th days of life. It was aimed to evaluate whether these parameters contribute to the prediction of severe BPD/death according to both the oxygen-dependent physiological BPD definition and the oxygen-independent BPD definition.

Materials and Methods: Our study is a retrospective study in which premature babies with a gestational age <30 weeks and followed up on a mechanical ventilator for at least one day between January 2018 and December 2021 were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit of Marmara University Pendik Training and Research Hospital. The prenatal features of the cases; prolonged rupture of membranes, chorioamnionitis, preeclampsia, antenatal steroid intake, demographic and neonatal characteristics; gestational age, birth weight, gender, small for gestational age (SGA), postnatal steroid use, hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA), stage 2 and higher necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP) requiring treatment, culture-proven sepsis Presence, invasive and non-invasive mechanical ventilation time, oxygen support time, hospital stay, and death were recorded. Invasive and non-invasive mechanical ventilator settings, RSS value, $\text{SPO}_2 / \text{FiO}_2$ (S/F) value, saturation oxygenation pressure index (SOPI) values were recorded on the 1st, 2nd, 7th, 14th, 21st and 28th days of life.

Results: During our study, it was determined that 90 premature babies were born at <30 weeks, 10 patients died in the first 14 days, 15 patients were not intubated at all, and a total of 65 babies participated in our study. Six of the cases died at 14 postnatal days and 36 postmenstrual weeks due to respiratory problems only, and these cases were evaluated together with cases with severe BPD. Gestational age of all our cases was 26.41 ± 2.01 weeks, birth weight was 855.00 ± 274.52 g, 47% of them were male. According to the definition of oxygen-dependent, the rate of BPD was 81.5%, the rate of severe BPD/death was 21.5%, the rate of BPD was 61.5%, and the rate of severe BPD was 10.7%, according to the definition of oxygen-independent BPD. Severe BPD/death cases diagnosed with BPD with the definition of oxygen-dependent BPD were found to be statistically significantly lower than those without gestational week and birth weight (25.51 ± 2.08 weeks, 763.00 ± 296.03 g, $p: 0.020$, $p: 0.05$). Absence of antenatal steroids, presence of stage 2 and higher NEC, and duration of invasive mechanical ventilation were found to be statistically significantly different in the severe BPD/death group in this group ($p: 0.036$, $p: 0.016$, $p: 0.007$). According to the definition of oxygen-independent BPD, the gestational week was found to be significantly lower than those in the severe BPD/death group (25.16 ± 1.75 weeks, $p: 0.011$), and the rate of antenatal steroid not receiving, stage 2 and above NEC, hemodynamically significant PDA treatment, invasive mechanical ventilation time and the rate of late postnatal steroid use were significantly different ($p: 0.016$, $p: 0.046$, $p: 0.003$, $p: 0.037$). Postnatal 1st, 2nd, 7th and 14th days were statistically different according to the definition of RSS oxygen-dependent BPD, which is one of the values predicting severe BPD/death (4.05, 3.54, 4.24 and 3.63, respectively, $p: < 0.05$). In this definition, SOP values predicting severe BPD/death were statistically different on postnatal 1st, 7th, 14th and 21st days (SOPI: 3.74, 3.38, 3.4, 2.38; $p: 0.023$, respectively, $p: 0.007$, $p: 0.008$, $p: 0.049$). S/F values were also statistically different at postnatal 1st, 2nd, 7th, 14th and 21st days (235, 279, 260, 242, 288; $p: 0.002$, $p: 0.011$, $p: 0.01$, $p < 0.001$). Postnatal 14th day values for RSS, SOPI and S/F ratio had the highest sensitivity and specificity (RSS: 2.70, SOPI: 2.14, S/F: 277), respectively. According to the definition of oxygen-independent BPD, RSS values predicting severe BPD/death were statistically different on postnatal 2nd, 7th and 14th days (RSS: 3.86, 4.67 and 4.30, respectively, $p: < 0.05$).

In this definition, SOP values predicting severe BPD/death were statistically different on postnatal 1st, 7th, 14th and 21st days (SOPI: 3.96, 4.02, 4.30, 2.72, p:0.033, respectively, p:0.004, p:0.003, p:0.033). S/F values predicting severe BPD/death were statistically different at postnatal 1st, 2nd, 7th, 14th and 21st days (220, 272, 250, 224, 270; p:0.004, p:0.029, p: 0.02, p: 0.02, p:0.026). Again according to this definition, sensitivity and specificity for RSS, SOPI and S/F were shown to be high on the postnatal 14th day (RSS: 2.74, SOPI: 2.43, S/F: 270).

Conclusion : In conclusion, 20 cases with the definition of oxygen-dependent BPD and 13 cases with the definition of oxygen-independent BPD were diagnosed with severe BPD/death. When the RSS, SOPI and S/F values, which are non-invasive assessment tools that predict severe BPD/death, are examined, it is seen that RSS predicts with the highest specificity and sensitivity on the postnatal 14th day in both definitions, and this value is also seen in both groups. It has been shown to be 2.7. The highest specificity and sensitivity of SOPI values predicting severe BPD/death were found on the postnatal 14th day in both definitions, and the values were found to be approximately similar in both definitions. It has been shown that the S/F ratio has the highest sensitivity and specificity on the postnatal 14th day in predicting the severe BPD/death rate, both according to the definition of oxygen-dependent and according to the definition of oxygen-independent BPD. Studies with large sample sizes are needed to determine the postnatal day and value predicting severe BPD/death of the non-invasive and easy-to-use RSS, S/F and SOPI clinical assessment tools.

Keywords: Premature, Bronchopulmonary Dysplasia, Respiratory Severity Score, SpO₂/FiO₂, SOPI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	xi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Bronkopulmoner Displazi	4
2.1.1 Tanımlar ve Tanı Kriterleri.....	4
2.1.2 BPD'nin patogenezi.....	10
2.1.3 Bronkopulmoner Displazi Risk Faktörleri.....	10
2.1.3.1 Prematürelilik.....	10
2.1.3.2 İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (IUGK)	11
2.1.3.3 Annenin Sigara İçmesi.....	11
2.1.3.4 Mekanik Ventilasyon.....	11
2.1.3.5 Oksijen Toksisitesi.....	12
2.1.3.6 Enfeksiyon.....	12
2.1.3.7 İnflamasyon.....	13
2.1.3.8 Patent Duktus Arteriozus.....	14
2.1.3.9 Geç dönemde Sürfaktan Eksikliği.....	14
2.1.3.10 Bozulmuş Anjiyogenez.....	15
2.1.4 BPD'den Korunma ve Tedavi.....	15
2.1.4.1 BPD'de anti-inflamatuvar tedavi.....	15
2.1.4.2 BPD'de Postnatal Steroid Tedavisi.....	16
2.1.4.3 BPD'de Ventilatör Stratejileri.....	17
2.1.4.4 BPD'de hedef oksijen saturasyonu.....	18
2.1.4.5 BPD'de Sürfaktan Tedavisi.....	18
2.1.4.6 BPD'de İn hale Nitrik Oksit Tedavisi.....	19
2.1.4.7 BPD'de PDA ligasyonu.....	19

2.1.4.8 BPD’de A vitamini.....	20
2.1.4.9 BPD’de Kafein Tedavisi.....	20
2.1.4.10 BPD’de Diüretik Tedavisi.....	20
2.1.4.11 Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör (PPAR) γ Agonistleri.....	21
2.1.4.12 Fosfodiesteraz İnhibitörleri (PDEI)	21
2.1.4.13 Rekombinant İnsan Clara Hücresi 10 Proteini (rhCC10).....	21
2.1.5. Bronkopulmoner displaziye predikte edebilecek göstergeler.....	22
2.1.5.1 Respiratuar Severity Skor (RSS)	23
2.1.5.2 Periferik Oksijen Satürasyonun İnspire edilen Fraksiyonel Oksijen Miktarına Oranı (SPO ₂ / FiO ₂ ; S/F).....	25
2.1.5.3 Saturasyon Oksijen Basınç İndeksi (SOPI)	27
2.1.6 BPD Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sonuçları.....	28
2.1.6.1 BPD ilişkili Solunum Sistemi Komplikasyonları.....	28
2.1.6.1.1 Astım benzeri semptomlar.....	29
2.1.6.1.2 Pulmoner Hipertansiyon.....	29
2.1.6.1.3 Santral Hava Yolu hastalığı	29
2.1.6.1.4 Edinilmiş Trakeobronkomalazi	29
2.1.6.1.5 Glottik ve subglottik hasar	30
2.1.6.1.6 Trakeal ve bronşiyal stenoz ve granülom oluşumu.....	30
2.1.6.1.7 Uykuda solunum bozukluğu	30
2.1.6.1.8 Uyku hipoksemisi.....	31
2.1.6.1.9 Solunum yolu enfeksiyonu.....	31
2.1.6.2 BPD’de Nörogelişimsel Sorunlar.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Araştırmanın Şekli.....	33
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman.....	33
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	33
3.4. Araştırmanın Örneklem Büyüklüğü.....	33
3.5. Sonuçlar.....	34
3.9.1. Birincil sonuç.....	34
3.9.2. İkincil sonuçlar.....	34

3.6. Çalışmaya Alınan Olgu Grubuna Uygulanan İşlemler.....	34
3.6.1. Prematüre Bebeklere Kliniğimizin Yaklaşımı.....	34
3.6.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	35
3.6.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri.....	35
3.7. Verilerin toplanması.....	35
3.7.1 Veri Toplama Formlarının Hazırlanması (Ek 1).....	36
3.8. Tanımlar.....	36
3.8.1. SGA	36
3.8.2. Koryoamniyonit.....	36
3.8.3. Preeklampsi.....	36
3.8.4. Geç başlangıçlı sepsis.....	36
3.8.5. RSS (Respiratuar Severity Skor)	36
3.8.6. SOPI (Saturasyon Oksijenasyon Basınç İndeksi)	37
3.8.7. SF (Periferal oksijen satürasyonunun inspire edilen fraksiyonel oksijen miktarına Oranı).....	37
3.8. İstatistiksel Yöntemler.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	70
8. EKLER.....	83
8.1. Hasta Formu (Ek-1)	83
8.2. Etik Kurul Onay Formu (Ek-2)	85

KISALTMALAR DİZİNİ

BPD	: Bronkopulmoner Displazi
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
PM	: Postmenstrüel
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
RSS	: Respiratory Severity Score
S/F	: Oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio
SOPI	: Saturation oxygenation pressure index
OSI	: Oxygenation saturation index
OI	: Oxygenation index
AaDO₂	: Alveolar arterial oxygen difference
GH	: Gestasyon haftası
PDA	: Patent Ductus Arteriozus
CPAP	: Continious Positive Airway Pressure
NCPAP	: Nasal Continious Positive Airway Pressure
IPPV	: Intermittent positive pressure ventilation
NIPPV	: Noninvasive intermittent positive pressure ventilation
iNO	: İn hale Nitrik Oksit
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
MAP	: Ortalama Havayolu Basıncı
FiO₂	: İnspire edilen Fraksiyonel Oksijen Miktarı
P/F	: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncının (PaO ₂) İnspire edilen Fraksiyonel Oksijen Miktarına(FiO ₂) Oranı
İVK	: İntraventriküler kanama
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
ROP	: Prematüre Retinopatisi
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NICHHD (2001) BPD kriterleri.....	5
Tablo 2. Oksijen kullanım yüzdesine göre 2018 NICHHD BPD revizyonları.....	7
Tablo 3. Oksijenden bağımsız BPD tanımı.....	9
Tablo 4. Tüm olguların klinik ve demografik özellikleri.....	39
Tablo 5. NICHHD (2001) fizyolojik BPD tanımına göre olguların değerlendirilmesi.....	40
Tablo 6. Klinik ve demografik özellikler (NICHHD (2001) BPD sınıflaması).....	42
Tablo 7. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde RSS ve ağır BPD/ölüm korelasyonu.....	44
Tablo 8. Olguların postnatal 1, 2, 7 ve 14. günde ağır BPD/ölümü predikte eden RSS değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	44
Tablo 9. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde SOPI ve ağır BPD/ölüm korelasyonu.....	46
Tablo 10. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14 ve 21. günde ağır BPD/ölümü predikte eden SOPI değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	46
Tablo 11. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde S/F ve ağır BPD/ölüm korelasyonu.....	48
Tablo 12. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14 ve 21. günde ağır BPD/ölümü predikte eden S/F değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	48
Tablo 13. Jensen ve ark BPD tanımına göre olguların değerlendirilmesi.....	49
Tablo 14. Klinik ve demografik özellikler (Jensen ve ark BPD sınıflaması).....	51
Tablo 15. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde RSS ve ağır BPD/ölüm korelasyonu.....	53
Tablo 16. Olguların postnatal 2, 7, 14 ve 28. günde ağır BPD/ölümü predikte eden RSS değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	53
Tablo 17. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde SOPI ve ağır BPD/ölüm korelasyonu.....	55
Tablo 18. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde ağır BPD/ölümü predikte eden SOPI değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	55
Tablo 19. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde S/F ve ağır BPD/ölüm korelasyonu.....	57
Tablo 20. Olguların postnatal 1, 2, 7,14.ve 21. günde ağır BPD/ölümü predikte eden S/F değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü.....	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakımda devam eden, prematüre bebek bakımı ve tedavi süreçlerini ilgilendiren ve günümüzde oldukça yaygın uygulamalara dönüşen birçok yenilik sayesinde, düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde kan akımı enfeksiyonları, prematürel retinopatisi (PR), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) sıklıklarında önemli ölçüde azalma görülmüştür. Buna karşın, bu grupta bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamış olup günümüzde halen çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeye neden olan önemli pulmoner nedenlerden birini oluşturmaktadır (1, 2).

Bronkopulmoner displazi ilk kez 50 yıl önce Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve o dönemde, çoğunlukla respiratuar distres (RDS) nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, görece büyük prematüre bebeklerin fibrozisle karakterli kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır (3). Günümüzde ise çok daha düşük gebelik haftalarında prematüre bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişiminin erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan yeni bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Hala geçerli tanımına uygun olarak BPD tanısı postmenstrüel (PM) 36. haftada konulmaktadır. Bronkopulmoner displazi için söz konusu olan birçok yaklaşım aslında tanı zamanı olan PM 36. haftadan önce uygulandığında BPD'nin görülme riskini ve hastalık şiddetini azaltma potansiyeli taşımaktadır.

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü Protokolü (NICHD-National Institute of Child Health and Human Development) 2001 yılında BPD ağırlığını hayatının 28 gününde oksijen desteği almak koşulu ile PM 36. haftada aldığı solunum desteği ve oksijen desteğine ($< \% 30$ veya $> \% 30$) göre hafif, orta ve ağır olacak şekilde sınıflama yapmıştır. Ne yazık ki, yaygın olarak kullanılan bu kriterler artık günümüzde çok küçük prematüre bebeklerin solunum desteğinde yaygın olarak kullanılan yüksek akışlı nazal kanül dahil olmak üzere güncel solunum destekleri ile uyumlu değildir ve geç olumsuz

sonuçları öngörmekte yetersiz kalmıştır (4, 5). Bu nedenle Jensen ve arkadaşları oksijenden bağımsız PM 36. haftada aldığı solunum desteğine göre sınıflama yapmışlar ve ağır BPD ile ölüm ve nörogelişim bozukluğunu göstermede daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (5).

Uzun süre mekanik ventilasyon tedavisi alan ağır BPD'li bebeklerde pulmoner ve nörogelişimsel sekeller gelişmektedir (2). BPD tanısının erken konulması etkin tedavilerin başlamasına olanak sağlarken, kortikosteroid gibi tedavilerden de kaçınmamızı sağlar. Bu nedenle ağır BPD'yi ön gördürecek klinikte yatak başı kullanılabilecek belirteçlere gereksinim vardır. Bu amaçla pulmoner hastalıkların ağırlığını ve oksijenizasyon üzerine etkilerini objektif değerlendirebilmek amacıyla klinikte kullanılabilecek çeşitli hesaplama araçları geliştirilmiş ve bu amaçla sık kullanılan parametreler, RSS (respiratory severity score), $SpO_2:FiO_2$ (S/F oranı), saturasyon oksijenizasyon basınç indeksi (saturation oxygenation pressure index-SOPI) veya oksijen saturasyon indeksi (OSİ), alveoler arteriel oksijen farkı ($AaDO_2$) ve oksijenizasyon indeksi (OI)'dir. Jung ve arkadaşları RSS'nin ağır BPD ve mortalite ile postnatal 14., 21. ve 28. günlerde güçlü bir ilişki olduğunu ve 14. günde RSS değerinin ≥ 3.0 , 21. günde ≥ 3.6 olmasının da güvenilir bir şekilde ağır BPD ve ölümü predikte ettiğini bildirmişlerdir (2). Oksijenizasyon indeksi kan gazı ölçümüne gereksinim olduğundan invaziv bir yöntem olup, mekanik ventilatör desteği almayan bebeklerde kullanılamayan bir parametredir. Alveoler-arteriyel oksijen farkı da solunumsal patoloji ve aldığı tedavinin sonuçlarını belirlemede kapsamlı bir parametre olmasına karşın, arteriyel kan gazı almasını gerektirmesi nedeniyle invaziv girişim gerektirir.

Respiratuar severity skor (RSS), hem invaziv hem de non-invaziv mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde değerlendirilen bir klinik parametredir. Yenidoğan bebeklerde solunumsal durumun ağırlığını göstermede yararlı ve yatak başı kullanılan bir skorlamadır(2).

SpO_2/FiO_2 oranı (S/F), saturasyon oksijenizasyon basınç indeksi (saturation oxygenation pressure index-SOPI), oksijen saturasyon indeksi (OSİ) ise hem invaziv hem de noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda hesaplanabilen parametreler olup kan gazı alınmasını gerektirmemektedir. Bu amaçla S/F oranı, SOPI ve OSİ hem invaziv hem de noninvaziv mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerde kullanılabilecek ve invaziv girişim gerektirmeyen bir parametre olup, alveoler-arteriyel oksijenizasyon basınç farkı ($AaDO_2$) ve oksijenizasyon indeksi (OI) ile yüksek oranda korele olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (6, 7).

Pediatric akut respiratuar distres sendromunda S/F <250 olması ağır solunum yetersizliğini gösterirken, SÖPI'nin < 2 hafif, 2-3,7 orta, >3,7 ağır solunum yetersizliğini gösterdiği ve sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu, OSİ'ninde 7,5 hafif, 7,5-12,5 orta, > 12,5 ağır solunum yetmezliğine işaret ettiği gösterilmiştir(8).

Çalışmamızda geriye dönük olarak 30 gebelik haftasının altındaki prematüre bebeklerin fizyolojik oksijene bağımlı (OB) veya oksijenden bağımsız (OBs) tanımlamalara göre BPD tanısı alan prematüre bebeklerin yaşamın 1., 2., 7., 14., 21. ve 28. gününde invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon desteği alanlara RSS, SF ve SÖPI parametreleri hesaplanarak hem OB fizyolojik BPD tanımı ve OBs BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngörmeye katkısı olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Bronkopulmoner Displazi

2.1.1 Tanımlar ve Tanı Kriterleri

Bronkopulmoner displazi (BPD) prematüre bebeklerde pulmoner gelişimin bozulması ve hasarlanmasından kaynaklanan bir kronik akciğer hastalığı durumudur ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde sıklıkla görülen geç bir solunum komplikasyonudur.

Northway tarafından 1967'de BPD'nin ilk tanımından bu yana yenidoğan yönetimindeki gelişmeler; sürfaktan tedavisi, antenatal steroid ve akciğer koruyucu mekanik ventilasyon uygulamaları sonucunda BPD'nin seyri ve patolojisi değişmiş olup aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1000 gr) daha az fibrozis ve daha az hasar ile karakterli “yeni BPD” tanımı ortaya çıkmıştır(3).

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü Protokolü 2001'de BPD'nin derecesini gebelik haftası ve postmenstrüel yaşa göre sınıflandırmıştır. Yeni BPD aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermelerde yaşamın ilk günlerinde klinik ağırlık derecesine, RDS (respiratory distress syndrome) veya diğer nedenlerle gelişen solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, gebelik haftası < 32 hafta olanlar için postmenstrüel (PM) 36. haftada veya taburculukta hangisi önce olursa ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olanlar için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden $\geq$ %21 oksijen gereksinimi olarak tanımlanmıştır (Tablo 1) (9).

Ancak NICHD (2001) BPD kriterleri neonatolojinin gelişimiyle son yıllarda sıklıkla kullanılan yüksek akışlı nazal kanül ve diğer geliştirilen solunum müdahalelerini kullanan bebekleri tanımlayamamaları ve uzun vadeli pulmoner morbiditeyi doğru bir şekilde tahmin edememeleri nedeniyle hala sınırlı olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. NICHD (2001) BPD kriterleri

	Gebelik Haftası	Gebelik Haftası
	<32 hafta	>32 hafta
Değerlendirme zamanı	PM 36. hafta ya da taburculukta; hangisi önce ise	>28 ile <56 günler arasında ya da taburculukta; hangisi önce ise
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 oksijen gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek oksijen gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 oksijen gereksinimi + postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek oksijen gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <% 30 ek oksijen gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <% 30 ek oksijen gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ % 30 oksijen gereksinimi ve/veya pozitif basınç (invaziv mekanik ventilasyon veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense), $\geq$ % 30 oksijen gereksinimi veya pozitif basınç (invaziv mekanik ventilasyon veya nCPAP) gereksinimi

İleri derecede preterm doğum (<28 gebelik haftası), ek oksijen maruziyeti veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadan bile alveolarizasyonu ve normal akciğer büyümesini önemli ölçüde bozabilir. Oda havasında solumak bile, gelişmekte olan akciğerin intrauterin ortamda karşılanan oksijene kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oksijen maruziyetine sebep olur. Bronkopulmoner displazi geliştirme riski en yüksek olan bebekler (yani <28 gebelik haftası), akciğer gelişiminin geç kanaliküler veya sakküler fazlarında sıklıkla ilave oksijene maruz kalırlar.

Askie ve arkadaşları (BOOST) ve Phelps (STOPROP) tarafından yapılan araştırmalar, ortalama PM 32 ve 35 haftada dönemde başlanan daha yüksek oksijen saturasyon hedeflerinin oksijene maruz kalma süresiyle ölçüldüğü üzere 38. haftada ve 3.ayda daha kötü pulmoner sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin güncel raporunda hedef oksijen doygunluğu çalışmaları özetlenmiştir. Bu rapor, hedeflenen % 90-95'lik bir saturasyon aralığının, ideal saturasyon aralığı olan % 85-89'dan daha güvenli olabileceği sonucuna varmıştır. Ancak bu değer aralıkları hala aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1000 gram) için belirsizliğini korumaktadır.

Bronkopulmoner displazinin mevcut tanımları, BPD'yi tanımlamak için çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (<1500 gram) 36 haftalık PM yaşta ek oksijen tedavisi veya oksijen artı solunum desteği kullanımını içerir. Hastaların oksijen veya ventilatör destek öykülerinin ayrıntılı değerlendirmeleri uzun vadeli solunum sonuçlarını tahmin etmede daha iyi olabilir.

Çok düşük akış hızları ile nazal kanül ile % 100 oksijen kullanımı veya oda havasıyla (% 21 oksijen) yüksek akış kullanan yeni tedavi stratejileri birçok bebeği mevcut standart BPD tanımlarına göre sınıflandırılmaz hale getirdi. Bronkopulmoner displazinin ilk 2001 yılındaki tanımı, 2001'den sonra geliştirilen müdahaleleri (ek oksijen olmadan solunum desteği) hesaba katmadığı, uzun vadeli solunum sonuçlarını zayıf bir şekilde tahmin ettiği ve erken ölümcül BPD'yi hesaba katmadığı için sınırlı olması nedeniyle NICHD BPD kriterlerini 2018 yılında gözden geçirilmek üzere yeniden bir çalıştay düzenledi (10).

Mevcut çalıştayda BPD 2001 NICHD tanımı için önerilen iyileştirmeler aşağıda sunulmuştur(Tablo2):

- Önceki BPD 2001 NICHD tanımına dahil edilmeyen daha yeni non-invaziv ventilasyon modlarının örn., nazal kanül akış) eklenmesi önerilmiştir.

- Daha subjektif hafif, orta ve şiddetli terimlerin kullanımı yerine derecelere (I, II, III, IIIA) dayalı olarak şiddetin yeniden sınıflandırılması olarak önerilmiştir.

- Bu revizyonda doğum sonrası 14 gün ile 36 hafta arasında nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, solunum yetmezliğine bağlı kalıcı parankimal akciğer hastalığının neden olduğu erken ölümcül BPD için yeni bir kategori (IIIA) eklenmesi ve yine BPD tanımı kriterlerine pulmoner parankimal hastalığın radyografik kanıtlarının eklenmesini de önerilmiştir.

Tablo 2. Oksijen kullanım yüzdesine göre 2018 NICHD BPD revizyonları

Evreler	Entübasyon ve Pozitif Basıncılı Ventilasyon	nCPAP, NIPPV ya da >3lt/dk nazal kanül kullanımı	Nazal kanülle 1-3 lt/dk arasında oksijen kullanımı	Nazal kanülle <1lt/dk oksijen kullanımı	Hood ile oksijen kullanımı
I (Hafif)		21	22-29	22-70	22-29
II (Orta)	21	22-29	≥ 30	≥ 70	≥ 30
III (Ağır)	≥ 21	≥ 30	-	-	-
IIIa	-	-	-	-	-

[nCPAP; nazal sürekli pozitif havayolu basıncı, NIPPV; noninvaziv aralıklı pozitif basıncılı ventilasyon]

Kronik bir yenidoğan akciğer hastalığı olan BPD, preterm doğumun en yaygın ve ciddi sekelleri arasındadır. Mevcut kriterler temelinde, BPD aşırı prematüre bebeklerin yarısından fazlasını etkiler, hayatta kalanları olumsuz nörogelişim ve kardiyopulmoner sorunlara yatkın hale getirir ve önemli kaynak kullanımı ve maliyete neden olur. Son 30 yılda yenidoğan bakımındaki gelişmelere rağmen, BPD oranları düşmemiş olup ve hastalığı önlemek ve tedavi etmek için çok az kanıta dayalı tedavi olduğu bilinmektedir.

BPD yükünü azaltmanın önündeki engellerden biri, mevcut tanı kriterlerinin hastalığın varlığını ve ciddiyetini güvenilir bir şekilde belirleyememesidir.

Bronkopulmoner displazi için mevcut tanı kriterleri büyük ölçüde oksijen tedavisinin düzeyine ve süresine dayanır, çağdaş yenidoğan bakımını yansıtmaz ve çocukluk çağı morbiditesini yeterince tahmin etmez.

Tekrarlayan hastaneye yatışları ve evde oksijen tedavisi ihtiyacı da dahil olmak üzere çocukluk çağında kötü solunum sistemi sağlığı, ebeveynler ve sağlık hizmeti sağlayıcıları için kayda değer bir endişe kaynağıdır.

Günlük oksijen tedavisinin doğru değerlendirilmesi zaman alıcıdır ve tutarsız bir şekilde uygulanmaktadır. Ayrıca, oksijen uygulamasındaki merkezler arası değişkenlik, BPD varlığının ve şiddetinin sınıflandırılmasını saptırabilir. Oksijen azaltma testi merkezler arasındaki değişkenliğin üstesinden gelmeye yardımcı olmak için tasarlanmış olsa da, testin kullanımı, araştırma ortamlarında bile, uygun bebekler arasındaki düşük test oranları ile sınırlıdır.

Jensen ve arkadaşları 2019'da prospektif bir NICHD kohort çalışmasında, önerilen 2018 revizyonlarının oksijen desteğinin derecesine değil, yalnızca solunum desteği moduna bağlı basitleştirilmiş bir versiyonunu tanımladı (Tablo 3). Bu çalışmada 27 hafta altında doğan bebekler ilk iki yaşına kadar takip edilmiştir. Bu tanımlamada PM yaş 36 haftadan sonra ölümü veya 18-26 aylıkken olumsuz solunum ve nörogelişimsel sonuçları en iyi tahmin eden tanımı, PM 36 haftada BPD şiddetini uygulanan solunum desteği moduna göre yeniden sınıflandırdı. Bu tanı kriterleri veriye dayalı bir yaklaşımdan türetilen ve uzun vadeli sonuçları güvenilir bir şekilde öngören bir tanımdır. Bu yeni BPD tanımıyla iyi bir ayırım gücü geliştirildi (5).

Tablo 3. Oksijenden bağımsız BPD tanımı

Evreler	İnvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon	nCPAP ya da NIPPV	Nazal kanül >2lt/dk akış	Nazal kanül <2lt/dk akış
I (Hafif)	-	-	-	≥ 21
II (Orta)	-	≥ 21	≥ 21	-
III (Ağır)	≥ 21	-	-	-

[nCPAP; nazal sürekli pozitif havayolu basıncı, NIPPV; noninvaziv aralıklı pozitif basıncılı ventilasyon]

Türk Neonatoloji Derneği daha duyarlı ve geçerli bir klinik tanımlama kabul görene dek, Jobe AH. ve Bancalari E.'nin NICHD (2001) çalıştayında önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının ülkemizde kullanılmasını önermektedir (1).

Bronkopulmoner displazi fenotiplerini karakterize etmek ve bu bilgiyi sağlamak için kullanılan teşhis araçlarını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, mevcut BPD tanımları, çok erken doğan prematüre bebeklerde BPD'nin varlığını ve ciddiyetini yeterince sınıflandıramamaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar BPD teşhisinde yeni yollar açacaktır.

2.1.2 BPD'nin patogenezi

Sürfaktan ile tedavi edilen ileri derecede preterm (<28 hafta) bebeklerde "yeni" BPD olarak adlandırılan BPD'nin karakteristik patolojik bulgusu, akciğer gelişiminin geç kanaliküler veya sakküler fazlarının bozulmasıdır. Septasyonun azalması ve alveolar hipoplazi, gaz alışverişi için uygun yüzey alanında azalma ile daha az ve daha büyük alveollere yol açar. Alveolar kılcıl damarların anormal dağılımı ve pulmoner arteriyollerin kas tabakasının kalınlaşması ile pulmoner vasküler gelişiminin düzensizliği pulmoner direncin artmasına neden olur. Pulmoner vasküler hastalığa yol açan vaskülogenezin erken bozulması, pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanır ve morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Bronkopulmoner displazide pulmoner yapıda septasyon ve kapiller damar gelişimini bozan elastik doku oluşumunun artması ve interstisyumun kalınlaşması görülür. "Eski" BPD'de öne çıkan patolojik bulgular, mekanik ventilasyon ve oksijen toksisitesine bağlı hava yolu hasarı, inflamasyon ve parankimal fibrozistir. Şiddetli BPD geliştiren bazı sürfaktanla tedavi edilen bebeklerde de benzer değişiklikler görülebilir. Bu ciddi şekilde etkilenen bebeklerde, fibrozis, bronşiyal düz kas hipertrofisi ve interstisyel ödem ("eski" BPD), karakteristik azalmış alveol ve kılcıl damar sayıları ("yeni" BPD) üzerine eklenebilir. Anormal arteriyel muskularizasyon ve damarların obliterasyonu gibi pulmoner vasküler değişiklikler de meydana gelebilir.

2.1.3 Bronkopulmoner Displazi Risk Faktörleri

Bronkopulmoner displazinin etyolojisi çok faktörlüdür; antenatal (intrauterin büyüme gelişme kısıtlılığı (IUGK), annenin sigara içmesi) ve/veya doğum sonrası faktörlere (örn. mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi ve enfeksiyon) gibi enflamasyona ve yüksek düzeyde hasara neden olarak prematüre bebeğin akciğer gelişiminin bozulmasını içermektedir.

2.1.3.1 Prematürelilik

Prematüre bebeğin akciğeri olgunlaşmamış akciğer dokusu ve bronşiyal yapısı, sürfaktan eksikliği, azalmış kompliyansı, az gelişmiş antioksidan mekanizmaları ve yetersiz sıvı klirensi nedeniyle hasara açıktır.

Prematüre bebeğin akciğerinin yapısal ve fonksiyonel olgunlaşmamışlığı harici antenatal ve postnatal hasarlardan kaynaklanan normal pulmoner mikrovasküler ve alveolar gelişimin hasar ve bozulma riskini artırır. Bilindiği gibi BPD öncelikle ileri derecede preterm bebeklerde (gebelik yaşı <28 hafta) ortaya çıkar ve insidansı gebelik haftasının azalmasıyla artmaktadır (11, 12, 13, 14).

BPD sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır (15). Jung ve ark nın yaptığı çalışmada 28 haftanın altında ağır BPD veya ölüm oranı % 47,8 olarak bulunmuştur. 22-24 gebelik haftasında doğan bebeklerin yaklaşık % 80'i BPD tanısı almakta, ancak 28 gebelik haftasındaki bebeklerin sadece %20'sinin BPD olduğu gösterilmiştir (16). Singapur'da yapılan çalışmada 28 haftanın altındaki prematüre bebeklerde 25 haftanın altında ve 750 gramın altındaki bebeklerde ağır BPD/ölüm oranının daha sık olduğu gösterilmiştir (17).

2.1.3.2 İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (IUGK)

Prematüre bebeklerde intrauterin büyüme kısıtlaması, BPD için bağımsız bir risk faktörüdür. Büyüme kısıtlanması, akciğer hasarı ve akciğer vaskülogenezisinin üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahip olabilir (18, 19, 20).

2.1.3.3 Annenin Sigara İçmesi

Annenin sigara içmesi, çocuklarda akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyerek zorlu ekspiratuar akımların azalmasına ve pasif solunum kompliyansının azalmasına neden olarak BPD riskini artırır (10, 21).

2.1.3.4 Mekanik Ventilasyon

Mekanik ventilasyonun neden olduğu olgunlaşmamış akciğerde hasarlanma, öncelikle yüksek hava yolu basınçlarından ziyade hava yollarını ve hava boşluklarını aşırı geren büyük tidal hacimlerden (volutravma) kaynaklanır. Doğum sonrası yedinci günde mekanik ventilasyon alan ileri derece preterm bebeklerin BPD riski yüksek olması bu nedenden dolayı açıklanmaktadır. Bronkopulmoner displazi riskinin daha agresif ventilasyonun (örneğin, büyük tidal hacimler) bir ölçütü olarak arteriyel karbondioksit

basıncının (kısmi karbondioksit basıncı [PaCO_2]) anormal düzeylerde az olması ile arttığı bilinmektedir (22, 23, 24, 25, 26, 27).

Agresif mekanik ventilasyonun BPD patogenezinde önemli bir rol oynadığına dair güçlü kanıtlar nedeniyle, solunum desteğine ihtiyaç duyan prematüre bebeklerin mekanik ventilasyon yönetimi, mekanik ventilasyonu önlemek için öncelikle non-invaziv uygulamalara (örn., nazal sürekli havayolu basıncı [nCPAP]) yer vermeye doğru ilerlemiştir. Mekanik ventilasyon kullanımı da dahil olmak üzere solunum desteği yaklaşımındaki farklılıklar hastaneler ve merkezler arasındaki BPD oranlarındaki belirgin farklılıkları açıklayabilir. Bununla birlikte, her ne kadar noninvaziv solunum desteği kullanılmasına rağmen ileri derecede preterm bebeklerinin yaklaşık % 50 kadarının entübe edilerek invaziv mekanik olarak ventile edildiği bildirilmektedir. Mekanik ventilasyon gerekiyorsa, basınç hedefli ventilasyondan ziyade daha konservatif bir yaklaşım olan küçük tidal hacim kullanan hacim hedefli ventilasyon kullanılması önerilmektedir (28).

2.1.3.5 Oksijen Toksisitesi

Yüksek konsantrasyonlarda oksijen akciğerlere zarar verebilir. Yüksek konsantrasyonda oksijenin güvenli limit değeri ya da süresi bilinmemekle birlikte ileri derecede preterm bebekler için BPD riski, doğumdan sonraki ilk iki hafta boyunca ek oksijen alımıyla orantılı artar.

Hücrel hasarın, yenidoğanın olgunlaşmamış antioksidan sistemine baskı yapan sitotoksik reaktif oksijen metabolitlerinin (süperoksit serbest radikal, hidrojen peroksit, hidroksil serbest radikal ve singlet oksijen) aşırı üretiminden kaynaklandığı ve bunun da inflamasyon ve akciğer hasarı ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Prematüre bebekler, daha olgunlaşmamış antioksidan enzim sistemleri (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz) nedeniyle zamanında doğan bebeklere kıyasla oksijen toksisitesine en duyarlıdır (29, 30, 31, 32).

2.1.3.6 Enfeksiyon

Hem doğum sonrası hem de doğum öncesi enfeksiyonların BPD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Doğum sonrası sepsis BPD riskinin artışı ile ilişkili olduğu 1992 ve 2004 yılları arasında doğan 798 erken doğmuş bebekten oluşan (ortalama 27,4 hafta) ve neonatal sepsisin BPD riskini artırdığını bildiren gözlemsel bir çalışmada gösterilmiştir (33).

Özellikle kandidemisi olan bebekler yüksek BPD geliştirme riskine sahip olduğu bildirilmektedir.

Ureaplasma urealyticum ile enfeksiyonun, akciğer gelişimini bozan ve BPD ile sonuçlanan sürekli düzensiz bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu bildirilmiştir (34, 35). Literatürün sistematik bir incelemesi, Ureaplasma ile pulmoner kolonizasyonu olan bebeklerin, postmenstrüel yaşta 36. haftada veya 28. günde (OR 3.04) kolonizasyonu olmayanlara göre BPD geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (36).

Prematüre bebekler tarafından anne karnında edinilen Ureaplasma kolonizasyonunun eradikasyonunun BPD insidansını azaltıp azaltmadığı klinik çalışmalarda gösterilmesine ihtiyaç vardır (37, 38). Bu bağlamda yapılan bir çalışmada 121 erken doğmuş bebekte (<29 hafta) Ureaplasma kolonizasyonunu iyileştirmek için randomize bir çalışmada Ureoplazma kolonizasyonu olan ve azitromisin verilen bebeklerde fizyolojik BPD'siz sağkalımın yüzde 50 (%95 GA 19 - 81) olduğunu ve plasebo ile tedavi edilen bebeklerde ise bu oranın yüzde 18 (%95 GA 2 - 52) olduğu bulunmuştur (39).

Antenatal enfeksiyonun BPD gelişiminde bir risk faktörü olarak öne sürülmesine rağmen koryoamniyonit ile BPD arasında klinik bir ilişki olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (30, 40, 41, 42). Bronkopulmoner displazi gelişen bebeklerin BPD geliştirmeyenlere göre amniyotik sıvısında proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin [IL]-6, IL-1 beta ve IL-8) daha fazla olduğu düşünülmektedir (43). Koryoamniyonit ve BPD arasındaki ilişkiye ilişkin literatürdeki sistematik analizler çelişkili sonuçlar bildirmiştir (44, 45, 46). Bu analizlerdeki çalışmaların çalışma tasarımındaki farklılıklar, hastaların gebelik haftalarının farklılığı, terapötik müdahaleler (örneğin, antenatal kortikosteroid uygulaması) ve BPD ve koryoamniyonit için kullanılan tanımlar olmak üzere çalışmalar arasında önemli bir heterojenlik vardır.

2.1.3.7 İnflamasyon

Bazı yenidoğanlarda koryoamniyonit nedeniyle intrauterin proinflamatuvar sitokin maruziyeti nedeniyle BPD gelişimi doğumdan önce de başlayabileceği bildirilmekle beraber bu ilişki tartışmalıdır. İnflamasyon, geç akciğer gelişimini bozabilecek birçok yaralanma için ortak bir yoldur. Patogeneizde akciğer enflamasyonunun rolüne ilişkin kanıtlar, BPD'si olmayanlara kıyasla daha sonra BPD geliştiren bebeklerin trakeal

aspiratlarında proinflatuar ve kemotaktik faktörlerin yüksek konsantrasyonuna dayanmaktadır (30, 47, 48, 49).

Bu mediatörlerin varlığı kompleman aktivasyonu, artmış vasküler geçirgenlik, protein sızıntısı ve nötrofillerin interstisyel ve alveolar kompartmanlara mobilizasyonu ile ilişkilidir. Aktive nötrofiller tarafından reaktif oksijen radikallerinin, elastazın ve kollajenazın salınması akciğer hasarına neden olur (48). Makrofajlar ve diğer hücre tipleri (örn., endotelyal ve epitelyal hücreler) arasındaki etkileşim, proinflatuar mediatörlerin üretimini sürdürür ve akciğer hasarı döngüsünü sürdürür. Faktörlerin kalıcılığı (örneğin, makrofaj inflammatuar protein-1 ve IL-8) ve karşı düzenleyici sitokinlerin (örneğin, IL-10, IL-17) azalması, düzensiz ve kalıcı inflamasyona yol açabilir (9).

2.1.3.8 Patent Duktus Arteriozus

Patent duktus arteriozusun (PDA) BPD gelişimindeki rolü belirsizdir. İki bin yılından önce yapılan klinik araştırmalar PDA'nın BPD ile ilişkili olduğunu bildirmiş olsa da bu çalışmanın sonuçların doğruluğu tasarım sorunları nedeniyle sorgulanmaktadır (10). Profilaktik indometazin ile PDA'yı önlemeye yönelik çalışmalar BPD ve PDA ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir (49, 50). Devam eden araştırmalar, PDA'nın erken tedavisi ile geç tedavisini karşılaştırmaya odaklanmıştır ve PDA'nın BPD'nin gelişimine katkıda bulunup bulunmadığını irdelemeyi hedeflemektedir.

2.1.3.9 Geç dönemde Sürfaktan Eksikliği

Gecikmiş iyileşme ya da doğum sonrası sürfaktanın geç dönemde eksikliği BPD'nin patogenezinde rol oynayabilir. Ventilatöre bağımlı 68 erken doğmuş bebekle (23 ila 30 hafta arasında) yapılan bir çalışmada, trakeal aspiratların yüzde 75'i anormal derecede düşük yüzey gerilimi sergilemiştir (51). Bu örneklerde, yüzey aktif madde proteinleri A, B ve C sırasıyla % 50, % 80 ve % 72 oranında azaltıldı. Ayrıca, düşük yüzey gerilimine sahip numuneler ile enfeksiyon ve solunum bozukluğu epizodları arasında zamansal bir ilişki olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, sürekli solunum desteğine ihtiyaç duyan erken doğmuş bebeklerin klinik durumlarını etkileyebilecek geçici sürfaktan fonksiyon bozukluğu veya eksikliğine sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, ayrı olarak tartışıldığı gibi, sürfaktanın geç dönemde uygulanmasının BPD riskini azalttığı görülmemektedir.

2.1.3.10 Bozulmuş Anjiyogenez

Akciğer kan damarlarının büyümesinin alveolar büyümeyi aktif olarak desteklediğini gösteren kanıtlar vardır. Anjiyogenezin bozulması, alveolarizasyonu bozan ve böylece yeni BPD formuna katkıda bulunan bir mekanizma olarak öne sürülmüştür (52).

2.1.4 BPD'den Korunma ve Tedavi

2.1.4.1 BPD'de anti-inflamatuar tedavi

Bronkopulmoner displazi gelişiminde son ortak yolun enflamasyon olduğu düşünüldüğü için, BPD'yi önlemek ve/veya tedavi etmek için enflamasyonu azaltmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

Makrolid antibiyotikler hem antimikrobiyal hem de anti inflamatuvar etki için, yani IL-6 ekspresyonunun inhibisyonu ve NF-kB aktivasyonu yoluyla denenmiştir. Daha önceki çalışmalar, azitromisin ile tedavi edilen düşük doğum ağırlıklı prematürelerin daha kısa bir mekanik ventilasyon süresi gerektirdiğini gösterse de (53) , diğer çalışmalar BPD/ölüm insidansında azitromisin ve plasebo grupları arasında gösterilebilir bir fark bulamamıştır; bununla birlikte, azitromisin alan Ureaplasma enfeksiyonu olan grupta daha düşük BPD insidansına sahip olduğu görülmüştür (54). Bununla birlikte, BPD'yi önlemede Ureaplasma solunum kolonizasyonunu ortadan kaldırmayı amaçlayan daha büyük prospektif antibiyotik çalışmalarından elde edilecek kesin kanıtlar hala beklenmektedir.

D vitamininin anti-inflamatuar etkileri varsayımına dayanan yakın tarihli bir çalışma, antenatal D vitamini tedavisini takiben bir sıçan modelinde oksijenasyon ve sağkalımda iyileşme olduğunu göstermiştir (55).

Başka bir çalışmada, inflamasyona/hiperoksiye maruz kalan sıçanlar, bir IL-1 reseptör antagonisti ile tedavi edildi; bu, % 65 oksijene maruz kalan grupta ciddi BPD benzeri akciğer hastalığı insidansını azalttığını, ancak % 85 oksijene maruz kalan grupta azalmadığı gösterildi (56). Günümüzde BPD'yi tedavi etmek ve/veya önlemek için diğer anti-inflamatuar yaklaşımları test etmek için daha fazla çalışma devam etmektedir.

2.1.4.2 BPD'de Postnatal Steroid Tedavisi

Doğum sonrasında deksametazon tedavisi, yaşamın ilk haftasında BPD'ye karşı koruyucu bir strateji olarak denenmiştir. Daha düşük ekstübasyon başarısızlığı ve daha düşük BPD oranları bildirilmiş olsa da, hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati ve büyüme gelişme geriliği gibi yan etkiler, BPD'yi önlemek için bu stratejinin rutin kullanımını engellemektedir (57).

Geç postnatal (1. haftadan sonra) steroid tedavisi ile BPD'de azalma ve ekstübasyonun kolaylaşması gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, artan enfeksiyon ve gastrointestinal kanama riski göz önüne alındığında, yine yararlarının zararlarından daha fazla olmadığı gösterilmiştir (58). Yan etkiler nedeniyle deksametazon kullanımı zamanla azaldıkça BPD oranları artmıştır. Farklı merkezlerde farklı deksametazon dozları kullanılmaktadır ve bu dozlar aslında aynı kurumdaki klinisyenler arasında da farklılık göstermektedir.

On altı randomize kontrollü çalışmaya dayanarak, deksametazon etkisi en çok ≥ 4 mg/kg kümülatif dozda ve bebekler orta derecede erken tedavi edildiğinde postnatal 7-14 gün olarak tanımlanır(59). Bununla birlikte, çok sayıda çalışma, doğum sonrası steroidlerin daha küçük beyin hacmine ve nörogelişimsel gecikmelere neden olabileceğini de göstermektedir(60). Sistemik yan etkilerden kaçınmak için hem inhale hem de intratrakeal olarak verilen steroidler BPD'yi önlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. .

Yakın tarihli bir çalışmada, sürfaktan ile birlikte budesonidin erken intratrakeal uygulanması, önemli yan etkiler olmaksızın erken ekstübasyonu kolaylaştırdığı ve pulmoner sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (61). Budesonid-sürfaktan kombinasyonunun intratrakeal uygulanması, BPD'yi önlemek için umut verici bir müdahale gibi görünse de, bu modalitenin standart bakım olarak önerilebilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (62).

Aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmaya dayanarak yaşamın ilk 10 günü boyunca profilaktik düşük doz hidrokortizonun BPD insidansını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (63). Bu etki en çok doğumdan önce koryoamniyonite maruz kalan kız bebeklerde belirgin olarak bildirilmiştir. Ayrıca, BPD'yi önlemek için postnatal deksametazon uygulamasıyla olumsuz nörogelişimsel sonucu öne süren çalışmaların aksine, erken düşük doz hidrokortizon, iki yaşında nörogelişim sonucunda anlamlı bir farkla ilişkili olmadığı

bulunmuştur(64).

Doğum sonrası steroidlerle tedavi için uzun vadeli risk/yarar oranının yeterince tanımlanması gerekmektedir ve BPD'yi önlemek için doğum sonrası steroidlerin türü, dozu veya uygulama yolu üzerinde henüz bir fikir birliği yoktur.

2.1.4.3 BPD’de Ventilatör Stratejileri

Doğum odasında daha az invaziv uygulama modları kullanılarak ve zamanında surfaktan uygulaması ile mümkün olduğunda endotrakeal entübasyondan tamamen kaçınmayı, rutin olarak CPAP veya invaziv olmayan aralıklı pozitif basınçlı ventilasyonu (IPPV) kullanmayı içeren daha nazik ventilasyon stratejileri ile ölüm veya BPD insidansında önemli bir azalma olduğunu ortaya koymaktadır.

Endotrakeal ventilasyon gerekliyse, gereken en düşük ventilatör ayarlarını kullanmak, hafif hiperkapniye izin vermek ve en kısa sürede ekstübe etmek için ventilatör desteğini agresif bir şekilde azaltılmasının gerekliliği önerilmektedir (65).

Son çalışmalar, doğum odasında nazal IPPV kurumunu takiben entübasyon oranlarının azaldığını öne sürse de (66), nazal IPPV'yi nazal CPAP ile karşılaştıran önceki bir çalışmada, BPD insidansında hiçbir fark gözlenmediğini bildirmişlerdir (67).

Erken doğmuş bebeklerde hacim kontrollü ventilasyonu basınç kontrollü ventilasyonla karşılaştıran büyük bir meta-analizde hacim ventilasyonu stratejisiyle daha kısa mekanik ventilasyon süresi ve daha düşük BPD insidansı olduğu gösterilmiştir (68).

Yüksek frekanslı ventilasyonu (HFO) konvansiyonel mekanik ventilasyonla karşılaştıran çok sayıda çalışma, bir yaklaşımın diğerine göre net bir faydasını gösterememiştir.

Yakın zamanda başka bir çalışma pulmoner sonuçların iyileşmesi için senkronize nefesleri ileten nöral olarak ayarlanmış ventilatör desteğinin (NAVA) kullanılması önermiştir (69). Açıkça, hacim ventilasyonunun ve NAVA'nın faydalarını desteklemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.4.4 BPD’de hedef oksijen saturasyonu

Çok merkezli randomize bir çalışmada, daha düşük hedef oksijen saturasyon değerlerinin (SaO_2 %91-95’a karşı SaO_2 %85-89), 36 haftalık postmenstrüel haftada azalmış BPD ve azalmış ölüm riski ile ilgili olduğu gösterilmiştir(70) .

Başka bir çalışmada oksijen saturasyonunu %91-94 aralığından ziyade %95-98 aralığında hedeflemenin, erken doğmuş bebeklerde büyümeyi ve nörolojik gelişimi iyileştirdiğini göstermiştir, ancak bu durum artan BPD riskini ve pulmoner sebeplerden dolayı daha yüksek bir mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (71).

Gebelik haftası <28 haftadan küçük prematüre bebeklerin PMA 36 haftaya kadar hala çözülmemiş sorunlar olsa da, hedef SaO_2 ’yi %90-95 aralığında tutulması önerilmektedir (72).

2.1.4.5 BPD’de Sürfaktan Tedavisi

Bronkopulmoner displaziye önlemede sürfaktan tedavisi ve uygulama zamanlaması çok tartışmalıdır . Randomize kontrollü bir çalışmada doğum odasında invaziv ventilasyon olmadan erken sürfaktan tedavisi mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmıştır(73).Başka bir çalışmada da sürfaktan tedavisinden 24 saat sonra daha düşük oksijen gereksiniminin olduğu, ancak sürfaktan ile tedavi edilen grupta BPD insidansında azalma olduğuna dair bir kanıtın olmadığı gösterilmiştir (74). Sürfaktan tedavisi mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltabilir; ancak BPD oranını düşürmediği günümüzde bilinmektedir.

Profilaktik sürfaktan ve ardından hızlı ekstübasyonun (INSURE-INTubete, SURfactant, Extubate) kullanıldığı çalışmalardan elde edilen kümülatif veriler, rutin entübasyona randomize edilenlere kıyasla INSURE yaklaşımıyla BPD riskinin azaldığına işaret etmektedir(75). Ancak doğum odasında rutin CPAP uygulaması yenidoğan ölümü ve BPD riskini azaltır ve bu bebeklerde belirgin solunum sıkıntısı ortaya çıktığında seçici sürfaktan uygulaması daha faydalı olduğu bildirilmiştir (76).Endotrakeal entübasyon prosedürü hala teknik ve etik zorluklar içerdiği için, aerosolize uygulama ya da daha az invaziv sürfaktan uygulama (LISA) modları gibi alternatif uygulama modları, stabil olmayan erken doğmuş yenidoğanlarda sıklıkla kullanıldığından, artık sürfaktan uygulaması için endotrakeal entübasyonun artık tercih edilen yöntem olmadığı rapor edilmiştir (77).

2.1.4.6 BPD’de İn hale Nitrik Oksit Tedavisi

İnhale nitrik oksit (iNO) tedavisinin pulmoner arter basıncını azaltarak ve akciğer kompliyansını geliştirerek BPD'yi önlediği varsayılmıştır; bununla birlikte, çok merkezli bir RKÇ'de BPD azalmasında hiçbir fayda kaydedilmemiştir(78). Benzer şekilde kronik akciğer hastalığını önleme konseyi iNO çalışmasında, prematüre bebeklerde iNO'nun rutin erken kullanımının herhangi bir yararı gözlenmemiştir.

2010 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Konsensüs Geliştirme Konferansı Bildirisinde, iNO'nun rutin kullanımının tavsiye edilmediği sonucuna varmıştır (79). Öte yandan, mekanik ventilasyon ve iNO alan 1000 gram altında doğan aşırı düşük doğum ağırlıklı(ADDA) bebekler, bronkodilatörler, inhale veya sistemik kortikosteroidler, diüretikler ve ek oksijen dahil olmak üzere daha az ayaktan solunum tedavisi alma eğilimindedir ve ebeveynler tarafından bildirildiği üzere iNO tedavisi alan olgularda hastane yatışlarında veya hışıltı ataklarında önemli bir fark yoktur(80).

2.1.4.7 BPD’de PDA ligasyonu

Patent duktus arteriyozus (PDA), tıbbi veya cerrahi kapatmanın standart bakım olduğu BPD'nin gelişiminde tarihsel olarak rol oynamıştır. Ancak bu yaklaşım son zamanlarda sorgulanmıştır. Clyman ve arkadaşları PDA'nın profilaktik cerrahi ligasyonunun, kontrol grubunda nekrotizan enterokolit insidansının daha yüksek olmasına rağmen, kontrol grubuna kıyasla BPD insidansını önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir (81).

Cerrahi olarak PDA'nın bağlanması, farmakolojik kapatma grubuna kıyasla daha uzun mekanik ventilasyon ve oksijen gereksinimi sürelerine yol açmıştır, bu da tıbbi kapatmanın olası yararlı etkilerinin olabileceğini göstermektedir (82). Birçok çalışmada, PDA'nın profilaktik cerrahi ligasyonunun, BPD insidansında azaltmada başarısız olmuştur (83).

Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) prematüre bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı PDA'yı yönetmek için zorunlu kapatma ile non invaziv bir yaklaşımı karşılaştıran bir çalışmada, daha uzun PDA maruziyetine rağmen, non invaziv yaklaşımın daha az BPD ile sonuçlandığı bildirilmiştir (84). Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde hemodinamik olarak anlamlı PDA için müdahale etmemenin yararlarını ve risklerini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.4.8 BPD’de A vitamini

A vitamini alveollerin septal hücrelerinde depolanır ve eksikliği epitel hücre bütünlüğünün bozulmasına ve alveolar septasyonun azalmasına neden olabilir.

Bir NICHD çalışması, A vitamini takviyesinin PM 36 haftada BPD'yi veya ölümü azalttığını göstermiştir(85). Bronkopulmoner displazinin önlenmesi için A vitamini kullanımına ilişkin bir meta analizde BPD'de sınırdan azalma olduğunu göstermiştir(86). Bununla birlikte, muhtemelen, sınırlı kas kütlesi, hassas cildi ve enjeksiyonlarla ilişkili ağrıları olan ADDA bebeklerde gerekli invaziv intramüsküler dozlama nedeniyle, sadece yaklaşık % 20-30'luk merkezler rutin olarak A vitamini takviyesi uygulamaktadır. Ancak 18-22 aylıkken A vitamini takviyeli ve kontrol grupları arasında önemli bir farkın bildirilmemiştir (87).

2.1.4.9 BPD’de Kafein Tedavisi

Kafein metilksantin grubunda olup, prematüre apnesinde solunum uyarıcı olarak kullanılmaktadır. The Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) çalışması invaziv mekanik ventile edilen < 1250 gr veya apne geliştiren ve kafein başlanan bebeklerin daha az solunum desteği aldığı ve buna bağlı olarak daha az BPD geliştirdiklerini bulmuşlardır(88).

Doğumdan hemen sonra doğum odasında kafein verilmesi, ADDA bebeklerde invaziv ventilasyon ihtiyacını azalttığını gösterilmiştir (89). Öte yandan, <30 hafta olan bebekler üzerinde yapılan küçük bir gözlemsel çalışma, kafein yüklemesinden 24 saat sonra IL-10 düzeylerinin önemli ölçüde düştüğünü ve ilk yüklemeden bir hafta sonra kafein düzeylerinin TNF, IL- 1 β ile doğrudan ilişkili olduğunu ve IL -6 seviyeleri, ancak kafein seviyeleri > 20 mg/L olduğunda IL-10 ile ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Bu, seviyeleri terapötik aralığın dışında olduğunda kafeinin proinflamatuvar etkisini gösterir (90). Bu nedenle, çok sayıda çalışma kafeinin BPD üzerinde yararlı etkileri olduğunu öne sürse de, terapötik aralığın dışında kafein bir pro-inflamatuvar pulmoner profil ile ilişkili olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

2.1.4.10 BPD’de Diüretik Tedavisi

Diüretikler, BPD'yi önlemek veya tedavi etmek için birçok üniteye yaygın olarak "etiket dışı" olarak kullanılmaktadır ve bunların sıklığı ve spesifik rejimleri büyük ölçüde değişmektedir. Loop diüretiklerinin BPD'li bebekler üzerindeki tedavi etkileri bir meta analizde pulmoner mekaniği ve oksijenasyonu iyileştirerek kısa vadeli faydalar gösterdiği;

bununla birlikte, BPD'nin önlenmesi ve tedavisinde diüretiklerin yarar ve zararını belirlemek için uzun vadeli araştırılması gerektiği bildirilmiştir(91) .

2.1.4.11 Peroksizom Proliferatörle Aktive Edilen Reseptör (PPAR) γ Agonistleri

Nükleer transkripsiyon faktörü PPAR γ , alveolar homeostaz ve yaralanma onarımına aracılık etmede önemli bir rol oynar (92). Çoklu PPAR γ agonistlerinin alveolar olgunlaşmayı desteklediği ve BPD patogeneğinde önemli bir olay olan miyofibroblast farklılaşmasını etkili bir şekilde bloke ettiği gösterilmiştir. Bir yenidoğan sıçan modelinde, kurkumin dahil hem sistemik hem de lokal olarak uygulanan PPAR γ agonistlerinin yenidoğan akciğer olgunlaşmasını arttırdığı ve hiperoksi ve lipopolisakkaritin neden olduğu yenidoğan akciğer hasarlarını bloke ederek hem akciğer yapısını hem de işlevini koruduğu gösterilmiştir (93). Bu nedenle, PPAR γ agonistleri için daha fazla farmakodinamik, farmakokinetik ve güvenlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

2.1.4.12 Fosfodiesteraz İnhibitörleri (PDEI)

Seçici bir cGMP'ye özgü PDEI olan sildenafil, term yenidoğanlarda kalıcı pulmoner hipertansiyonun (PH) yönetiminde kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır; bununla birlikte, BPD'nin neden olduğu PH'yi önlemedeki rolünü inceleyen çok az çalışma vardır. Deneysel modellerde, akciğer anjiyogeneğini ve alveolar büyümeyi korur, pulmoner vasküler direnci azaltır, sağ ventrikül hipertrofisini ve pulmoner inflamatuvar yanıtı azaltır ve sağkalımı iyileştirir(94). Sildenafil'i BPD'de standart bir klinik tedavi olarak değerlendirmek için daha büyük prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.1.4.13 Rekombinant İnsan Clara Hücresi 10 Proteini (rhCC10)

Clara Cell 10 Protein (CC10), fosfolipaz A2'yi inhibe eder ve güçlü antiinflamatuvar ve immünomodülatör özelliklere sahiptir. Normalde solunum yollarında bol miktarda bulunur ancak prematüre bebeklerde eksiktir (95). Bazı hayvan modellerinde, CC10'un akciğer iltihabı ve hasarını azalttığı, pulmoner fonksiyonu iyileştirdiği ve sürfaktan proteini ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu yukarı regüle ettiği, intratrakeal olarak uygulanan CC10 proteinini BPD'yi önlemek için umut verici bir ajan haline getirdiği gösterilmiştir (95, 96).

Yukarıda incelenen anti-enflamatuvar ajanlara ek olarak, BPD'yi tedavi etmek veya önlemek için birçok başka ajan test edilmiştir(97); buna rağmen, BPD'de azalma gösteren sadece birkaç ajan, örneğin A vitamini (86), kafein (98) ve doğum sonrası steroidler (57,

58) vardır. Çok umut verici deneysel verilere rağmen, yakın zamanda klinik ortamda BPD'yi önlemek veya tedavi etmek için etkili bir farmakolojik müdahale bulmaya hala yakın değiliz.

2.1.5. Bronkopulmoner displaziye predikte edebilecek göstergeler

Bronkopulmoner displazi preterm bebeklerde ağır bir pulmoner durum olup mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden biridir. Bronkopulmoner displaziye önlemek adına risk faktörlerini belirleyerek önleyici tedavi stratejileri geliştirmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen BPD nin gerçek patogenezi ve öngördürücü faktörler hala bilinmemektedir.

Yenidoğan bakımında son 20-30 yılda BPD'yi önleme adına çok sayıda ilerlemeler (hassas ventilatör yönetimi, antenatal steroidler, sürfaktan ve postnatal steroidler) kaydedilmesine rağmen BPD sıklığı artmaktadır. Ancak ağır BPD'si olan bebekler mekanik ventilasyonda kalma süreleri uzun olduğundan dolayı bu bebeklerde hem uzun süreli pulmoner sorunlar hem de nörogelişimsel sorunlar birlikte olmaktadır. Bu nedenle BPD ağırlık derecesinin erken belirlenmesi için öngördürücü faktörlerin belirlenmesi önemlidir.

Ağır BPD'yi erken dönemde doğru olarak belirleyerek tedavilerin daha etkili olmasını sağlayacak ve yine olası zararlı gereksiz tedavilerden de kaçınmamızı sağlayacaktır. Aşırı küçük preterm bebeklerde BPD'yi öngördürücü risk faktörlerini belirlemek bu bebeklerin prognozunu ve koruyucu tedavi stratejilerini sağlamamıza yol gösterir.

Laughon ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışma sonucunda BPD riskini gösteren hesaplayıcı bulmuşlardır(26).Bu çalışmaya bir merkezden 23-30 gebelik haftasında, 401 ve 1250 gram ağırlığında, 2000-2004 yılları arasında doğan 3636 bebek alınmıştır. Çalışmada BPD'ye neden olabilecek tüm risk faktörleri kaydedilmiş ve bunun sonucunda BPD hesaplayıcı modelinde en iyi ön gördürücü faktörler olarak sırasıyla gebelik haftası, doğum ağırlığı, ırk ve etnik köken, cinsiyet, solunumsal destek ve FiO₂ olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ağır BPD için en iyi tahmin edici faktörler; postnatal 1 ve 3. günde gebelik yaşı, postnatal 7, 14, 21 ve 28. günde ise solunumsal destek olarak gösterilmiştir (26) .

Çin’de Yin ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı çalışmasında ağır BPD’yi ön gördürecek faktörleri belirlemeye yönelik < 30 hafta ve < 1500 g prematüre bebeklerde sırasıyla gebelik haftası, 5. dk Apgar skoru, neonatal respiratuar distres sendromu, neonatal pnömoni, invaziv mekanik ventilasyon süresi ve maksimum aldığı FiO₂ yüzdesi olarak belirlemişlerdir (99).

Greenberg ve arkadaşları 2022 yılında BPD riskini gösteren bir hesaplayıcı bulmuşlardır. Bu çalışmaya 38 merkezden gestasyon haftaları 230/7 ile 286/7, doğum ağırlıkları 501–1250 gram ağırlığında 2011 ve 2017 yılları arasında doğan 9181 bebek dahil edilmiştir. Dahil edilen 9181 bebekte doğum ağırlığı, doğum sonrası birinci günde ölümü veya BPD şiddetini en iyi tahmin ederken, doğum sonrası 3., 7., 14. ve 28. günlerde solunum desteği modu ölümü veya BPD şiddetini en belirleyici faktör olduğu bulunmuştur(100). Bu bağlamda BPD’yi öngördürücü en önemli risk faktörlerinden olan gebelik haftası ve doğum ağırlığından sonra prematüre bebeklerin aldığı solunumsal destek ve maksimum FiO₂ yüzdesi olduğu görülmektedir.

2.1.5.1 Respiratuar Severity Skor (RSS)

Solunum şiddeti skoru (RSS), ortalama havayolu basıncının (MAP) inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂) ile çarpımından oluşan basitleştirilmiş bir solunum şiddet skorudur.

Yenidoğan bebeklerde solunumsal durumun ağırlığını göstermede yararlı ve yatak başı kullanılan bir skorlamadır. Solunum yetmezliğinin ağırlığını belirlemede kullanılan oksijenizasyon indeksi (OI), alveolar-arteriyel oksijenizasyon farkı (AaDO₂) ve PaO₂/FiO₂ (P/F) oranı arteriyel kan gazı ölçümüne ve buna bağlı olarak arteriyel katetere gereksinimi olduğundan invaziv bir yöntem ve aynı zamanda invaziv mekanik ventilatör desteği almayan bebeklerde kullanılamayan bir parametredir. Solunum şiddeti skoru (RSS) hem invaziv hem de non-invaziv mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde değerlendirilen bir parametre olması nedeniyle yatak başı ve kolaylıkla hesaplanabilen bir klinik göstergedir(2) .

Jung ve arkadaşları RSS’nin ağır BPD ve mortalite ile postnatal 14., 21. ve 28. günlerde güçlü bir ilişki olduğunu ve 14. günde RSS değerinin $\geq 3,0$, 21. günde $\geq 3,6$ olmasının da güvenilir bir şekilde ağır BPD ve ölümü predikte ettiğini bildirmişlerdir(2).

Mhanna ve arkadaşlarının 2017’de yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada RSS skoruna bakılarak hastaların ekstübasyona hazırlık durumu karşılaştırılmıştır. Ekstübasyon

başarısız olan bebekler, ekstübasyonu başaran emsallerine göre daha yüksek bir FiO₂ gereksinimi, daha yüksek PIP ve daha yüksek MAP'a sahipti. Ayrıca ekstübasyonu başarısız olan bebeklerde benzerlerine göre daha yüksek RSS skoru, daha yüksek PaCO₂ ve daha yüksek bir veya daha fazla şiddetli solunum yetmezliği belirtisi yüzdesi vardı. Çalışmada en yüksek özgüllük (0,88) sergileyen >2.5 RSS skorları ile ekstübasyon başarısızlığı ile ilişkili en yüksek kesim değeri olarak bulunmuştur. Çalışmada düşük gestasyon ağırlığı olan prematüre bebekler daha yüksek ekstübasyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir(101) .

Malkar ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları bir çalışmada postnatal 30. günde RSS skoru altının üzerinde olan hasta grubunda daha uzun mekanik ventilatöre bağlı kalma süresi ve daha uzun hastane yatışı olduğu görülmüştür. Yaşamın 30. gününde RSS > 6 olan bebekler, olmayanlara göre neredeyse beş kat daha fazla ölüm oranı sergilemiştir (%4.6'ya karşı %21.3) (102).

İki bin yirmi yılında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında yaşamın ilk üç gününde bakılan RSS değerinin ciddi intraventriküler hemoraji (İVH), BPD, prematüre retinopatisi (PR) veya mortalitede iyi bir gösterge olduğu bulunmuştur. Erken bakılan RSS, morbidite ve mortalitenin bileşik sonucu için yüksek bir pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Çalışmada RSS'de 2,44'lük cut-off değerinin ADDA'lı bebeklerin bu üç morbiditesinin veya mortalitesinin bileşik sonucunu öngörmek için %80,4 hassasiyete ve %73,9'luk özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (103).

Shah ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu retrospektif çalışmada hastalarını yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kabülde bakılan RSS skorlarına göre gruplara ayırmışlardır (104). RSS 2'den küçük (düşük, n=310), 2-5 (orta, n=265), 5'ten büyük (yüksek, n=155) olmak üzere üç kategoriye ayrılmış. Respiratory severity score kategorisi arttıkça doğum ağırlığı ve gebelik yaşının daha düştüğü görülmüş (her ikisi için de p<0.001). Daha yüksek RSS (2'ye eşit veya daha büyük), 1250 gram veya daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde artmış mortalite ve morbidite riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Daha yüksek RSS kategorilerindeki (>2) bebekler anlamlı olarak daha düşük doğum ağırlığına ve doğum haftasına sahip (her ikisi için de p<0.001), doğumda entübasyona (p<0.001) veya göğüs kompresyonlarına (p<0.001) ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksek ve 5. dakika Apgar skoru 7'den daha az (p<0,001) oldukları görülmüştür. Daha yüksek RSS grupları, sürfaktan (p<0.001) ve doğum sonrası steroid kullanımı (p<0.001) ile ciddi intraventriküler hemoraji(IVH) (p<0.001) ve periventriküler lökomalazi (PVL) (p<0.009) oranlarında anlamlı artış gösterdiği bulunmuştur. En yüksek RSS

grubundaki (>5) hayatta kalanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden daha fazla ek oksijen desteği ($p<0.001$) ile taburcu edildiği ve daha düşük RSS gruplarına göre daha yüksek postmenstrüel haftalarda taburcu edildiği saptanmıştır ($p<0.003$). Düşük ve yüksek RSS olan bebekler karşılaştırıldığında, yüksek puan alan bebeklerde PDA ($p<0.001$), şiddetli ROP ($p<0.005$) ve geç başlangıçlı sepsis ($p<0.001$) oranları daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında NEK oranlarında fark görülmezken yüksek RSS gruplarındaki hastalarda mortalite oranları anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirilmiştir (RSS <2, 2-5 ve >5 grupları için sırasıyla % 6, %23 ve %37) (104) .

2.1.5.2 Oksijen Satürasyonun İnspire edilen Fraksiyonel Oksijen Miktarına Oranı (SPO₂ / FiO₂; S/F)

Nabız oksimetrenin giderek artan bir şekilde arteriyel kan gazı monitörizasyonunun yerini aldığı göz önüne alındığında, akciğer hastalığının şiddetini sınıflandırmak için invaziv olmayan belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. Yapılan çalışmalar S/F oranı solunum yetmezliğinin ağırlığını belirleme de kullanılan noninvaziv bir klinik değerlendirme aracı olduğunu göstermiştir. S/F oranı akciğer hasarı olan erişkin ve pediatrik yoğun bakımda P/F oranı yerine kullanılabileceği, güvenilir bir klinik araç olduğu bildirilmiştir (105).

Thomas ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları prospektif bir çalışmada hastalardan arteriyel kan gazı alınarak ve nabız oksimetre saturasyon değerleri not edilerek kayıt altına alınmış ve hipoksik akciğer hastalığını teşhis etmek için bakılan S/F oranı ve OSİ kullanılması hastalarda P/F oranı kullanılarak bakılan akut akciğer hasarı saptanma oranıyla benzer olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada invaziv yöntem olarak bakılan arteriyel kan gazı alınarak bulunan P/F değerinin <300 olması akut akciğer hasarı olarak adlandırılırken, P/F değerinin <200 olması ise akut respiratuar distress sendromu (ARDS) olarak tanımlanmıştır. Pediatrik ARDS tanı kriterleri arasında da S/F oranının 250'den küçük olması ağır solunum yetmezliğini gösterdiği bildirilmiştir(106).

Ghuman ve arkadaşlarının pediatrik yoğun bakım ünitesinde 18 yaşında olan en az 24 saat entübe olan ve P/F oranı 300 olan hastaların dahil edildiği çalışmada akut hipoksemik solunum yetmezliği olan çocuklarda oksijenasyon belirteçleri olan P/F oranı, S/F oranı, oksijenizasyon indeksi, oksijen saturasyon indeksi ve ölü boşluk hacmi (end tidal alveoler ölü boşluk fraksiyonu) ile mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada noninvaziv oksijenasyon belirteçleri olan S/F oranı ve OSI'nin mortalite riskini

belirlemede invaziv belirteçler olan P/F oranı ve Oİ kadar iyi performans gösterdiğini kanıtlamışlardır (107).

Khemani arkadaşlarının 2012 yılında altı merkezde yapmış olduğu prospektif çalışmasında 137 hastada bakılan S/F ile P/F oranları karşılaştırıldığında güçlü bir doğrusal ilişkiye sahip olduğu görülmüştür. SPO₂ değeri %80 ila %97 arasında solunum yetmezliği olan çocuklarda PaO₂ kullanımı kadar S/F değeri de yeterli bir belirteçtir (108).

Khemani ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu retrospektif çalışmada pediatri yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda entübasyon sonrası 24. saatlerinde P/F, S/F, Oİ ve OSI klinik araçları değerlendirilmiş ve S/F oranının P/F'ye kıyasla mortaliteyi daha iyi belirlediği saptanmıştır. Bu durum OSI için Oİ'ye göre daha iyi mortaliteyi ayırt ettiği belirtilmiştir. Bu durumun nedenleri, ilk olarak, SPO₂ rutin olarak ve kolay elde edilebildiği için daha geniş bir hastalık şiddeti spektrumu ile daha fazla hasta üzerinde S/F ve OSI hesaplanabileceği, ikincisi, SPO₂ nin intrapulmoner şantın daha iyi bir belirteci olabileceği, üçüncüsü S/F ve OSI ortalama olarak P/F veya Oİ'den daha fazla veri noktasına sahip olabileceğinden mortalite riskini daha iyi yakalayabileceği olarak açıklanmaya çalışılmıştır. .Bu çalışmada entübasyondan sonraki ilk gün S/F veya OSI değerlerinin, P/F veya Oİ' nin başlangıç değerleri kadar mortaliteyi daha iyi ayırt ettiği gösterilmiştir (109).

İki bin onsekiz yılında yapılan 32 gestasyon haftası altında doğan 1005 prematüre bebeğin incelendiği bir çalışmada BPD'si olmayan grupta BPD olan hastalara göre daha yüksek S/F (S/F;371'e karşı 467, $P < 0.001$) oranları tespit edilmiştir (105).

Tripathi ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış oldukları bir retrospektif bir çalışmada hastalarda 5 ila 9 cm PEEP basıncında ($r = 0.52$; $P < .01$) S/F ve P/F arasında güçlü bir lineer korelasyon ($r = 0.46$; $P < .01$) saptanmıştır. Buna göre P/F 300 değeri ile S/F 206 değeri bu korelasyonda birbirine karşılık geldiği bulunmuştur (110).

Neto ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları retrospektif çalışmada yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda S/F < 164 olması artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir (risk oranı, 1.87 [%95 güven aralığı, 1,02-3,41]). ROC eğrisi ile birlikte kullanılan doğrusal regresyon denkleminde, yaklaşık 154'lük bir S/F oranının 100'lük bir P/F oranına karşılık geleceğini ve bu da ağır ARDS'ye işaret ettiği, 241'lik bir S/F oranının ise 300'lük bir P/F oranına karşılık geleceğini ve bu da hafif ARDS'ye işaret ettiğini bildirmişlerdir (111).

Rice ve arkadaşları S/F'nin ARDS ağırlığının kesim değerlerini hafif için 315, orta için 235 ve ağır için 144 olarak bildirmişlerdir (112).

Lobeto ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada 100, 200 ve 300 P/F kriterleri için karşılık gelen S/F değerleri 146 (%95 güven aralığı [GA], 142-150), 236 (%95 GA, 228-244) ve 296 (%95 GA, 285-308) olarak bulunmuştur (113).

2.1.5.3 Saturasyon Oksijen Basınç İndeksi (SOPI)

İnvaziv mekanik ventilasyonda izlenen hastalarda oksijen saturasyon indeksi ve non invaziv mekanik ventilasyonda izlenen hastalarda ise saturasyon oksijen basınç indeksi solunum yetmezliğinin ağırlığını belirlemede, hastalığın ağırlığının klinik seyrini izlemede kullanılan arteriyel kan gazı gerektirmeyen noninvaziv ve kolay uygulanabilen bir klinik değerlendirme araçlarıdır (114). Oksijen saturasyon indeksi: $MAP \times FiO_2 / SPO_2$ formülüyle hesaplanırken, Saturasyon oksijen basınç indeksi: $PEEP \times FiO_2 / SPO_2$ formülü ile hesaplanmaktadır (114).

Hipoksik solunum yetmezliği yenidoğan yoğun bakıma yatışın en sık nedenlerinden biri olup mortalite, morbiditeyi artırmakta ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlara neden olmaktadır (114). Oksijenizasyon indeksi solunum yetmezliğinin ağırlığını göstermektedir. Ancak Oİ için arteriyel kateter yerleştirilmesi ve arteriyel kan gazı izlemi gerekmekte ve bu nedenle ölçümü oldukça güçtür. Bu nedenle non invaziv yöntem olan OSİ ile Oİ korelasyonu değerlendirilmiş ve Oİ yerine kullanılabileceği bildirilmiştir (114). Buna göre hipoksik solunum yetmezliği olan yenidoğan bebeklerde $Oİ \geq 10$ OSİ ≥ 5 'e, $Oİ \geq 15$ OSİ $\geq 7,5$ 'e, $Oİ \geq 20$ OSİ ≥ 10 , $Oİ \geq 25$ OSİ $\geq 12,5$ 'e denk geldiği gösterilmiştir (115). Başka bir çalışmada da OSİ 3 Oİ 5'e, OSİ 3,1-6,5 Oİ 5-10'a, OSİ > 6,5'in Oİ 15'e karşılık geldiği gösterilmiştir (116).

Doreswamy ve arkadaşlarının 36 yenidoğan üzerinde Saturasyon Oksijen Basıncı İndeksi (SOPI) ile Oksijenasyon indeksi (OI) arasındaki korelasyonunu değerlendirdikleri çalışmada . SOPI, oksijenasyon indeksi ile yüksek korelasyona ($r=0.94$) sahip olduğu bulunmuştur. SOPI değerinin <2, 2 ve 3.7 yüksek duyarlılık ve özgüllük ile sırasıyla hafif, orta ve şiddetli pulmoner hastalığı gösterdiği bildirilmiştir (8).

Thandaveshwara ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış oldukları prospektif çalışmada arteriyel kan gazı olmayan yenidoğanlarda bakılan saturasyon oksijen basınç

indeksi (SOPI), alveolar-akciğer oksijen doygunluk farkına (A-aDO₂) karşı %82.7'lik anlamlı bir pozitif korelasyona sahip olduğu bulunmuştur (117).

Alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti (A-aDO₂), akciğer hastalığının ciddiyetinin objektif ölçüsüdür. Sağlıklı yetişkinlerde <10 değeri normal kabul edilir. Yeni doğanlar için önerilen kesme değerleri yoktur. Ancak daha yüksek fizyolojik ölü boşluk nedeniyle bu 25'e kadar çıkabilir. Bu parametrenin hesaplanması için arteriyel kan gazı değerleri gereklidir (6).

Krishnegowda ve arkadaşlarının 2017'de yapmış oldukları prospektif çalışmada saturasyon oksijen basınç indeksi(SOPI), Alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti (A-aDO₂) ile %84,7 gibi iyi bir korelasyona sahip, CPAP desteği alan bebekler için girişimsel olmayan bir izleme aracı olduğunu belirtmişlerdir (6).

Yaptıkları çalışmada entübasyon ve sürfaktan uygulaması gibi girişimsel kararları verebilmek için kesme değerleri için daha yüksek özgüllüğe sahip SOPI'yi seçmişlerdir. Orta ve şiddetli akciğer hastalığını belirtmek için sırasıyla 1.3 ve 1.6 SOPI değerlerini önermişlerdir.

SOPI'nin, PEEP veya FiO₂'yi farklı sırayla değiştirerek birim veya bireysel uygulamadan bağımsız olarak kullanılabilmesi gibi ek bir avantajı olmuştur. 1,6'lık bir SOPI değeri, klinisyeni CPAP desteğinde kötüleşen bebeklerde entübasyon ve sürfaktanı uygulamaya yönlendirebileceğini belirtmişlerdir (6).

Muniraman ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları retrospektif çalışmada oksijenasyon indeksi(OI) ve oksijen saturasyon indeksi(OSI) güçlü bir korelasyon göstermiştir($r = 0.89$). Korelasyon preterm bebeklerde (<28 hafta, $r = 0.93$; 28-33 hafta, $r = 0.93$) ve oksijen saturasyonu %85 ila %95 aralığında ($r = 0.94$) daha güçlü olarak bulunmuştur (114).

2.1.6 BPD Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sonuçları

2.1.6.1 BPD ilişkili Solunum Sistemi Komplikasyonları

BPD, parankimal akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon (PH) ve büyük hava yolu hastalığını içerebilir. Bu bozukluklar, özellikle şiddetli hastalıkta, genellikle tek başına bulunmaz. Bir çalışma, şiddetli BPD'si olan bebeklerin yaklaşık dörtte üçünün bu belirtilerden iki veya daha fazlasına sahip olduğunu bulmuştur (118).

2.1.6.1.1 Astım benzeri semptomlar

BPD'li çocuklarda okul öncesi yıllarda başlayan ve yetişkinliğe kadar devam eden tekrarlayan hışıltı atakları çok yaygındır (119, 120, 121, 122, 123). Ergenler ayrıca egzersiz toleransında azalma, solunum adaptasyonunda bozulma (124, 125, 126) ve fiziksel aktivite sırasında gaz transferinde azalma(124, 127, 128) yaşarlar. Örnek olarak, 26 haftadan küçük doğan çocukların EPICure çalışmasında, çocukların yüzde 25'ine 11 yaşında astım tanısı kondu ve yüzde 56'sında anormal spirometri vardı(129).Diğer çalışmalarda, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, 32 haftadan küçük doğan bebeklerde "astım" tanısı konma olasılığı üç ila dört kat daha fazladır (130, 131).

2.1.6.1.2 Pulmoner Hipertansiyon

Yüksek pulmoner arter basıncı ile karakterize bir durum olan PH, BPD'li bebeklerin yüzde 20 ila 40'ında gelişir (132, 133, 134). PH riski çok prematüre ve ÇDDA bebeklerde olduğu kadar kardiyovasküler anomalileri olan bebeklerde en yüksektir. Orta veya şiddetli BPD'si olan tüm bebekler ekokardiyografi kullanılarak PH için taranmalıdır(135, 136).

2.1.6.1.3 Santral Hava Yolu hastalığı

Santral hava yolları, glottisten lobar veya segmental bronşlara kadar uzanır. Bebeklik döneminde hava yollarında kazanılmış hasar erken çocukluk ve sonrasında devam edebilir. BPD'li bebekler ve küçük çocuklar, "BPD nöbetlerine" veya siyanotik ve yaşamı tehdit eden ataklara, bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen kronik hışıltıya, tekrarlayan atelektazi, lobar amfizem veya mekanik ventilasyondan ayrılmayı tolere edememe veya trakeal ekstübasyonda başarısızlığa yol açabilen merkezi hava yolu kollapsı veya tıkanıklığı geliştirme riski altındadır (125). Şiddetli BPD'li bebeklerde BPD nöbetlerini ve yenidoğan irritabilitesini tedavi etmek için gabapentin kullanımı artmıştır(137);bununla birlikte, bu popülasyonda kullanım etkinliği belirlenmemiştir. Büyük hava yolu malazisi olan erken doğmuş bebeklerle ilgili bir çalışmada, yüzde 30'a varan oranda trakeostomi yerleştirilmesi gerekmiştir(138).

2.1.6.1.4 Edinilmiş Trakeobronkomalazi

BPD'nin bu komplikasyonu, uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon (PPV) ile tedavi edilen klasik BPD'li bebeklerde ve çocuklarda daha yaygındır. Trakeobronkomalazi

anormal derecede uyumlu, çökebilir merkezi hava yolları ile karakterizedir ve barotravma, kronik veya tekrarlayan enfeksiyon, kronik aspirasyon ve endotrakeal entübasyonun bir sonucu olabilir.

2.1.6.1.5 Glottik ve subglottik hasar

Yenidoğanlarda endotrakeal entübasyondan sonra glottis ve çevresindeki yapılarda yaralanma bildirilmiştir (139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148). Bu, endotrakeal tüp ile uzun süreli PPV'ye ihtiyaç duyan ADDA bebeklerde daha yaygın olarak ortaya çıkabilir. Endotrakeal entübasyondan sonra epitel hasarı sık görülen bir durumdur(143, 144, 145), ancak çoğu yüzeysel lezyon daha fazla sekel olmadan düzelir (140, 141, 147). Edinilmiş subglottik stenoz ve laringeal yaralanma, bir hafta veya daha uzun süre entübe olan ve üç veya daha fazla entübasyon gerektiren bebeklerde daha sık görülür (139, 140, 147). Uygun olmayan büyüklükte endotrakeal tüplerin kullanımı da suçlanmıştır(139, 147, 148).

2.1.6.1.6 Trakeal ve bronşiyal stenoz ve granülom oluşumu

Darlık ve granülasyon oluşumu muhtemelen akciğer hastalığının kendisinin değil, yapay hava yollarından ve aspirasyon tekniklerinden kaynaklanan travmanın sonucudur (149, 150, 151, 152). Bu yaralanmalar, lümen tıkanıklığının derecesine bağlı olarak edinilmiş lobar amfizem veya kalıcı lobar atelektazi dahil olmak üzere uzun süreli pulmoner sorunlara neden olabilir.

2.1.6.1.7 Uykuda solunum bozukluğu

BPD öyküsü olan hastalarda uykuda solunum bozukluğu riski yüksektir. Buna göre, Amerikan Toraks Derneği'nden bir kılavuzda belirtildiği gibi, BPD öyküsü olan ve kalıcı horlama, gelişme geriliği veya iki yaşında sürekli oksijen takviyesi ihtiyacı dahil olmak üzere uykuda solunum bozukluğu semptomları olan bebekler, çocuklar ve ergenler için polisomnografi önerilir. (153).

2.1.6.1.8 Uyku hipoksemisi

BPD öyküsü olan bebeklerin uyku sırasında hipoventilasyon ve hipoksemik ataklar yaşama olasılığı daha yüksektir (154, 155, 156, 157, 158) ve bu ataklar klinik olarak sessiz olabilir (155). Şiddetli BPD'si olan birçok bebek ve çocuk, yenidoğan yoğun bakım ünitesi taburcu edildikten sonra hala gece ek oksijene ihtiyaç duyar. Gecelik polisomnografi, uyku sırasında ek oksijenin kesilmesi için en uygun zamanın belirlenmesine yardımcı olabilir (159).

2.1.6.1.9 Solunum yolu enfeksiyonu

BPD'li çocukların yüzde 50 kadarı, solunum yolu hastalığı nedeniyle yaşamlarının ilk iki yılında yeniden hastaneye yatırılmayı gerektirir (160, 161). Genellikle virüslere bağlı olan bu enfeksiyonlar, erken doğum sonrası akciğer büyümesine müdahale edebilir ve daha sonraki yaşamda akciğer fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir(162).

2.1.6.2 BPD’de Nörogelişimsel Sorunlar

Bronkopulmoner displazisi (BPD) olup sağ kalanlar, nörogelişimsel bozulma için yüksek risk altındadır. Sürfaktan tedavisinin rutin olarak uygulanmasından sonra yapılan çalışmalarda, BPD, yeni yürümeye başlayan çocuklarda ve okul öncesi çocuklarda daha zayıf motor ve bilişsel performans ile ilişkilendirilmiştir (163, 164, 165, 166, 167). BPD'nin bozulmuş nörogelişimsel sonuçla ilişkisi okul çağı boyunca devam eder (168, 169).

NICHD Neonatal Araştırma Ağı'ndan yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi, BPD'nin şiddeti artan nörogelişimsel bozulma riski ile ilişkilidir (170) . 1995 ve 1998 yılları arasında doğan 5364 ADDA bebek üzerinde yapılan bu çalışmada, hayatta kalan bebeklerde ≥ 60 gün ventilasyona tabi tutulanların yüzde 76'sı , ≥ 90 gün ventile edilmiş olanların yüzde 93'ünde ve ≥ 120 gün ventile edilmiş olanların tamamında anormal nörogelişimsel sonuçlar elde edilmiştir. BPD şiddeti arttıkça ve pulmoner hipertansiyon olması nörogelişimsel süreci daha da kötüleştirir (171, 172, 173, 174).

Takip eden çalışmalar yorumlanırken, birçok faktörün nörogelişimsel sonucu etkilediğini bilmek önemlidir (175). Bunlar, nörolojik risk faktörlerinin (örneğin, kraniyal ultrason anormallikleri), nöro-duyusal sorunların (örneğin, prematüre retinopatisi, işitme bozukluğu), glukokortikoid tedavisinin kullanımını içeren hastane bakımının veya kötü sosyal çevre ve ebeveyn eğitim başarısını da içerir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Araştırmamız 30 gestasyon haftası altında doğan ve en az bir gün süre ile invaziv mekanik ventilasyon altında izlenen hastalarda postnatal 1, 2, 7, 14, 21, ve 28. günlerde respiratuar severity skor, saturasyon oksijen basınç indeksi ve oksijen saturasyonu/fraksiyone oksijen saturasyonu oranının (S/F) hesaplanarak BPD gelişimini predikte edebilecek yeni belirteçleri bulmak amacıyla yapılmış retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2018-Aralık 2021 yılları arasında 30 gebelik haftası altında doğan prematüre bebeklerin kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Çalışmanın örneklemi Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2018-Aralık 2022 yılları arasında 30 gebelik haftası altında doğan ve en az bir gün invaziv mekanik ventilasyon ile takip edilen prematüre bebekler oluşturmuştur.

3.4. Araştırmanın Örneklem Büyüklüğü

Postnatal 14., 21. ve 28. günlerde yüksek RSS skorunun ağır BPD ve mortalite ile güçlü bir ilişki olduğunu ve 14. günde RSS değerinin ≥ 3.0 , 21. günde ≥ 3.6 olmasının da güvenilir bir şekilde ağır BPD ve ölümü predikte ettiğini Jung ve arkadaşları göstermiştir(2).

Daha önce yapılan çalışmalara dayanarak SOPI değerinin <2 hafif, 2-3,7 orta, $> 3,7$ ağır solunum yetersizliğini göstermede sensitivitesi sırasıyla % 89,5, % 94,1, % 89,5, spesifitesi ise sırasıyla %94,1, %100 ve % 94,6 olarak 36 hastada bulunmuştur (8). Çalışmamızda ağır solunum yetersizliğinin BPD olabileceği ve SOPI değeri yüksek olan bebekte ağır BPD olacağı öngörülerek en az 36 BPD'si olan bebeğin değerlendirilmesi planlandı.

3.5. Sonuçlar

3.5.1. Birincil sonuç

Klasik BPD ve Jensen ve arkadaşlarının geliştirdiği oksijenden bağımsız olarak PMA 36. haftada aldığı solunum desteğine göre sınıflandırılmış BPD tanımı ile RSS, SOPI ve S/F oranı arasında ölüm ve ağır BPD korelasyonunu saptamaktır.

3.5.2. İkincil sonuçlar

Oksijenden bağımsız sınıflandırılan yeni BPD tanısı ve klasik BPD tanımı ile BPD tanısı alan bebeklerin demografik özellikleri, invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon süresi, oksijen desteği süresi, İVK, evre >2 NEK varlığı, tedavi gerektiren ROP ve kültür kanıtlı sepsis arasında ilişkinin değerlendirilmesi.

3.6. Çalışmaya Alınan Olgu Grubuna Uygulanan İşlemler

3.6.1. Prematüre Bebeklere Kliniğimizin Yaklaşımı

Otuz gebelik haftasının altında doğum salonunda entübasyon gereksinimi olan bebeklere sürfaktan uygulaması yapıldı. Doğum salonunda entübe olmayan ancak FiO_2 gereksinimi $> \% 30$ olan bebeklere erken kurtarma tedavisi olarak sürfaktan uygulandı. Çalışma süresi boyunca güncellenmiş 2020 Amerikan Kalp Derneği protokolü neonatal canlandırma programı uygulandı(176). Solunumu olan her 30 gebelik haftasında küçük prematüre bebeklere doğum salonunda erken nazal CPAP uygulandı.

İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan prematüre bebeklerde akciğer hasarına neden olmamak amacıyla aşırı havalanma veya yetersiz havalanma engellendi. Bu nedenle inspirasyon süresi 0,25-0,35 sn, tidal volüm 4-6 ml/kg, yüksek frekanslı ventilasyon uygulanan bebeklerde uygun ve akciğeri açık tutan en az MAP ve amplitüd sağlandı. Olgularda hedef oksijen saturasyonu % 90-94 olarak ayarlandı.

Konvansiyonel mekanik ventilasyondan ayırma kriterleri: son 24 saat içinde ventilatör desteği artırılmamış, hemodinamik olarak stabil ve tedavi gerektiren PDA'sı olmayan bebekler; MAP < 8 cmH₂O, ventilatör hızı < 25/dk, FiO₂ <%40, pH <7,25, PCO₂< 50 mmHg (BPD'li hastalarda < 55 mmHg, PaO₂ > 60 mmHg olarak belirlendi.

HFOV'dan ayırma kriterleri ise; akciğer grafisinde havalanma fazlalığı yok ise FiO₂ <%40'a dek azaltılır, havalanma fazlalığı varsa MAP azaltılır, MAP 1-2 cmH₂O kademelerle düşürülerek 8-9 cmH₂O'ya dek azaltılması, amplitüd 20-25 cmH₂O ve frekans kendi haftasına uygun olan frekans olarak belirlendi.

3.6.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 30 gebelik haftasının altında doğan bebekler
- Postnatal dönemde en az bir gün invaziv solunum desteği alan bebekler

3.6.3. Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 30 gebelik haftasının üstünde doğan bebekler
- Major doğumsal anomali olan bebekler
- İnvaziv solunum desteği almayan bebekler
- Postnatal dönemde invaziv mekanik ventilasyon tedavisi almayanlar
- Postnatal ilk 14 günde ölenler

3.7. Verilerin toplanması

Çalışmaya katılan olguların hastane kayıtlarındaki dosyası gözden geçirildi. Prenatal özellikleri olan; uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit, preeklampsi, antenatal steroid alımı, demografik ve neonatal özellikleri; gebelik yaşı, doğum ağırlığı, APGAR 1.dk ve 5.dk puanları, SGA varlığı, cinsiyet, doğumhanede entübasyon, uygulanan sürfaktan sayısı, intraventriküler kanama (İVK) evre 2 ve üzeri varlığı, postnatal steroid kullanımı, hemodinamik anlamlı PDA, evre 2 ve üzeri NEK, tedavi gerektiren ROP, geç başlangıçlı sepsis, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon süresi, oksijen destek süresi, hastanede kalış süresi ve ölüm varlığı kaydedildi. İnvaziv ve non-invaziv mekanik ventilatör ayarları yaşamın 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. gününde kaydedildi ve invaziv ve

noninvaziv mekanik ventilasyon desteği alan bebeklerin RSS değeri, S/F oranı, SOPI ve hesaplandı ve kaydedildi. RSS, S/F ve SOPI için kaydedilen verilen 24 saatlik ortalaması alındı ve değerler hesaplandı.

3.7.1 Veri Toplama Formlarının Hazırlanması (Ek 1)

3.8. Tanımlar

3.8.1. Small for gestational age (SGA)

Small for gestational age (SGA) doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olması durumudur.

3.8.2. Koryoamniyonit

Amniyon zarlarının enflamasyonudur. Koryoamniyonitin en sık sebebi enfeksiyonlardır.

3.8.3. Preeklampsi

Daha önce normotansif bir gebede 20.haftadan sonra en az 4 saat süren kan basıncının $\geq 140/90$ olmasına ek olarak proteinüri ($>0,3\text{gram}/24\text{saat}$) , trombositopeni($\text{PLT}<100000$), en az iki kat transaminaz yüksekliği, pulmoner ödem, böbrek yetersizliği, serebellar ve vizüel semptomlardan en az birinin de eşlik ettiği durumdur (177).

3.8.4. Geç başlangıçlı sepsis

Hayatın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis.

3.8.5. RSS (Respiratuar Severity Skor)

Solunum şiddeti skoru (RSS), ortalama hava yolu basıncının (MAP) inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) ile çarpımından oluşan basitleştirilmiş bir şiddet skorudur(2, 117, 178).

- İnvaziv destek alanlar: ($\text{MAP} \times \text{FiO}_2$)
(MAP formülü; $\text{MAP: PEEP} + ((\text{PIP}-\text{PEEP}) \times (\text{ti}/\text{ti}+\text{te}))$).
- Noninvaziv destek alanlar: $\text{PEEP} \times \text{FiO}_2$ olarak hesaplandı (2, 117, 178) .

3.8.6. SOPI (Saturasyon Oksijenasyon Basınç İndeksi)

Saturasyon oksijenasyon basınç indeksi (SOPI) hesaplanmasında;

$SOPI = (CPAP \text{ pressure or PEEP} \times FiO_2) / SPO_2$ formülü kullanıldı (117).

3.8.7. SF (Periferal Oksijen Satürasyonunun İnspire edilen Fraksiyonel Oksijen Miktarına Oranı)

Periferal oksijen satürasyonun (SPO_2) inspire edilen fraksiyonel oksijen miktarına (FiO_2) Oranı (SpO_2 / FiO_2 ; S/F) olarak hesaplandı (179).

3.9. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 23 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı ile yapılmıştır. Bireysel ve tıbbi özellikler ile ilgili tanımlayıcı veriler sayı, oran (%), ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile histogram tabloları kullanılarak incelenmiştir. İki gruplu bağımsız değişkenlerde normal dağılıma uygunluk olmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi ile incelenmiştir. Hastaların ağır BPD geçirme/ölüm risklerinin klinik skorlamalar (RSS, SOPI ve S/F) ile ilişkisi tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile araştırılmıştır. Klinik skorlamaların ağır BPD/ölüm gelişimini öngörmedeki etkileri ROC analizleri incelenmiş olup 1., 2., 7., 14. ve 28. günler için duyarlılık, özgüllük, pozitif/negatif prediktif değerler ve eğri altındaki alan değerleri hesaplanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında < 30 gebelik haftasında toplam 90 hasta doğmuştur. Bu olguların 10'u ilk 14 günde ölmüş olup, 15'i hiç entübe olmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Toplam 65 olgu çalışmamızda değerlendirildi.

Tablo 4'de tüm olguların klinik ve demografik özellikleri gösterilmektedir. Olgularımızın gebelik yaşı $26,41 \pm 2,01$ hafta, doğum ağırlığı $855,00 \pm 274,52$ gr, % 47'si erkek olarak bulunmuştur. Oksijen desteği baz alınarak yapılan NICHD (2001) oksijene bağımlı (OB) fizyolojik BPD tanımlamasına göre 53 olguya, oksijenden bağımsız sadece aldığı solunum desteğine göre Jensen ve ark'nın 2019 yılında yaptığı oksijenden bağımsız (OBs) BPD tanımlamasına göre 40 olguya BPD tanısı konulmuştur (Tablo 4) (5).

Tablo 4. Tüm olguların klinik ve demografik özellikleri

	n (%), ortalama $\pm$ SS
Gebelik yaşı (hafta)	26,41 $\pm$ 2,01
Doğum ağırlığı (gr)	855,00 $\pm$ 274,52
Cinsiyet (E) n (%)	31 (47,7)
SGA n (%)	14 (21,5)
Apgar 5.dk	5,86 $\pm$ 1,52
Antenatal steroid n (%)	53 (81,5)
Uzamış membran rüptürü n (%)	9 (13,8)
Koryoamnionit n (%)	3 (4,6)
Preeklampsi n (%)	17 (26,2)
Evre $\geq$ 2 NEK n (%)	13 (20,0)
OB BPD n (%)	53 (81,5)
OBs BPD n (%)	40 (61,5)
Süfaktan uygulaması n (%)	64 (98,5)
Hemodinamik anlamlı PDA n (%)	44 (67,7)
ROP (tedavi gereken) n (%)	12 (18,5)
Evre 2 ve üzeri İVK n (%)	13 (20,0)
Kültür kanıtlı sepsis n (%)	12 (18,5)
Erken postnatal steroid ($\leq$ 7 gün) n (%)	5 (7,7)
Geç postnatal steroid ($>$ 7 gün) n (%)	26 (40,0)
Pulmoner hipertansiyon n (%)	3 (4,6)
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	29,83 $\pm$ 33,33
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	44,85 $\pm$ 31,16
Ek oksijen destek süresi (gün)	74,52 $\pm$ 40,44
Yatış süresi (gün)	104,71 $\pm$ 55,77
Ölüm n (%)	6 (9,2)

BPD: Bronkopulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriozus, ROP:

Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama, OB: oksijene bağımlı, OBs: oksijenden bağımsız, SS: Standart sapması

Postmenstrüel 36. haftada aldığı oksijen desteği baz alınarak NICHD (2001) (National Institute of Child Health and Human Development) tanımına göre BPD tanısı alan olgular Tablo 2’de sunulmuştur. Olguların % 38,5’i orta, % 21,5’inin ağır BPD tanısı aldığı görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. NICHD (2001) fizyolojik BPD tanımına göre olguların değerlendirilmesi

Evre	n (%)
BPD yok	12 (18,5)
Hafif BPD	14 (21,5)
Orta BPD	25 (38,5)
Ağır BPD	14 (21,5)

Oksijene bağımlı fizyolojik BPD tanımlamasına göre ağır BPD tanısı alan olgular ve ağır BPD'si olmayan olguların klinik ve demografik özelliklerini karşılaştırdığımızda ağır BPD'si olan olguların gebelik haftası ve doğum ağırlığı sırasıyla $25,51 \pm 2,08$ hafta ve $763,00 \pm 296,03$ gr olup istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,020$, $p: 0,050$). Ağır BPD'si olan olguların antenatal steroidi anlamlı düzeyde almadığı, invaziv mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğu, Evre 2 ve üzeri NEK oranının daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,036$, $p:0,007$, $p: 0,016$, $p:0,007$). Çalışmaya alınan olguların altısı ölmüş ve tümünün ağır BPD'si olan grupta olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 6. Klinik ve demografik özellikler (NICHD (2001) BPD sınıflaması)

	Ağır BPD'si olmayanlar (n=45)	Ağır BPD olanlar veya ölenler (n=20)	p
Gebelik yaşı (hafta)	26,81 ± 1,86	25,51 ± 2,08	0,020 ^a
Doğum ağırlığı (gr)	895,89 ± 257,33	763,00 ± 296,03	0,050
Cinsiyet (E)	19 (42,2)	12 (60,0)	0,291 ^b
SGA n (%)	9 (20,0)	5 (25,0)	0,747 ^c
Apgar 5.dk	5,96 ± 1,48	5,65 ± 1,63	0,624 ^a
Antenatal steroid n (%)	40 (88,9)	13 (65,0)	0,036 ^c
Uzamış membran rüptürü n (%)	4 (8,9)	5 (25,0)	0,120 ^c
Koryoamnionit n (%)	1 (2,2)	2 (10,0)	0,222 ^c
Preeklampsi n (%)	12 (26,7)	5 (25,0)	0,999 ^c
Sürfaktan n (%)	44 (97,8)	20 (100,0)	0,999 ^c
Evre ≥ 2 NEK n (%)	5 (11,1)	8 (40,0)	0,016 ^c
Hemodinamik anlamlı PDA n (%)	28 (62,2)	16 (80,0)	0,260 ^b
ROP (tedavi gereken) n (%)	9 (20,0)	3 (15,0)	0,741 ^c
Evre 2 ve üzeri İVK n (%)	9 (20,0)	4 (20,0)	0,999 ^c
Kültür kanıtlı sepsis n (%)	8 (17,8)	4 (20,0)	0,999 ^c
Erken postnatal steroid (≤7 gün) n (%)	4 (8,9)	1 (5,0)	0,999 ^c
Geç postnatal steroid (>7 gün) n (%)	14 (31,1)	12 (60,0)	0,055 ^b
Pulmoner hipertansiyon n (%)	2 (4,4)	1 (5,0)	0,999 ^c
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	20,89 ± 21,34	49,95 ± 45,52	0,007 ^a
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	46,20 ± 27,68	41,80 ± 38,51	0,455 ^a
Ek oksijen destek süresi (gün)	70,42 ± 34,10	83,75 ± 51,84	0,323 ^a
Yatış süresi (gün)	101,98 ± 37,62	110,85 ± 84,50	0,870 ^a
Ölüm, n (%)	0 (0,0)	6 (30,0)	<0,001 ^c
BPD: Bronkopulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriozus, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama, SS: Standart sapma ^a Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. ^b Ki-kare testi kullanılmıştır. ^c Fisher'in kesin testi kullanılmıştır.			

NICHD (2001) fizyolojik BPD tanımına göre ROC analizi ile yapılan değerlendirmede ağır BPD/ölümü öngörmeye RSS için istatistiksel olarak anlamlı bulunan optimal kesim değerleri; 1. gün için 4,05, 2. gün için 3,54, 7. gün için 4,24 ve 14. gün için 3,63 bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p: 0,005, p: 0,001, p: 0,001, $p<0,001$) (Tablo 7).

Postnatal 14. gün için hesaplanan RSS 2,70 düzeyinin en yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olduğu görölmüştür (Tablo 8).



Tablo 7. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde RSS ve ağır BPD/ölüm korelasyonu

Postnatal gün	Hasta sayısı (n)	Ağır BPD'si olan/Ölen hastaların RSS değeri (ortalama $\pm$ SS)	Ağır BPD'si olmayanların RSS değeri (ortalama $\pm$ SS)	Odds oranı (OR)	%95,0 GA	p*
1	65	4,05 $\pm$ 2,27	2,87 $\pm$ 1,84	1,315	1,007-1,715	0,044
2	65	3,54 $\pm$ 1,91	2,37 $\pm$ 1,40	1,594	1,064-2,388	0,024
7	65	4,24 $\pm$ 3,34	2,11 $\pm$ 1,03	1,991	1,242-3,194	0,004
14	61	3,63 $\pm$ 2,01	1,96 $\pm$ 1,17	2,025	1,279-3,205	0,003
21	56	2,66 $\pm$ 1,91	1,89 $\pm$ 1,32	1,365	0,938-1,987	0,104
28	54	2,73 $\pm$ 1,50	2,14 $\pm$ 1,74	1,219	0,865-1,719	0,258
RSS: Respiratory severity score, BPD: Bronkopulmoner Displazi, GA: Güven aralığı *Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.						

Tablo 8. Olguların postnatal 1, 2, 7 ve 14. günde ağır BPD/ölümü predikte eden RSS değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Gün	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95,0 GA)	PPD (%)	NPD (%)	p
1	2,690	65,0	66,7	0,718 (0,591-0,845)	46,4	81,1	0,005
2	2,560	70,0	71,1	0,758 (0,639-0,876)	51,8	84,2	0,001
7	2,380	75,0	71,1	0,772 (0,652-0,891)	53,6	86,5	0,001
14	2,700	72,2	83,7	0,793 (0,661-0,924)	65,0	87,8	<0,001
GA: Güven aralığı, EAA: Eğri altındaki alan; PPD: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer							

NICHD (2001) fizyolojik BPD tanımına göre ROC analizi ile yapılan değerlendirmede ağır BPD/ölümü öngörmeye SOPI için istatistiksel olarak anlamlı bulunan optimal kesim değerleri; 1. gün için 3,74, 7. gün için 3,38, 14. gün için 3,40 ve 21. gün için 2,38 bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p: 0,023, p: 0,007, p: 0,008, p: 0,049) (Tablo 9).

NICHD (2001) fizyolojik BPD sınıflamasına göre ağır BPD/ölen hastaları predikte etmede SOPI için en iyi duyarlılığı ve özgüllüğü gösteren değeri 14. günde ve 2,140 olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 9. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde SOPI ve ağır BPD/ölüm korelasyonu

Postnatal gün	Hasta sayısı (n)	Ağır BPD'si olan/Ölen hastaların SOPI değeri (ortalama $\pm$ SS)	Ağır BPD'si olmayanların SOPI değeri (ortalama $\pm$ SS)	Odds oranı (OR)	%95,0 GA	P*
1	65	3,74 $\pm$ 2,05	2,43 $\pm$ 1,67	1,467	1,054-2,040	0,023
2	65	3,09 $\pm$ 2,12	2,18 $\pm$ 1,65	1,299	0,955-1,765	0,095
7	65	3,38 $\pm$ 2,73	1,82 $\pm$ 0,83	2,405	1,277-4,531	0,007
14	61	3,40 $\pm$ 2,37	1,73 $\pm$ 0,94	2,044	1,208-3,459	0,008
21	57	2,38 $\pm$ 1,32	1,64 $\pm$ 1,01	1,748	1,002-3,051	0,049
28	53	2,23 $\pm$ 1,16	1,90 $\pm$ 1,64	1,140	0,784-1,657	0,494
SOPI: Saturation oxygenation pressure index, BPD: Bronkopulmoner Displazi, GA: Güven aralığı *Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.						

Tablo 10. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14 ve 21. günde ağır BPD/ölümü predikte eden SOPI değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Gün	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95,0 GA)	PPD (%)	NPD (%)	P
1	2,215	75,0	66,7	0,759 (0,639-0,880)	50,0	85,7	0,001
2	1,930	70,0	73,3	0,708 (0,571-0,844)	53,4	84,6	0,008
7	1,890	77,8	73,3	0,792 (0,678-0,906)	57,1	89,2	<0,001
14	2,140	80,0	76,7	0,802 (0,678-0,927)	58,3	89,2	<0,001
21	1,880	62,5	73,2	0,713 (0,572-0,853)	47,6	83,3	0,013
GA: Güven aralığı, EAA: Eğri altındaki alan; PPD: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer							

NICHD (2001) fizyolojik BPD sınıflamasına göre hastaların S/F değerlerinin ağır BPD/ölümü öngörme düzeyi incelendiğinde 1. günde 237,50, 2. günde 316,65, 7. günde 316,50, 14. günde 277,10 ve 21. günde 274,10 değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$, $p: 0,009$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p: 0,011$) (Tablo 11).

NICHD (2001) fizyolojik BPD sınıflamasına göre ağır BPD tanısı/ölen hastaları predikte etmede S/F için en iyi duyarlılık ve özgüllüğü gösteren değer 277,10 ve 14. gün olarak bulundu (Tablo 12).



Tablo 11. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde S/F ve ağır BPD/ölüm korelasyonu

Postnatal gün	Hasta sayısı (n)	Ağır BPD'si olan/Ölen hastaların S/F oranı (ortalama $\pm$ SS)	Ağır BPD'si olmayanların S/F oranı (ortalama $\pm$ SS)	Odds oranı (OR)	%95,0 GA	p*
1	65	235,65 $\pm$ 92,46	331,44 $\pm$ 98,28	0,990	0,984-0,996	0,002
2	65	279,53 $\pm$ 103,10	350,26 $\pm$ 89,61	0,992	0,986-0,998	0,011
7	65	260,67 $\pm$ 86,75	356,47 $\pm$ 75,87	0,985	0,977-0,994	0,001
14	63	242,61 $\pm$ 90,07	365,02 $\pm$ 86,45	0,984	0,976-0,993	<0,001
21	60	288,44 $\pm$ 90,63	359,98 $\pm$ 90,72	0,992	0,985-0,998	0,015
28	59	307,11 $\pm$ 85,33	341,75 $\pm$ 89,28	0,996	0,989-1,002	0,195
S/F: SaO ₂ :FiO ₂ oranı, BPD: Bronkopulmoner Displazi, GA: Güven aralığı *Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.						

Tablo 12. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14 ve 21. günde ağır BPD/ölümü predikte eden S/F değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Gün	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95,0 GA)	PPD (%)	NPD (%)	p
1	237,50	77,8	65,0	0,773 (0,651-0,894)	56,5	83,3	<0,001
2	316,65	71,1	60,0	0,703 (0,568-0,839)	48,0	80,0	0,009
7	316,65	73,3	80,0	0,806 (0,692-0,921)	57,1	89,2	<0,001
14	277,10	84,4	83,3	0,846 (0,729-0,963)	68,2	92,7	<0,001
21	274,10	79,5	66,2	0,717 (0,577-0,858)	50,0	83,3	0,011
GA: Güven aralığı, EAA: Eğri altındaki alan; PPD: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer							

Postmenstrüel 36. haftada aldığı oksijenden bağımsız solunum desteği baz alınarak Jensen ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı tanıma göre BPD tanısı alan olgular Tablo 10'da sunulmuştur. Olguların % 44,6'sı orta, % 10,8'inin ağır BPD tanısı aldığı görülmektedir NICHD (2001) fizyolojik BPD sınıflamasına göre ağır BPD olgularının belirgin oranda azaldığı görülmüştür (% 21,5 (n:14) vs % 10,8 (n:7)) (Tablo 13).

Tablo 13. Jensen ve ark BPD tanımına göre olguların değerlendirilmesi

BPD evresi	n (%)
BPD yok	25 (38,5)
Evre 1	4 (6,2)
Evre 2	29 (44,6)
Evre 3	7 (10,8)

Oksijenden bağımsız solunum desteğine göre yapılan BPD tanımlamasına göre ağır BPD tanısı alan olgular ve ağır BPD'si olmayan olguların klinik ve demografik özelliklerini karşılaştırdığımızda en belirgin fark gebelik haftası olup, ağır BPD'si olan olguların gebelik haftası $25,16 \pm 1,75$ olup istatistiksel belirgin farklılık saptandı (p: 0,011). Ağır BPD'si olan olguların invaziv, noninvaziv mekanik ventilasyon süresinin daha uzun olduğu, Evre 2 ve üzeri NEK, PDA kapatma tedavisi, geç postnatal steroid alma oranı istatistiksel olarak belirgin farklı bulundu (p:0,003, p: 0,001, p:0,016, p: 0,046, p:0,037) (Tablo 14).

Tablo 14. Klinik ve demografik özellikler (Jensen ve ark BPD sınıflaması)

	Ağır BPD 'si olmayanlar (n=52)	Ağır BPD'si olanlar veya ölenler (n=13)	p
Gebelik yaşı (hafta)	26,72 ± 1,96	25,16 ± 1,75	0,011 ^a
Doğum ağırlığı (gr)	881,92 ± 277,12	747,31 ± 244,66	0,082 ^a
Cinsiyet (E)	24 (46,2)	7 (53,8)	0,852 ^b
SGA n (%)	11 (21,2)	3 (23,1)	0,999 ^c
Apgar 5.dk	6,00 ± 1,43	5,31 ± 1,80	0,269 ^a
Antenatal steroid n (%)	45 (86,5)	8 (61,5)	0,053 ^c
Uzamış membran rüptürü n (%)	5 (9,6)	4 (30,8)	0,070 ^c
Koryoamnionit n (%)	1 (1,9)	2 (15,4)	0,099 ^c
Preeklampsi n (%)	15 (28,8)	2 (15,4)	0,486 ^c
Süpfaktan n (%)	51 (98,1)	13 (100,0)	0,999 ^c
Evre ≥ 2 NEK n (%)	7 (13,5)	6 (46,2)	0,016 ^c
Hemodinamik anlamlı PDA n (%)	32 (61,5)	12 (92,3)	0,046 ^c
ROP (tedavi gereken) n (%)	11 (21,2)	1 (7,7)	0,432 ^c
Evre 2 ve üzeri İVK n (%)	10 (19,2)	3 (23,1)	0,999 ^c
Kültür kanıtlı sepsis n (%)	9 (17,3)	3 (23,1)	0,694 ^c
Erken postnatal steroid (≤7 gün)	4 (7,7)	1 (7,7)	0,999 ^c
Geç postnatal steroid (>7 gün) n (%)	17 (32,7)	9 (69,2)	0,037 ^b
Pulmoner hipertansiyon n (%)	2 (3,8)	1 (7,7)	0,494 ^c
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	22,54 ± 24,40	59,00 ± 47,35	0,003 ^a
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	50,85 ± 28,70	20,85 ± 29,96	0,001 ^a
Ek oksijen destek süresi (gün)	74,63 ± 35,54	74,08 ± 57,92	0,780 ^a
Yatış süresi (gün)	108,13 ± 49,70	91,00 ± 76,39	0,354 ^a
Ölüm, n (%)	0 (0,0)	6 (46,2)	<0,001 ^c
BPD: Bronkopulmoner Displazi, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriozus, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventriküler kanama, SS: Standart sapma ^aMann-Whitney U testi kullanılmıştır. ^bKi-kare testi kullanılmıştır. ^cFisher'in kesin testi kullanılmıştır.			

Oksijenden bağımsız solunum desteğine göre yapılan BPD tanımlamasına göre ağır BPD tanısı alan olgular ROC analizi ile yapılan değerlendirmede ağır BPD/ölümü öngörmede RSS için istatistiksel olarak anlamlı bulunan optimal kesim değerleri; 2. gün için 3,86, 7. gün için 4,67 ve 14. gün için 4,30 bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p: 0,023, p: 0,011, p: 0,002) (Tablo 15).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre RSS düzeyinde 1 birimlik artışın ağır BPD/ölüm görülme riskinde; 2. günde 1,58 kat, 7. günde 1,62 kat ve 14. günde 2,24 kat artış ile birlikte olduğu görülmüştür. (Tablo 15).

Postnatal 14. gün için hesaplanan RSS 2,74 düzeyinin en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 16).

Tablo 15. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde RSS ve ağır BPD/ölüm korelasyonu

Postnatal gün	Hasta sayısı (n)	Ağır BPD'si olan/Ölen hastaların RSS (ortalama $\pm$ SS)	Ağır BPD'si olmayanların RSS değeri (ortalama $\pm$ SS)	Odds oranı (OR)	%95,0 GA	p*
1	65	3,97 $\pm$ 2,25	3,05 $\pm$ 1,96	1,212	0,937-1,583	0,159
2	65	3,86 $\pm$ 2,16	2,45 $\pm$ 1,39	1,587	1,067-2,359	0,023
7	65	4,67 $\pm$ 3,76	2,29 $\pm$ 1,35	1,629	1,120-2,369	0,011
14	61	4,30 $\pm$ 2,19	2,05 $\pm$ 1,18	2,241	1,358-3,697	0,002
21	56	2,90 $\pm$ 2,02	1,96 $\pm$ 1,40	1,414	0,930-2,149	0,105
28	54	3,27 $\pm$ 1,37	2,13 $\pm$ 1,69	1,388	0,935-2,059	0,103
RSS: Respiratory severity score, BPD: Bronkopulmoner Displazi, GA: Güven aralığı *Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.						

Tablo 16. Olguların postnatal 2, 7, 14 ve 28. günde ağır BPD/ölümü predikte eden RSS değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Gün	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95,0 GA)	PPD (%)	NPD (%)	p
1	2,690	61,5	61,5	0,675 (0,524-0,826)	28,6	86,5	0,053
2	2,635	76,9	69,2	0,783 (0,663-0,904)	40,0	92,5	0,002
7	2,395	69,2	65,4	0,781 (0,652-0,910)	33,3	89,5	0,002
14	2,745	81,8	80,0	0,843 (0,725-0,960)	47,4	95,2	<0,001
21	2,545	66,7	72,3	0,617 (0,356-0,878)	31,6	91,9	0,269
28	2,260	75,0	67,4	0,761 (0,615-0,907)	28,6	93,9	0,019
GA: Güven aralığı, EAA: Eğri altındaki alan; PPD: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer							

Oksijenden bağımsız solunum desteğine göre yapılan BPD tanımlamasına göre ROC analizi ile yapılan değerlendirmede ağır BPD/ölümü öngörmeye SOPI için istatistiksel olarak anlamlı bulunan optimal kesim değerleri; 1. gün için 3,96, 7. gün için 4,02, 14. gün için 4,30 ve 21. gün için 2,72 bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p: 0,033, p: 0,004, p: 0,003, p: 0,033) (Tablo 17).

Oksijenden bağımsız solunum desteğine göre yapılan BPD tanımlamasına göre ağır BPD tanısı/ölen hastaları predikte etmede SOPI için en iyi sensitivite ve spesifite eden değeri 14. günde 2,430 olarak bulundu (Tablo 18).

Tablo 17. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde SOPI ve ağır BPD/ölüm korelasyonu

Postnatal gün	Hasta sayısı (n)	Ağır BPD'si olan/Ölen hastaların SOPI değeri (ortalama $\pm$ SS)	Ağır BPD'si olmayanların SOPI değeri (ortalama $\pm$ SS)	Odds oranı (OR)	%95,0 GA	P*
1	65	3,96 $\pm$ 2,21	2,55 $\pm$ 1,70	1,403	1,028-1,916	0,033
2	65	3,38 $\pm$ 2,45	2,23 $\pm$ 1,60	1,318	0,976-1,781	0,072
7	65	4,02 $\pm$ 3,24	1,87 $\pm$ 0,79	2,619	1,365-5,026	0,004
14	61	4,30 $\pm$ 2,66	1,77 $\pm$ 0,89	2,410	1,355-4,286	0,003
21	57	2,72 $\pm$ 1,50	1,68 $\pm$ 1,00	1,937	1,055-3,558	0,033
28	53	2,50 $\pm$ 0,90	1,91 $\pm$ 1,59	1,227	0,814-1,851	0,328
SOPI: Saturation oxygenation pressure index, BPD: Bronkopulmoner Displazi, GA: Güven aralığı *Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.						

Tablo 18. Olguların postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde ağır BPD/ölümü predikte eden SOPI değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Gün	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95,0 GA)	PPD (%)	NPD (%)	p
1	2,715	69,2	76,9	0,757 (0,624-0,890)	42,9	90,9	0,004
2	2,060	69,2	71,2	0,698 (0,529-0,867)	37,5	90,2	0,028
7	1,890	84,6	67,3	0,795 (0,649-0,941)	39,3	94,6	0,001
14	2,430	72,7	88,0	0,860 (0,736-0,984)	57,1	93,6	<0,001
21	1,880	77,8	70,8	0,782 (0,663-0,902)	33,3	94,4	0,008
28	2,140	62,5	73,3	0,736 (0,578-0,894)	29,4	91,7	0,035
GA: Güven aralığı, EAA: Eğri altındaki alan; PPD: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer							

Oksijenden bağımsız solunum desteğine göre yapılan BPD tanımlamasına göre BPD/ölümü öngörmede hesaplanan S/F değerleri 1. günde 237,50, 2. günde 316,65, 7. günde 316,50, 14. günde 277,10 ve 21. günde 257,70 değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p: 0,001, p: 0,030, p: 0,002, p: 0,001, p: 0,018) (Tablo 20).

Oksijenden bağımsız solunum desteğine göre yapılan BPD tanımlamasına göre ağır BPD tanısı/ölen hastaları predikte etmede S/F için en iyi sensitivite ve spesifite eden değeri 14. günde 277,10 olarak bulundu (Tablo 20).

Tablo 19. Postnatal 1, 2, 7, 14, 21 ve 28. günde S/F ve ağır BPD/ölüm korelasyonu

Postnatal gün	Hasta sayısı (n)	Ağır BPD'si olan/Ölen hastaların S/F değeri (ortalama $\pm$ SS)	Ağır BPD'si olmayanların S/F değeri (ortalama $\pm$ SS)	Odds oranı (OR)	%95,0 GA	p*
1	65	220,65 $\pm$ 75,63	322,30 $\pm$ 102,75	0,989	0,982-0,997	0,004
2	65	272,78 $\pm$ 110,76	342,43 $\pm$ 91,49	0,993	0,986-0,999	0,029
7	65	250,12 $\pm$ 99,92	346,21 $\pm$ 77,66	0,987	0,979-0,995	0,002
14	63	224,99 $\pm$ 105,37	352,27 $\pm$ 88,71	0,985	0,976-0,994	0,002
21	60	270,78 $\pm$ 87,55	353,28 $\pm$ 92,07	0,991	0,983-0,999	0,026
28	59	287,29 $\pm$ 95,43	340,11 $\pm$ 86,61	0,993	0,985-1,002	0,126

S/F: SaO₂:FiO₂ oranı, BPD: Bronkopulmoner Displazi, GA: Güven aralığı
 *Tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

Tablo 20. Olguların postnatal 1, 2, 7,14.ve 21. günde ağır BPD/ölümü predikte eden S/F değerlerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Gün	Kesim değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	EAA (%95,0 GA)	PPD (%)	NPD (%)	p
1	237,50	75,0	76,9	0,790 (0,669-0,911)	43,5	92,9	0,001
2	316,65	69,2	69,2	0,696 (0,531-0,861)	36,0	90,0	0,030
7	316,50	65,4	76,9	0,776 (0,630-0,922)	35,7	91,9	0,002
14	277,10	75,0	81,8	0,831 (0,673-0,990)	40,9	95,1	0,001
21	257,70	84,3	55,6	0,749 (0,603-0,896)	38,5	91,5	0,018

GA: Güven aralığı, EAA: Eğri altındaki alan; PPD: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin perinatal ve neonatal alanda gelişmelere rağmen BPD oranlarında değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Bronkopulmoner displazi prematüre bebeklerde görülen en sık ve en önemli morbiditelerden biri olup sıklığı merkezden merkeze önemli oranda değişkenlik göstermektedir (%20-75) (3, 13, 180, 181).

Bronkopulmoner displazi için kullanılan tanımlamalar da yıllar içinde değişmiştir. Northway ve ark tarafından 1967 yılında BPD'nin ilk tanımlaması yapılmıştır ve bu tanımlama 1979 yılında Tooley tarafından geliştirilmiştir (182). Son olarak güncel kullanılan tanımlama 2001 yılında NICHD (National Institute of Child Health and Human Development)'nin organizatörlüğünde Jobe ve Bancalary tarafından yapılmıştır (9). Ancak bu tanımlamanın postmenstrüel 36. haftada oksijen kullanımı baz alınarak yapılması, oksijen saturasyonunu etkileyen ventilasyon modu, hava yolu obstrüksiyonunun varlığı veya kullandığı ilaçlar gibi faktörlerin dikkate alınmaması bu tanımlamanın eksik yönleri olarak değerlendirilmiş ve yeni tanımlamalara gereksinimini doğurmuştur. Bu açıdan yıllar içinde BPD'yi önleme ve tedavi etmede kullanılan ilaçlar ve solunum desteği için kullanılan teknolojik gelişmeler nedeniyle tanımlamada yenilikler olması gerektiği düşünülmüş ve yeni tanımlamalar yapılmıştır (5, 10).

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü Protokolü (NICHD) tarafından 2018 yılında solunum desteği ve oksijen konsantrasyonuna dayalı yeni bir tanımlama yapılmıştır ve bu tanımlamada postnatal 14 gün ve postmenstrüel 36. haftada persiste eden parankimal akciğer hastalığı ve solunum yetersizliğinden ölen bebekler için yeni bir kategori “evre 3A” olarak tanımlanmıştır(10). Jensen ve ark. 2019 yılında postmenstrüel 36. haftada kullandığı oksijen konsantrasyonunu dikkate almayarak, aldığı solunum desteğine göre sınıflama yapmışlardır(5). Ancak bu son yapılan iki tanımlamanın geçerliliğinin çalışılmasına gereksinim vardır.

Bu çalışmada hem 2001 hem de 2019 yılında yapılan iki tanımlamaya göre BPD oranlarımızı değerlendirdik. 2001 NICHD BPD tanımına göre < 30 gebelik haftasının altında BPD oranımız %81,5 bulunurken, 2019 Jensen ve ark BPD tanımına göre BPD oranımız % 61,5 olarak bulundu. Bu farklılık Jensen ve ark tanımının oksijenden bağımsız sadece solunum desteğine göre derecelendirme yapılmasından kaynaklanmaktadır.

Singapur'da yapılan bir çalışmada 28 haftanın altındaki bebeklerde ağır BPD/ölüm oranı % 71 olarak bulunmuştur (17).

Kanada, Kore, ABD, İsviçre, Çin, Tayvan ve Hindistan gibi ülkelerin verilerde BPD sıklığı % 11-50 arasında değişmektedir(183, 184).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2001 BPD tanımına göre BPD oranı 30 haftanın altında % 48 oranında, ağır BPD oranı % 7,5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD oranımız % 21,5 , Jensen ve ark BPD tanımına göre ağır BPD oranımız % 10,8 oranında saptanmıştır.

BPD'yi önlemeye yönelik tedavilerin geliştirme amacıyla risk faktörlerini belirlemeye yönelik bir çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak BPD'yi öngördüren faktörler ve kesin patogeneze hala belirsizdir (2).

BPD gelişimi için en fazla risk, akciğer gelişiminin geç kanaliküler veya sakküler fazı olan 30 haftanın altındaki bebeklerdir (10). Jung ve ark nın yaptığı çalışmada 28 haftanın altında ağır BPD veya ölüm oranı % 47,8 olarak bulunmuştur (2). Çalışmamızda ise NICHD (2001) tanımına göre ağır BPD/ölüm oranımız % 30,7, Jensen ve ark'nın tanımına göre % 20,0 olarak saptanmıştır.

Güncel BPD tanımı oksijen tedavi süresine dayalı olup, güncel yenidoğan solunum tedavisinde kullanılan destekleri yansıtmamaktadır. Jensen ve ark yaptığı çalışmada 32 haftanın altındaki bebeklerin % 26'sının öldüğü veya ağır solunum morbiditelerinin geliştiği gösterilmiştir(5). Bu çalışmada 27 haftanın altındaki bebeklerin BPD için en yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir(5).

22-24 gebelik haftasında doğan bebeklerin yaklaşık % 80'i BPD tanısı almakta, ancak 28 gebelik haftasındaki bebeklerin sadece % 20'sinin BPD olduğu gösterilmiştir(16).

Singapur'da yapılan bir çalışmada 25 haftanın altında ve 750 gramın altındaki bebeklerde ağır BPD/ölüm oranının daha sık olduğu gösterilmiştir (17).

Çalışmamızda NICHD tanımına göre ağır BPD/ölüm $25,51 \pm 2,08$ gebelik haftasında ve $763,00 \pm 296,03$ gr, Jensen ve ark'nın tanımına göre $25,16 \pm 1,75$ hafta ve $747,31 \pm 244,66$ gr ağırlığındaki bebeklerde bulunmuştur (p: 0,020, p: 0,059; p: 0,011, p:0,082).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve SGA, BPD için risk faktörü oluşturmaktadır. Klinger ve ark SGA doğan <1500 gr bebeklerde 2,65 kat daha fazla BPD geliştiğini bildirilmişlerdir (185). Bose ve ark da aşırı düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde fetal büyüme kısıtlılığı ile BPD arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (18). Çalışmamızda hem NICHD hem de Jensen ve ark yaptığı BPD tanımına göre SGA/IUGR bebeklerde istatistiksel farklı ağır BPD/ölüm anlamlı fazla görülmemiştir.

Antenatal kortikosteroidler akciğer ve diğer organ maturasyonunu artırmakta ve günümüzde preterm doğum tehdidi olan gebelere profilaktik olarak verilmektedir (186).

Antenatal kortikosteroidler, RDS, İVK ve ölüm oranını azaltmasına rağmen BPD’de bir düzelme sağlayamamıştır (185). Son Cochrane derlemesinde antenatal kortikosteroid kullanımının solunumsal destek gereksinimini, mekanik ventilasyon gereksinimini ve oksijen destek gereksinimini azalttığı gösterilmiştir(186). Çalışmamızda NICHD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubundaki olgular antenatal steroid % 65 oranında almış olup, ağır BPD’si olmayanlara göre anlamlı az aldığı saptanmıştır (p:0,036). Jensen ve ark tanımına göre ise bu grubun sınırdan anlamlı düzeyde antenatal steroidi az aldığı saptanmıştır (p:0,053). Çalışma grubumuzda antenatal steroid kullanımının ağır BPD ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir.

Koryoamnionitin BPD riskini artırıp artırmadığı tartışmalı olup 13583 bebeği içeren bir metaanalizde histolojik koryoamnionit ile BPD arasında beraberlik olduğu gösterilmiştir (44) . Aşırı düşük gebelik haftasında doğan bebeklerde yapılan bir çalışmada, 1119 preterm doğumun % 51’inin plasental kültüründe histolojik koryoamnionit saptanmış, ancak BPD ile beraberlik gösterilememiştir (187). Yapılan başka bir çalışmada da yine plasentada hücrel inflamasyon ile BPD arasında ilişki gösterilememiştir(188). Çalışmamızda koryoamnionit ağır BPD’si olan iki olguda saptanmış olup ağır BPD/ölüm ile ilişkisi saptanmamıştır (p:0,222).

Mekanik ventilasyon ve oksijen desteği prematüre ve kritik ağır hasta yenidoğanlarda hayat kurtarıcı bir tedavidir. Yapılan çalışmalarda mekanik ventilasyonun barotravma ve volutravmaya neden olarak BPD’ye neden olan akciğerde patolojik yapısal ve inflamatuvar değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (25, 189). Oksijen tedavisinin de akciğer ve diğer organ gelişiminde olumsuz etkilere yol açan oksijen toksisitesine yol

açtığı gösterilmiştir. Vento ve ark doğum odasında canlandırmayı % 30 oksijen ile % 90 oksijen düzeyinde yapmayı BPD oranlarında değişiklik yapıp yapmadığını değerlendirmiş ve % 30 oksijen düzeyinde daha düşük BPD oranı saptamışlardır (% 15,4 vs % 31,7) (190). Kapadia ve ark yaptığı çalışmada oda havasında canlandırma yapılan 23-34 gebelik haftasındaki bebeklerde BPD oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (191).

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hedef oksijen saturasyonu % 85-89 ile % 91-95 karşılaştırıldığı geniş randomize kontrollü çalışmalarda BPD tanısı veya ağır BPD oranlarında fark gösterilememiştir (70, 192).

Erken noninvaziv ventilasyon kullanımının BPD'yi önleyip önlemediği araştırıldığında doğumda entübe edilenlerle nazal CPAP kullananlar kıyaslandığında doğumda entübe edilenlerde daha fazla BPD saptandığı gösterilmiştir (193).

Yapılan diğer çalışmalarda da doğum odasında erken CPAP kullanımının BPD ve ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiştir (194).

Çalışmamıza doğumda entübe edilen olgular alınmıştır. Olguların invaziv mekanik ventilasyon süresinin BPD'nin her iki tanımına göre ağır BPD tanısı alanlarda ağır BPD olmayanlara göre daha uzun olduğu saptanmıştır (NICHD tanımı: $20,89 \pm 4,39$ gün vs $49,95 \pm 45,52$ gün, $p: 0,007$; Jensen ve ark tanımı: $22,54 \pm 24,40$ gün vs $59,00 \pm 47,35$ gün, $p: 0,003$).

Epidemiyolojik çalışmalar PDA ile BPD arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ancak PDA'nın hem medikal hem de cerrahi tedavi edilmesinin BPD gelişimini önlemediği de gösterilmiştir(195).

Kim ve ark'nın yaptığı bir çalışmada 25-28 gebelik haftasındaki prematüre bebeklerde PDA tedavisi ve geç başlangıçlı sepsisin orta/ağır BPD gelişenlerde önemli derecede risk faktörü oluşturduğunu gösterilirken, NEK risk faktörü olarak saptanmamıştır (196).

Çalışmamızda hem NICHD sınıflamasına hem de Jensen ve ark'nın sınıflamasına göre ağır BPD/ölen olgularda hemodinamik anlamlı PDA oranı ağır BPD'si olmayan hastalara göre oransal olarak daha fazla bulunmuştur (NICHD sınıflamasında % 80'e karşı %62; Jensen ve ark sınıflamasında %92'a karşı %62).

Çalışmamızda ağır BPD/ölen hasta grubunda ağır BPD'si olmayan gruba göre cerrahi olarak NEK operasyonu geçirme oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,016$).

Singapur'da yapılan bir çalışmada kültür pozitif sepsis geçirmiş olmak, medikal ve veya cerrahi PDA tedavisi ağır BPD/ölüm için önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir (17).

Çalışmamızda ise kültür kanıtlı sepsis gelişmiş olanlarda ise ağır BPD gelişen grupta gelişmeye göre farklılık saptanmamıştır.

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asfiksi, SGA, pulmoner kanama, RDS, pulmoner hipertansiyon, PDA, kafein kullanımı, glukokortikoid kullanımı, invaziv solunum desteği alması, parenteral beslenme süresinin uzunluğu önemli risk faktörü olarak bulunmuştur (197).

Çalışmamızda ağır BPD/ölüm olgularında risk faktörü olarak düşük gebelik haftası, antenatal steroid olmayışı, cerrahi NEK, hemodinamik anlamlı PDA, invaziv mekanik ventilasyon süresinin uzunluğu risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Derneği BPD'yi önlemek amacıyla sistemik kortikosteroid kullanımını kısıtlamak ile beraber önermektedir (198, 199). Çok küçük prematüre bebeklerde postnatal 2-4. haftalarda invaziv mekanik ventilasyondan ayrılmadığı ve/veya oksijen desteği $> \% 50$ olduğu durumda sistemik kortikosteroid önerilmektedir (198, 200, 201). Bu durum yüksek oranda BPD geliştiğini gösteren bir klinik olduğu düşünülmektedir.

Sistemik steroidin erken kullanımı (postnatal ilk 7-10 gün) ile ilgili yapılan 26 çalışmayı içeren meta analizde PMA 36. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında BPD sıklığını azalttığı gösterilmiştir (% 25 vs % 31). Ancak sadece deksametazon çalışmasının BPD oranlarını düşürmede etkili olduğu, hidrokortizon çalışmalarında bu etkinin gözlenmediği bildirilmiştir. Ancak erken başlanan kortikosteroid tedavisinin nörogelişimi olumsuz etkilediği gösterilmiş ve bu etkinin erken deksametazon tedavisi verilen grupta olduğu raporlanmıştır (202).

Geç kortikosteroid kullanımı (postnatal ilk 7-10 günden sonra) mortalite üzerine etkisi gösterilmemiş olup PMA 36. haftada BPD sıklığını azalttığı bildirilmiştir (203). Geç kortikosteroid kullanımının nörogelişimsel olumsuz bir etkiye neden olmadığı saptanmıştır (203).

Çalışmamızda NICHD BPD tanımına göre ağır BPD'si olan veya olmayan her iki grupta erken ve geç postnatal steroid kullanımında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Jensen ve ark yaptığı tanımlamaya göre ağır BPD'si olan grupta geç postnatal steroid kullanımı daha fazla bulunmuştur.

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler önemli düzeyde mortalite ve morbiditeye sahiptirler ve bunların başlıcalarını BPD, İVK, NEK ve ROP oluşturmaktadır (13). Prematürel morbiditelerinin patofizyolojisinde inflamasyon vardır ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı komplikasyonlara neden olan inflamatuvar kaskada neden olmaktadır. Bu bağlamda prematüre bebeklerde uygulanan invaziv mekanik ventilasyon erken akciğer hasarını geliştirmekte ve uzun dönemde de bronkopulmoner displaziye neden olmaktadır (204). İnvaziv mekanik ventilasyonda uygulanan ortalama hava yolu basıncı (MAP-mean airway pressure) alveolar ventilasyon ve oksijenizasyonu belirlerken ventilatör ilişkili akciğer hasarı ve barotravma ile de ilişkilendirilmiştir (178, 205).

Mekanik ventilasyonda izlenen ve solunum yetmezliği olan hastaların izleminde bazı klinik araçlar ve hesaplamalar kullanılmaktadır. Bunlardan başlıcaları oksijenizasyon indeksi (OI), alveolar arteriyel oksijenasyon farkı (AaDO₂), PaO₂/FiO₂ (P/F) oranıdır. Ancak bu klinik izleme araçları arteriyel kan gazı alımını gerektirmekte olup bu nedenle invaziv ve uygulaması zordur. Bu amaçla solunumsal hastalığın derecesini belirlemeye yönelik arteriyel kateter yerleşimini ve arteriyel kan gazı alımını gerektirmeyen bazı klinik araçlar geliştirilmiştir. Bu klinik araçlar respiratory severity score (RSS), SPO₂ / FiO₂ (S/F) oranı, oksijen saturasyon indeksi (OSİ) olarak bilinmektedir ve bu klinik araçların OI, AaDO₂ ve P/F oranı yerine kullanılabileceğine dair validasyon çalışmaları yapılmıştır (8, 117).

Respiratuar severity score (RSS) solunum yetmezliğinin ağırlığını monitörize etmede oksijenizasyon indeksi (OI) yerine kullanılabileceğine dair çalışmalar yapılmış ve kullanılabileceği bildirilmiştir (205, 206). Oksijenizasyon indeksi hesaplanabilmesi için

invaziv bir işlem olan arteriyel kateter yerleştirilmesi gerekir ve bu da sepsis gelişimine neden olabilen bir durumdur. Solunum yetmezliğinin ağırlığını belirlemede kullanılan bir diğer araç P/F oranı olup bu ölçüm için de PaO₂ ölçümü gerekmektedir ve bu da sık kan gazı alınmasını gerektirmektedir. Bu nedenle RSS hasta başı, non-invaziv ve kolay bir değerlendirme aracı olup, yaşamın ilk üç gününde ROP, İVK, BPD gibi morbiditeleri ve ölümü de predikte ettiğine dair çalışmalarda gösterilmiştir (103).

Ahn ve arkadaşları çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde yaşamın 14, 21 ve 28. günlerinde BPD ve ölümü predikte ettiği gösterilmiştir (207).

Jung ve arkadaşları 28 hafta altında doğmuş 205 hastayı retrospektif olarak postnatal 2., 7., 14., 21. ve 28. günlerde Respiratory Severity Score (RSS) değerlerini hesaplamışlar ve ölen veya ağır BPD geliştiren bebeklerin, ağır BPD olmadan hayatta kalanlara göre yüksek RSS skorlarının olduğunu, postnatal 14, 21 ve 28. günlerdeki RSS değerlerinin ölüm veya şiddetli BPD ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada postnatal 14. gün RSS değerinin 3, postnatal 21. gün 3,6, postnatal 28. günde de 3,24 olarak bulmuşlardır. Çalışmada BPD tanımı olarak NICHD (2001) BPD tanımı kullanılmıştır (2).

Çalışmamızda NICHD (2001) BPD tanımına göre postnatal 1., 2., 7. ve 14. günlerde RSS değerlerindeki artış ile ağır BPD/ölüm görülme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

NICHD (2001) sınıflamasına göre ağır BPD/ölümü öngörmede RSS için istatistiksel olarak anlamlı bulunan optimal kesim değerleri; 1. gün için 4,05, 2. gün için 3,54, 7. gün için 4,24 ve 14. gün için 3,63 bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p:0,044$, $p:0,024$, $p:0,004$, $p:0,003$). RSS değerinin postnatal 14. gün için bulunun 2,7 değerinin en yüksek duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Jensen ve ark'nın 2019 yılında yaptığı BPD tanımlamasına göre ise postnatal 2., 7. ve 14. günde ağır BPD/ölen hastaların ağır BPD'si olmayanlara göre RSS değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p: 0,023$, $p:0,011$, $p:0,02$). Ağır BPD/ölen hastaların RSS değerleri postnatal 2. günde 3,86, postnatal 7. günde 4,67, postnatal 14.günde 4,30 bulunmuş olup,

yine postnatal 14. günde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek değerinin 2,7 olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Çalışmamızda iki farklı BPD tanımlamasına göre ağır BPD/ölümü predikte eden RSS'nin postnatal 14. gündeki değerinin duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olduğu ve Her iki tanımda da RSS değerinin benzer olduğu gözlenmiştir.

Oksijenizasyon indeksi, P/F oranı ve AaDO₂ farkı solunum yetmezliğinin derecesini belirlemede kullanılmaktadır. Ancak bu ölçümlerin her ikisi için de invaziv bir işlem olan arteriyel kan gazı izlemi gerektirmektedir. Bu amaçla yine oksijen saturasyon indeksi (OSİ) ve Saturasyon oksijenizasyon basınç indeksi (SOPİ) non-invaziv olarak solunum yetmezliğinin ağırlığını belirlemede erişkin ve pediatrik hastalarda kullanılmaktadır(117). Saturasyon oksijenizasyon basınç indeksi, OSİ ile aynı hesaplayıcı formül kullanılmakta olup noninvaziv mekanik ventilasyon alan hastalarda MAP yerine PEEP yerleştirilerek hesaplanmaktadır. Pediatrik hastalarda Oİ ve AaDO₂ yerine OSİ kullanılması amaçla validasyon çalışmaları kritik pediatrik hastalarda yapılmıştır (8, 117). Thandaveswhara ve ark yaptığı çalışmada non-invaziv mekanik ventilasyonda izlenen hastalarda SOPİ 1,52-1,88 arası değer solunum yetmezliğini belirlemede önemli olduğunu belirtmişlerdir(117). Başka bir çalışmada da SOPİ değerinin <2 hafif, 2-3,7 orta, >3,7 ağır akciğer hastalığını gösterdiği bulunmuştur (sopi2). SOPİ'nin değerlendirildiği başka bir çalışmada da $OSİ \leq 3$ Oİ 5'e, 3,1-6,5 Oİ 5-10'a, >6,5 Oİ 15'e denk geldiğini göstermişlerdir (116). Rawat ve ark hipoksik solunum yetmezliği ve persistan pulmoner hipertansiyonu olan yenidoğanlarda $Oİ \geq 10$ $OSİ \geq 5$ 'e, $Oİ \geq 15$ $OSİ \geq 7,5$ 'e, $Oİ \geq 20$ $OSİ \geq 10$ 'a, $Oİ \geq 25$ $OSİ \geq 12,5$ 'e denk geldiğini göstermişlerdir (115).

Çalışmamızda Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm değerleri ağır BPD olmayanlara göre postnatal 1., 7., 14. ve 21. günde sırasıyla ortalama SOPİ değerleri 3,96, 4,02, 4,30 ve 2,72 değerleri ile istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Postnatal 14. günde 2,43 değeri ile sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek bulunmuştur. Bu değerlerde SOPİ 2-3,7 değerleri arasına geldiği ve orta akciğer hastalığını göstermektedir.

NICHD (2001) BPD tanımına göre SOPİ ağır BPD/ölümü predikte eden değerleri ağır BPD olmayanlara göre postnatal 1., 7., 14. ve 21. günlerde anlamlı daha yüksek bulunmuş olup sırasıyla 3,74, 3,38, 3,40 ve 2,38 olarak saptanmıştır. Postnatal 14. günde 2,140 değeri ile sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek bulunmuştur.

Jensen ve ark'nn BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm olgularının SOPI değerleri postnatal 1.,2.,7,14.,21. ve 28. günlerde ağır BPD'si olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuş olup, NICHD BPD tanımına göre daha yüksek değerler saptanmıştır. Postnatal 7. günde 4,02 değeri ile sensitivitesi daha yüksek, postnatal 14. günde 4,3 değeri ile spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. Ağır akciğer hastalığının göstergesi OSİ > 3,7 postnatal 1.,7. ve 14. günde olduğu saptanmıştır.

Pediatric yoğun bakım hastalarında akut akciğer hasarı ve ARDS tanısında invaziv ölçüm olan P/F oranı yerine non-invaziv ölçüm olan S/F oranı kullanılabileceği bildirilmiştir (208, 209).Amerikan Avrupa konsensus konferansı'nda $P/F \leq 300$ akut akciğer hasarını, $P/F \leq 200$ ARDS'nin kriterlerinden biri olarak belirlemiştir (210).Rice ve ark akut akciğer hasarı ve ARDS için P/F'ye karşılık gelen S/F değerlerini çalışmışlar ve P/F 200'e denk gelen S/F'nin 235, P/F 300'e denk gelen S/F'nin 315 olarak belirlemişlerdir(112).Yine aynı çalışmada S/F 315 hafif, 235 orta, 144 ağır akciğer hastalığını gösterdiğini saptamışlardır(112). Nobile ve ark PMA 36. haftada BPD'si olan hastalarda anlamlı farklı bulmuşlardır ve BPD'si olan hastalarda S/F 371 (316-419) bulurken, BPD'si olmayanlarda 467 (422-468) bulmuşlardır (105).

Çalışmamızda NICHD (2001) BPD tanımına göre S/F'nin ağır BPD/ölüm olgularında ağır BPD olmayanlara göre postnatal 1., 2., 7., 14. ve 21. günlerde anlamlı düşük bulunmuş olup sırasıyla 235, 279, 260, 242 ve 288 bulunmuştur. S/F değerinin ağır BPD/ölüm'ü predikte etme postnatal postnatal 14. günde 277 değeri sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bulunmuştur. Jensen ve arkadaşlarının BPD tanımına göre ağır BPD/ölen olguların ağır BPD olmayanlara göre yine postnatal 1., 2.,7.,14. ve 21. günde anlamlı düşük bulunmuş olup sırasıyla 220, 272, 250, 224 ve 288 saptanmıştır. Bu tanımda da S/F değerinin ağır BPD/ölüm'ü predikte etme postnatal postnatal 14. günde 277 değeri sensitivitesi ve spesifitesi yüksek bulunmuştur.

BPD'nin her iki tanımına göre S/F değerleri yapılan çalışmalara dayanarak orta düzeyde akciğer hasarına işaret ettiği düşünülmektedir. Nobile ve ark'nın yaptığı çalışmada BPD'li hastalara kıyasla olgularımızda daha düşük S/F bulunmuş olup, orta-ağır akciğer hastalığı olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, NICHD BPD tanımı ile 20 olgumuza, jensen ve ark tanımı ile 13 olgumuza ağır BPD/ölüm tanısı konulmuştur. Ağır BPD/ölüm'ü predikte eden non-invaziv değerlendirme araçları olan RSS, SOPİ ve S/F değerlerine bakıldığında, RSS'nin her iki tanıda da postnatal 14. günde en yüksek özgüllük ve duyarlılıkla predikte ettiği gösterilmiştir (NICHD tanımı için RSS 3,6, Jensen ve ark tanımı için RSS 4,3).

Ağır BPD/ölümü predikte eden SOPİ değerlerinin her iki tanıda da özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek postnatal 14. günde bulunmuştur. Jensen ve ark tanımında SOPİ değerlerinin NICHD (2001) tanımına göre daha yüksek bulunmuştur.

S/F oranının ağır BPD/ölüm oranını predikte etmede hem NICHD tanımına göre hem de Jensen ve ark'nın tanımına göre ise postnatal 14. günde duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olduğu gösterilmiştir.

Non-invaziv ve kullanımı kolay olan RSS, S/F ve SOPİ klinik değerlendirme araçlarının ağır BPD/ölümü predikte eden postnatal gün ve değerini belirlemek için örneklem sayısı büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. NICHD (2001) BPD tanımına göre olgularımızda BPD oranı % 81,5, ağır BPD/ölüm oranı % 30,7 olarak bulundu.
2. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre olgularımızda BPD oranı % 61,5 , ağır BPD/ölüm oranı % 20,0 olarak bulundu.
3. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm olgularının gebelik haftası $25,51 \pm 2,08$, doğum ağırlığı $763,00 \pm 296,03$ gr olarak saptandı (p: 0,020, p: 0,05).
4. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubunda antenatal steroid alma oranı almayanlara göre istatistiksel anlamlı az bulundu (%88 vs % 65, p:0,036).
5. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubunda evre 2 ve üzeri NEK geçirmiş olmak istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu (%11 vs % 40, p: 0,016).
6. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubunda invaziv mekanik ventilasyon süresi daha uzun bulundu ($20,89 \pm 21,34$ gün vs $49,95 \pm 45,52$ gün, p: 0,007).
7. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü ön gördürücü RSS değerleri 1. gün 4,05, 2. gün 3,54, 7. gün 4,24 ve 14. gün 3,63 istatistiksel farklı bulundu (p: 0,005, p:0,001, p:0,001 ve p<0,001).
8. NICHD (2001) BPD tanımına göre 14. gün RSS 2,70 değerinin en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.
9. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngördürücü SÖPİ değerleri 1. gün 3,74, 7. gün 3,38, 14. gün 3,4 ve 21. gün 2,38 saptanmış olup istatistiksel farklı bulundu (p:0,023, p:0,007, p:0,08, p:0,049).
10. NICHD (2001) BPD tanımına göre SÖPİ için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe 14. gün ve 2,14 olarak saptanmıştır.
11. NICHD (2001) BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngördürücü S/F değeri postnatal 1., 2., 7., 14. ve 21. gün bulunmuş olup değeri sırasıyla 235, 279, 260 242 ve 288 bulunmuştur (p:0,002, p:0,011, p:0,01, p<0,001, p:0,015).
12. NICHD (2001) BPD tanımına göre S/F için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe 14. gün ve 277 olarak saptanmıştır.

13. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm olgularının gebelik haftası $25,16 \pm 1,75$, doğum ağırlığı $747,31 \pm 244,666$ gr olarak saptandı (p: 0,011, p: 0,082).
14. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubunda antenatal steroid alma oranı almayanlara göre istatistiksel anlamlı az bulundu (%86,5 vs % 61, p:0,05).
15. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubunda evre 2 ve üzeri NEK geçirmiş olmak ve hemodinamik anlamlı PDA istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu (%13 vs % 46, p: 0,016; %61 vs % 92, p:0,046).
16. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre geç postnatal steroid alımı istatistiksel fazla bulundu (% 32 vs % 69, p: 0,037).
17. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölüm grubunda invaziv mekanik ventilasyon süresi daha uzun bulundu ($22,54 \pm 24,40$ gün vs $59,00 \pm 47,35$ gün, p: 0,003).
18. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngördürücü RSS değerleri 2. gün 3,86, 7. gün 4,67 ve 14. gün 4,30 olup istatistiksel farklı bulundu (p: 0,023, p:0,011, p:0,002).
19. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre 14. gün RSS 2,74 değerinin en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır.
20. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngördürücü SÖİ değerleri 1. gün 3,96, 7. gün 4,02, 14. gün 4,3 ve 21. gün 2,72 saptanmış olup istatistiksel farklı bulundu (p:0,033, p:0,004, p:0,003, p:0,033).
21. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre SÖİ için en yüksek duyarlılık ve özgüllük 14. gün ve 2,43 değeri ile saptanmıştır.
22. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre ağır BPD/ölümü öngördürücü S/F değeri postnatal, 1., 2., 7., 14. ve 21. gün bulunmuş olup değeri sırasıyla 220, 272, 250 224 ve 270 bulunmuştur (p:0,004, p:0,029, p:0,002, p: 0,002, p:0,026).
23. Jensen ve ark'nın BPD tanımına göre S/F için en yüksek duyarlılıkve özgüllüğe 14. gün ve 277 olarak saptanmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Arsan S, Korkmaz A, Oguz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S138-S50.
2. Jung YH, Jang J, Kim HS, Shin SH, Choi CW, Kim EK, et al. Respiratory severity score as a predictive factor for severe bronchopulmonary dysplasia or death in extremely preterm infants. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):121.
3. 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.
4. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1822-30.
5. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(6):751-9.
6. Krishnegowda S DS, Thandaveshwar D. Comprehensive, noninvasive saturation, oxygen, and pressure index: Does it reflect the severity of acute respiratory illness in neonates on continuous positive airway pressure? A prospective study. *Journal of Clinical Neonatology.* 2017;6:245-9.
7. Lovering AT, Romer LM, Haverkamp HC, Pegelow DF, Hokanson JS, Eldridge MW. Intrapulmonary shunting and pulmonary gas exchange during normoxic and hypoxic exercise in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(5):1418-25.
8. Doreswamy SM, Chakkarapani AA, Murthy P. Saturation oxygen pressure index for assessment of pulmonary disease in neonates on non-invasive ventilation. *Indian Pediatr.* 2015;52(1):74-5.
9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
10. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* 2018;197:300-8.
11. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946-55.
12. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129(4):607-13.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
14. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;123(4):1124-31.
15. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78.
16. 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.

17. Geetha O, Rajadurai VS, Anand AJ, Dela Puerta R, Huey Quek B, Khoo PC, et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants ≤ 28 weeks. *J Perinatol*. 2021;41(8):1943-50.
18. 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.
19. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, Hascoet JM, Truffert P, Tran D, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152163.
20. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010;157(5):733-9 e1.
21. 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.
22. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr*. 1989;115(1):115-20.
23. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(5):2364-8.
24. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *J Appl Physiol* (1985). 1990;69(2):577-83.
25. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res*. 1997;42(3):348-55.
26. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1715-22.
27. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbica before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(6):617-22.
28. 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.
29. Wai KC, Kohn MA, Ballard RA, Truog WE, Black DM, Asselin JM, et al. Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns. *J Pediatr*. 2016;177:97-102 e2.
30. Alvira CM, Morty RE. Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*. 2017;190:27-37.
31. Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr*. 1987;110(1):9-14.
32. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, Varga IS, Kovacs A, Kovacs L, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;103(2):136-9.
33. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5):1314-9.

34. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(3):F162-7.
35. Viscardi RM, Hasday JD. Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Pt 2):84R-90R.
36. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):697-702.
37. Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, Eddington ND, Abebe E, Terrin ML, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2127-33.
38. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(3):F285-F91.
39. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, Davis NL, Dulkerian SJ, Waites KB, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(6):615-22.
40. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics.* 1996;97(2):210-5.
41. Moss TJ, Nitsos I, Kramer BW, Ikegami M, Newnham JP, Jobe AH. Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):1059-65.
42. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK, Canadian Neonatal N. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):372 e1-6.
43. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):825-30.
44. 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.
45. Lacaze-Masmonteil T. That chorioamnionitis is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia--the case against. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):53-5.
46. Villamor-Martinez E, Alvarez-Fuente M, Ghazi AMT, Degraeuwe P, Zimmermann LJI, Kramer BW, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1914611.
47. Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics.* 2011;128(1):111-26.
48. Davies PL, Spiller OB, Beeton ML, Maxwell NC, Remold-O'Donnell E, Kotecha S. Relationship of proteinases and proteinase inhibitors with microbial presence in chronic lung disease of prematurity. *Thorax.* 2010;65(3):246-51.
49. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr.* 2017;187:119-26 e1.

50. Jensen EA, Dysart KC, Gantz MG, Carper B, Higgins RD, Keszler M, et al. Association between Use of Prophylactic Indomethacin and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*. 2017;186:34-40 e2.
51. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH, et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res*. 2004;56(6):918-26.
52. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):978-85.
53. Ballard HO, Anstead MI, Shook LA. Azithromycin in the extremely low birth weight infant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *Respir Res*. 2007;8(1):41.
54. Ballard HO, Shook LA, Bernard P, Anstead MI, Kuhn R, Whitehead V, et al. Use of azithromycin for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(2):111-8.
55. Mandell E, Seedorf G, Gien J, Abman SH. Vitamin D treatment improves survival and infant lung structure after intra-amniotic endotoxin exposure in rats: potential role for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(5):L420-8.
56. Nold MF, Mangan NE, Rudloff I, Cho SX, Shariatian N, Samarasinghe TD, et al. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(35):14384-9.
57. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD001146.
58. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD001145.
59. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics*. 2009;123(1):367-77.
60. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, Moya FR, Hochhauser L, Romo S, et al. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2007;119(2):265-72.
61. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1310-8.
62. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(7):968-75.
63. Baud O, Maury L, Lebaill 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.
64. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA*. 2017;317(13):1329-37.
65. Fischer HS, Buhrer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1351-60.

66. Biniwale M, Wertheimer F. Decrease in delivery room intubation rates after use of nasal intermittent positive pressure ventilation in the delivery room for resuscitation of very low birth weight infants. *Resuscitation*. 2017;116:33-8.
67. Kugelman A, Feferkorn I, Riskin A, Chistyakov I, Kaufman B, Bader D. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome: a randomized, controlled, prospective study. *J Pediatr*. 2007;150(5):521-6, 6 e1.
68. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2011;100(3):219-27.
69. Bhandari V, Finer NN, Ehrenkranz RA, Saha S, Das A, Walsh MC, et al. Synchronized nasal intermittent positive-pressure ventilation and neonatal outcomes. *Pediatrics*. 2009;124(2):517-26.
70. Network SSGotEKSNNR, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362(21):1959-69.
71. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959-67.
72. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105(1):55-63.
73. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-61.
74. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2013;33(7):553-7.
75. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(8):982-90.
76. Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med*. 1996;28(4):275-82.
77. Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. Radiological rickets in extremely low birthweight infants. *Pediatr Radiol*. 1987;17(1):56-8.
78. Van Meurs KP, Wright LL, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Ball MB, Poole WK, et al. Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;353(1):13-22.
79. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics*. 2011;127(2):363-9.
80. Hibbs AM, Walsh MC, Martin RJ, Truog WE, Lorch SA, Alessandrini E, et al. One-year respiratory outcomes of preterm infants enrolled in the Nitric Oxide (to prevent) Chronic Lung Disease trial. *J Pediatr*. 2008;153(4):525-9.
81. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2009;154(6):873-6.
82. Youn Y, Lee JY, Lee JH, Kim SY, Sung IK, Lee JY. Impact of patient selection on outcomes of PDA in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2013;89(3):175-9.

83. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2010;157(3):381-7, 7 e1.
84. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2016;177:66-71 e1.
85. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 1999;340(25):1962-8.
86. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD000501.
87. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2005;115(3):e249-54.
88. Ozkan H, Erdevi O, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S45-S54.
89. Dekker J, Hooper SB, van Vonderen JJ, Witlox R, Lopriore E, Te Pas AB. Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*. 2017;82(2):290-6.
90. Chavez Valdez R, Ahlawat R, Wills-Karp M, Nathan A, Ezell T, Gauda EB. Correlation between serum caffeine levels and changes in cytokine profile in a cohort of preterm infants. *J Pediatr*. 2011;158(1):57-64, e1.
91. Stewart A, Brion LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(9):CD001453.
92. Cerny L, Torday JS, Rehan VK. Prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: contemporary status and future outlook. *Lung*. 2008;186(2):75-89.
93. Rehan VK, Torday JS. PPARgamma Signaling Mediates the Evolution, Development, Homeostasis, and Repair of the Lung. *PPAR Res*. 2012;2012:289867.
94. de Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H, Boersma H, van der Laarse A, Wagenaar GT. Sildenafil attenuates pulmonary inflammation and fibrin deposition, mortality and right ventricular hypertrophy in neonatal hyperoxic lung injury. *Respir Res*. 2009;10(1):30.
95. Tan K, Krishnamurthy MB, O'Heney JL, Paul E, Sehgal A. Sildenafil therapy in bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective study of efficacy and safety. *Eur J Pediatr*. 2015;174(8):1109-15.
96. Wolfson MR, Funanage VL, Kirwin SM, Pilon AL, Shashikant BN, Miller TL, et al. Recombinant human Clara cell secretory protein treatment increases lung mRNA expression of surfactant proteins and vascular endothelial growth factor in a premature lamb model of respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol*. 2008;25(10):637-45.
97. Davis JM, Pilon AL, Shenberger J, Breeze JL, Terrin N, Mazela J, et al. The role of recombinant human CC10 in the prevention of chronic pulmonary insufficiency of prematurity. *Pediatr Res*. 2019;86(2):254-60.
98. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014;164(5):992-8 e3.
99. Yin J, Liu L, Li H, Hou X, Chen J, Han S, et al. Mechanical ventilation characteristics and their prediction performance for the risk of moderate and severe

- bronchopulmonary dysplasia in infants with gestational age <30 weeks and birth weight <1,500 g. *Front Pediatr*. 2022;10:993167.
100. Greenberg RG, McDonald SA, Laughon MM, Tanaka D, Jensen E, Van Meurs K, et al. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022.
 101. Mhanna MJ, Iyer NP, Piraino S, Jain M. Respiratory severity score and extubation readiness in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):523-8.
 102. Malkar MB, Gardner WP, Mandy GT, Stenger MR, Nelin LD, Shepherd EG, et al. Respiratory severity score on day of life 30 is predictive of mortality and the length of mechanical ventilation in premature infants with protracted ventilation. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):363-9.
 103. Bhattacharjee I, Das A, Collin M, Aly H. Predicting outcomes of mechanically ventilated premature infants using respiratory severity score. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(23):4620-7.
 104. Shah SI, Aboudi D, La Gamma EF, Brumberg HL. Respiratory Severity Score greater than or equal to 2 at birth is associated with an increased risk of mortality in infants with birth weights less than or equal to 1250 g. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(12):3304-11.
 105. Nobile S, Marchionni P, Gidiucci C, Correani A, Palazzi ML, Spagnoli C, et al. Oxygen saturation/FIO₂ ratio at 36 weeks' PMA in 1005 preterm infants: Effect of gestational age and early respiratory disease patterns. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(5):637-43.
 106. Thomas NJ, Shaffer ML, Willson DF, Shih MC, Curley MA. Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(1):12-7.
 107. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):11-5.
 108. Khemani RG, Thomas NJ, Venkatachalam V, Scimeme JP, Berutti T, Schneider JB, et al. Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1309-16.
 109. Khemani RG, Rubin S, Belani S, Leung D, Erickson S, Smith LS, et al. Pulse oximetry vs. PaO₂ metrics in mechanically ventilated children: Berlin definition of ARDS and mortality risk. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):94-102.
 110. Tripathi RS, Blum JM, Rosenberg AL, Tremper KK. Pulse oximetry saturation to fraction inspired oxygen ratio as a measure of hypoxia under general anesthesia and the influence of positive end-expiratory pressure. *J Crit Care*. 2010;25(3):542 e9-13.
 111. Serpa Neto A, Cardoso SO, Ong DS, Esposito DC, Pereira VG, Manetta JA, et al. The use of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio for risk stratification of patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2013;28(5):681-6.
 112. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB, et al. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410-7.
 113. Lobete C, Medina A, Rey C, Mayordomo-Colunga J, Concha A, Menendez S. Correlation of oxygen saturation as measured by pulse oximetry/fraction of inspired oxygen ratio with Pao₂/fraction of inspired oxygen ratio in a heterogeneous sample of critically ill children. *J Crit Care*. 2013;28(4):538 e1-7.
 114. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of Oxygen Saturation Index Compared With Oxygenation Index in Neonates With Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e191179.

115. Rawat M, Chandrasekharan PK, Williams A, Gugino S, Koenigsknecht C, Swartz D, et al. Oxygen saturation index and severity of hypoxic respiratory failure. *Neonatology*. 2015;107(3):161-6.
116. B Sunil EN. Correlation of Oxygen Saturation Index and Oxygenation Index in Hypoxaemic Respiratory Failure among Neonates. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021;Vol-15(8).
117. Thandaveshwara D, Chandrashekar Reddy AH, Gopalakrishna MV, Doreswamy SM. Saturation oxygenation pressure index: a non-invasive bedside measure for severity of respiratory disease in neonates on CPAP. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1287-92.
118. Wu KY, Jensen EA, White AM, Wang Y, Biko DM, Nilan K, et al. Characterization of Disease Phenotype in Very Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1398-406.
119. Northway WH, Jr., Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990;323(26):1793-9.
120. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. 2006;118(1):108-13.
121. Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Respiratory function at age 8-9 years in extremely low birthweight/very preterm children born in Victoria in 1991-1992. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(6):570-6.
122. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child*. 2003;88(2):135-8.
123. Palta M, Sadek-Badawi M, Sheehy M, Albanese A, Weinstein M, McGuinness G, et al. Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children. *Am J Epidemiol*. 2001;154(6):521-9.
124. Jacob SV, Lands LC, Coates AL, Davis GM, MacNeish CF, Hornby L, et al. Exercise ability in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1925-9.
125. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1284-9.
126. Pianosi PT, Fisk M. Cardiopulmonary exercise performance in prematurely born children. *Pediatr Res*. 2000;47(5):653-8.
127. Mitchell SH, Teague WG. Reduced gas transfer at rest and during exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1406-12.
128. Kilbride HW, Gelatt MC, Sabath RJ. Pulmonary function and exercise capacity for ELBW survivors in preadolescence: effect of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):488-93.
129. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):237-45.
130. Thunqvist P, Tufvesson E, Bjerner L, Winberg A, Fellman V, Domellof M, et al. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study (EXPRESS). *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):64-72.
131. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Raisanen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr*. 2014;164(2):295-9 e1.

132. Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2012;101(1):40-6.
133. 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.
134. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(3):149-53.
135. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132(21):2037-99.
136. Krishnan U, Feinstein JA, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, Hopper RK, et al. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017;188:24-34 e1.
137. Abdi HH, Maitre NL, Benninger KL, Hester ME, Slaughter JL. Gabapentin Use for Hospitalized Neonates. *Pediatr Neurol*. 2019;97:64-70.
138. Wai KC, Keller RL, Lusk LA, Ballard RA, Chan DK, Trial of Late Surfactant Study G. Characteristics of Extremely Low Gestational Age Newborns Undergoing Tracheotomy: A Secondary Analysis of the Trial of Late Surfactant Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(1):13-9.
139. Downing GJ, Kilbride HW. Evaluation of airway complications in high-risk preterm infants: application of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics*. 1995;95(4):567-72.
140. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR. Risk factors predicting laryngeal injury in intubated neonates. *Crit Care Med*. 1983;11(6):431-3.
141. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR, Madden WA. Predictive value of stridor in detecting laryngeal injury in extubated neonates. *Crit Care Med*. 1982;10(7):453-5.
142. Jones R, Bodnar A, Roan Y, Johnson D. Subglottic stenosis in newborn intensive care unit graduates. *Am J Dis Child*. 1981;135(4):367-8.
143. Joshi VV, Mandavia SG, Stern L, Wiglesworth FW. Acute lesions induced by endotracheal intubation. Occurrence in the upper respiratory tract of newborn infants with respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child*. 1972;124(5):646-9.
144. Parkin JL, Stevens MH, Jung AL. Acquired and congenital subglottic stenosis in the infant. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85(5 Pt.1):573-81.
145. Rasche RF, Kuhns LR. Histopathologic changes in airway mucosa of infants after endotracheal intubation. *Pediatrics*. 1972;50(4):632-7.
146. Ratner I, Whitfield J. Acquired subglottic stenosis in the very-low-birth-weight infant. *Am J Dis Child*. 1983;137(1):40-3.
147. Sherman JM, Lowitt S, Stephenson C, Ironson G. Factors influencing acquired subglottic stenosis in infants. *J Pediatr*. 1986;109(2):322-7.
148. Strong RM, Passy V. Endotracheal intubation. Complications in neonates. *Arch Otolaryngol*. 1977;103(6):329-35.
149. Bailey C, Kattwinkel J, Teja K, Buckley T. Shallow versus deep endotracheal suctioning in young rabbits: pathologic effects on the tracheobronchial wall. *Pediatrics*. 1988;82(5):746-51.
150. Hodge D. Endotracheal suctioning and the infant: a nursing care protocol to decrease complications. *Neonatal Netw*. 1991;9(5):7-15.
151. Landa JF, Kwoka MA, Chapman GA, Brito M, Sackner MA. Effects of suctioning on mucociliary transport. *Chest*. 1980;77(2):202-7.

152. Runton N. Suctioning artificial airways in children: appropriate technique. *Pediatr Nurs.* 1992;18(2):115-8.
153. Cristea AI, Ren CL, Amin R, Eldredge LC, Levin JC, Majmudar PP, et al. Outpatient Respiratory Management of Infants, Children, and Adolescents with Post-Prematurity Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(12):e115-e33.
154. Durand M, McEvoy C, MacDonald K. Spontaneous desaturations in intubated very low birth weight infants with acute and chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 1992;13(3):136-42.
155. Garg M, Kurzner SI, Bautista DB, Keens TG. Clinically unsuspected hypoxia during sleep and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1988;81(5):635-42.
156. McEvoy C, Durand M, Hewlett V. Episodes of spontaneous desaturations in infants with chronic lung disease at two different levels of oxygenation. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(3):140-4.
157. Sekar KC, Duke JC. Sleep apnea and hypoxemia in recently weaned premature infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1991;10(2):112-6.
158. Zinman R, Blanchard PW, Vachon F. Oxygen saturation during sleep in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate.* 1992;61(2):69-75.
159. McGrath-Morrow SA, Ryan T, McGinley BM, Okelo SO, Sterni LM, Collaco JM. Polysomnography in preterm infants and children with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(2):172-9.
160. Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol.* 2003;8(2):137-45.
161. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):219-26.
162. Greenough A, Alexander J, Boit P, Boorman J, Burgess S, Burke A, et al. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. *Thorax.* 2009;64(6):490-5.
163. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics.* 2000;105(6):1216-26.
164. Singer L, Yamashita T, Lilien L, Collin M, Baley J. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics.* 1997;100(6):987-93.
165. Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr.* 2001;22(1):19-26.
166. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2015;167(5):982-6 e2.
167. Bauer SE, Schneider L, Lynch SK, Malleske DT, Shepherd EG, Nelin LD. Factors Associated with Neurodevelopmental Impairment in Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2020;218:22-7 e2.
168. Hughes CA, O'Gorman LA, Shyr Y, Schork MA, Bozynski ME, McCormick MC. Cognitive performance at school age of very low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Dev Behav Pediatr.* 1999;20(1):1-8.

169. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(1):53-60.
170. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr*. 2005;146(6):798-804.
171. Dysplasia VotNloHCDob. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. American Academy of Pediatrics. 2005;Volume 116(6).
172. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(11):1082-7.
173. Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F20-9.
174. Choi EK, Shin SH, Kim EK, Kim HS. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18-24 months of corrected age. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):26.
175. Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2013;172(9):1173-80.
176. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S909-19.
177. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e60.
178. Iyer NP, Mhanna MJ. Non-invasively derived respiratory severity score and oxygenation index in ventilated newborn infants. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(4):364-9.
179. Rodriguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer M, Batista-Munoz A, Ramon M, Bobillo-Perez S. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1913-20.
180. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012;130(4):e957-65.
181. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr*. 2015;169(2):e143676.
182. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 2):851-8.
183. Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner M, Berger TM, Braun J, et al. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics*. 2018;141(5).
184. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(1):46-52.
185. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014;100(3):145-57.

186. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD004454.
187. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F455-61.
188. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):803-8.
189. Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(1):L23-35.
190. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439-49.
191. Kapadia VS, Chalak LF, Sparks JE, Allen JR, Savani RC, Wyckoff MH. Resuscitation of preterm neonates with limited versus high oxygen strategy. *Pediatrics*. 2013;132(6):e1488-96.
192. Group BIUKC, Group BIAC, Group BINZC, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2094-104.
193. DeMauro SB, Roberts RS, Davis P, Alvaro R, Bairam A, Schmidt B, et al. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2011;159(4):546-50 e1.
194. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980.
195. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):27-32.
196. Kim SH, Han YS, Chun J, Lee MH, Sung TJ. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia: Comparison by severity in the same gestational age. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235901.
197. Yang T, Shen Q, Wang S, Dong T, Liang L, Xu F, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):200.
198. Watterberg KL, American Academy of Pediatrics. Committee on F, Newborn. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010;126(4):800-8.
199. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2020;25(5):322-31.
200. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98(4):289-96.
201. Buchiboyina AK, Yip CSA, Kohan R, Nathan EA, Shrestha D, Davis J, et al. Effect of cumulative dexamethasone dose in preterm infants on neurodevelopmental and growth outcomes: a Western Australia experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106(1):69-75.

202. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD001146.
203. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD001145.
204. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev*. 1998;53(1):81-94.
205. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2006;355(4):343-53.
206. Mercier JC, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9738):346-54.
207. Ja-Hye Ahn YHJ, Seung Han Shin†, Hyun-Young Kim‡, Ee-Kyung Kim†, Han-Suk Kim. Respiratory Severity Score as a Predictive Factor for the Mortality of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Neonatal Medicine*. 2018;25.
208. Jensen LA, Onyskiw JE, Prasad NG. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart Lung*. 1998;27(6):387-408.
209. Webb RK, Ralston AC, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. II. Effects of changes in saturation and signal quality. *Anaesthesia*. 1991;46(3):207-12.
210. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.

8.EKLER

8.1. Hasta Formu (Ek-1)

Adı-soyadı	
Protokol no:	
Doğum tarihi	
Gebelik yaşı (hafta)	
Cinsiyet (K/E)	
Doğum ağırlığı (gram)	
Doğum boyu (cm)	
Baş çevresi (cm)	
SGA	
Antenatal steroid	
Uzamış membran rüptürü (>18 saat)	
Koryoamnionit	
Oligohidramnionoz	
Preeklampsi	
Gestasyonel diabetes mellitus	
RDS	
BPD var/yok	
Fizyolojik tanıma göre evresi	
Oksijenden bağımsız tanıma göre evresi	
NEK Evre ≥ 2	
PDA (medikal tedavi gereken)	
PDA (cerrahi ligasyon gereken)	
ROP (tedavi gereken)	
İVK Evre ≥ 3	
Kültür kanıtlı sepsis	
Postnatal steroid	
Pulmoner hipertansiyon	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	
Non-invaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)	
Ek oksijen destek süresi (gün)	
Hastanede kalış süresi (gün)	
Ölüm	
Postnatal 1. Gün RSS	
Postnatal 1. Gün S/F	
Postnatal 1. Gün SOPI	
Postnatal 2. Gün RSS	
Postnatal 2. Gün S/F	
Postnatal 2. Gün SOPI	
Postnatal 7. Gün RSS	
Postnatal 7. Gün S/F	
Postnatal 7. Gün SOPI	

Postnatal 14. Gün RSS	
Postnatal 14. Gün S/F	
Postnatal 14. Gün SOPI	
Postnatal 21. Gün RSS	
Postnatal 21. Gün S/F	
Postnatal 21. Gün SOPI	
Postnatal 28. Gün RSS	
Postnatal 28. Gün S/F	
Postnatal 28. Gün SOPI	

