

**TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ REHBERİ**

**2026 GÜNCELLEMESİ**



**EDİTÖRLER**

**Özmert M. A. Özdemir**

**Şerife Suna Oğuz**

**Ayşe Korkmaz Toygar**



**TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**

**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ REHBERİ 2026 GÜNCELLEMESİ**

**Copyright © 2026**

Türk Neonatoloji Derneği, Bronkopulmoner Displazi Rehberi-2026 Güncellemesi, Türk Neonatoloji Derneği'nin internet sitesinde sunulmuştur.

## **YAZARLAR ve REHBER GELİŞTİRME GRUBU ÜYELERİ**

**Özmert M. A. Özdemir**, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli. Bölüm yazarı, yazıların revizyonu, literatür tarama ve kontroller, sunum hazırlama

**Şerife Suna Oğuz**, Prof.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Bölümü, Ankara. Bölüm yazarı, yazıların revizyonu, literatür tarama ve kontroller, toplantı organizasyonu

**Ayşe Korkmaz Toygar**, Prof. Dr., Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul. Grup başkanı, organizasyon, planlama, görev dağılımı, bölüm yazarı, yazıların revizyonu, literatür tarama ve kontroller.

## **YASAL UYARI VE TELİF HAKKI**

Türk Neonatoloji Derneği, Bronkopulmoner Displazi Rehberi 2026 Güncellemesi'nin her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu rehber, prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi konusunda son bilimsel gelişmeleri ve kanıtları sunarak, prematüre bebek izleminde görev alan hekimlere günlük pratikte yol göstermek amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Bu rehberdeki bilgi ve önerilerin, her hastanın kendi özelinde değerlendirilerek yorumlanması ve uygulanması hekimin sorumluluğundadır. Bilimsel verilerle ilgili kanıtların sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, 6 ay-1 yıllık sürelerle güncellenmesi planlanmıştır.

Bu rehberin hazırlanması ve görev alacak kişilerin belirlenmesi "Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi" doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Rehberin tamamına Türk Neonatoloji Derneği web sitesinden (<http://www.neonatology.org>), soru ve cevaplar ile özetlenmiş haline Google play veya Android uygulamalar içerisinde "TND Mobil" başlığı altında ulaşılabilir.

Bu rehberin hazırlanmasında yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır ve finansal destek alınmamıştır.

İlk yayın tarihi: 2014 (Yazarlar: Prof. Dr. Saadet Arsan, Prof. Dr. Ayşe Korkmaz Toygar, Doç. Dr. Ş. Suna Oğuz)

İlk güncelleme tarihi: 2018 (Yazarlar: Prof. Dr. Saadet Arsan, Prof. Dr. Ayşe Korkmaz Toygar, Doç. Dr. Ş. Suna Oğuz)

İkinci güncelleme tarihi: 2026

Bronkopulmoner Displazi Rehberi 2026 Güncellemesi 'Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Rehberi Geliştirme Yönergesi'ne göre tüm ana başlıklar, güncel literatür ve yazım kuralları dikkate alınarak bütünüyle gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Yapılan değişiklikler aşağıda belirtilmiştir:

**REHBERİN BAŞLIĞI:** Bronkopulmoner Displazi Rehberi 2026 Güncellemesi olarak değiştirilmiştir

**1. GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu bölüm tamamen değiştirilerek yeniden yazılmış, bronkopulmoner displazi ile ilgili yeni gelişmeler ve sorunlar özetlenmiştir.

## 2. TANIM

- **2.1. Terminoloji** bölümü eklenerek BPD, Erken BPD, Gelişmekte Olan BPD, Yerleşik BPD ve Kronik Akciğer Hastalığı tanısal ayrımı yapılmıştır.
- **2.2. Bronkopulmoner Displazi Tanımları ve Hastalık Dereceleri** ayrıntılı olarak verilmiştir.
- **2.3. Bronkopulmoner Displazi'de Fenotipik Tanımlar** eklenmiştir.
- **2.4. Bronkopulmoner Displazi Öngörü ve Modelleme Sonuçları** eklenmiştir.

**3. EPİDEMİYOLOJİ** bölümü eklenmiştir.

**4. PATOFİZYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ** bölümü eklenmiştir.

## 5. KORUNMA VE TEDAVİ

- **5.3. Doğum Sonrası Dönem, 5.3.1. Oksijen ve Solunum Desteği, 5.3.1.1. Oksijen Desteği** bölümleri eklenmiştir.
- **5.3.1.2. "Non-İnvaziv Solunum Desteği"** bölümüne "**5.3.1.2.4. Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon (NHFV)**", "**5.3.1.2.5. Nazal Nöral Ayarlanabilir Ventilasyon Desteği (NAVA)**" ve **5.3.1.2.6. Non-İnvaziv Solunum Desteği İle İlgili Önemli Noktalar** bölümü eklenmiştir
- **5.3.1.3 İnvaziv Solunum Desteği (Entübe Mekanik Ventilasyon)** bölümü alt başlıkları olarak **5.3.1.3.1 Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon, 5.3.1.3.2 Yüksek Frekanslı Osilatuar**

**Ventilasyon (HFOV) ve 5.3.1.4. Ağır Bronkopulmoner Displazide Solunum Desteği** bölümleri eklenmiştir.

- **5.3.2. Surfaktan Tedavisi** bölümüne **5.3.2.2. Surfaktan+Budesonid Tedavisi** bölümü eklenmiştir.
- **5.3.6.5. Antioksidanlar** bölümü kanıta dayalı çalışmalarda önerilmediği için tamamen çıkarılmıştır.
- Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi'ndeki "**3.3.7.8. Gelecek İçin Umut Veren Tedaviler**" başlığı altındaki tedavilerden **3.3.7.8.a. İnositol, 3.3.7.8.b. Clara Hücre Proteini** bölümleri rutin kullanımda olmayan deneysel çalışmaları içerdiği için çıkarılmıştır.

**6. PROGNOZ** başlığı altında BPD'li hastalardaki uzun dönemde görülen sorunlar hakkında kısa bilgi verilmiştir.

**7. TABURCULUK SONRASI İZLEM, 7.1. Taburculuk Kriterleri, 7.2. Uzun Süreli İzlemin Temel Prensipleri, 7.3. Özel Durumlar, 7.3.1. Ev Oksijen Tedavisi, 7.3.2.Trakeostomi Gereksinimi, 7.3.2.1. Trakeostomi Endikasyonları, 7.3.2.2. Trakeostomi Zamanı** bölümleri eklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	10
<b>KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ</b> .....	12
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	14
<b>2. TANIM</b> .....	16
<b>2.1. Terminoloji</b> .....	16
<b>2.2. Bronkopulmoner Displazi Tanımları ve Hastalık Dereceleri</b> .....	17
<b>2.3. Bronkopulmoner Displazide Fenotipik Tanımlar</b> .....	22
<b>2.4. Bronkopulmoner Displazi Öngörü ve Modelleme Sonuçları</b> .....	25
<b>3. EPİDEMİYOLOJİ</b> .....	27
<b>4. PATOFİZYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	27
<b>5. KORUNMA VE TEDAVİ</b> .....	30
<b>5.1. Doğum Öncesi Dönem</b> .....	30
<b>5.2. Doğum Odası Yaklaşımı</b> .....	31
<b>5.3. Doğum Sonrası Dönem</b> .....	34
<b>5.3.1. Oksijen ve Solunum Desteği</b> .....	34
<b>5.3.1.1. Oksijen Desteği</b> .....	34
<b>5.3.1.2. Noninvaziv Solunum Desteği (NSD)</b> .....	34
<b>5.3.1.2.1. Nazal Sürekli Hava Yolu Basıncı (nCPAP)</b> .....	35
<b>5.3.1.2.2. Nazal Aralıklı Pozitif Basıncı Ventilasyon (NIPPV)</b> .....	35
<b>5.3.1.2.3. Isıtılmış Nemlendirilmiş Yüksek Akımlı Nazal Kanül (HHHFNC)</b> .....	36

5.3.1.2.4. Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon (NHFV).....	37
5.3.1.2.5. Nazal Nöral Ayarlanabilir Ventilasyon Desteği (nNAVA).....	37
5.3.1.2.6. Noninvaziv Solunum Desteği İle İlgili Önemli Noktalar.....	38
5.3.1.3. İnvaziv Solunum Desteği (Entübe Mekanik Ventilasyon) .....	39
5.3.1.3.1. Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon.....	39
5.3.1.3.2. Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon (HFOV).....	40
5.3.1.4. Ağır Bronkopulmoner Displazide Solunum Desteği.....	41
5.3.2. Sürfaktan Tedavisi.....	43
5.3.2.1. Sürfaktan Tedavisi.....	43
5.3.2.2. Sürfaktan + Budesonid Tedavisi.....	43
5.3.3. Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi.....	44
5.3.4. Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi.....	44
5.3.5. Sıvı Tedavisi ve Beslenme.....	45
5.3.6. İlaç Tedavileri.....	46
5.3.6.1. Kafein.....	46
5.3.6.2. Steroid Tedavisi .....	47
5.3.6.2.1. Sistemik Steroid Tedavisi.....	47
5.3.6.2.1.1. Erken (0-7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi.....	47
5.3.6.2.1.2. Geç (>7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi.....	48
5.3.6.2.2. İnhale Steroid Tedavisi.....	50
5.3.6.2.2.1. Erken (0-7 gün) İnhale Steroid Tedavisi.....	50
5.3.6.2.2.2. Geç (>7 gün) İnhale Steroid Tedavisi.....	51

5.3.6.3. Vitamin A.....	51
5.3.6.4. İnhale Nitrik Oksit.....	52
5.3.6.5. Makrolid Antibiyotikler.....	52
5.3.6.6. Diüretikler.....	53
5.3.6.7. Bronkodilatörler.....	53
5.3.6.8. Kök Hücre Tedavisi.....	53
<b>6. PROGNOZ.....</b>	<b>54</b>
<b>7. TABURCULUK SONRASI İZLEM.....</b>	<b>54</b>
7.1. Taburculuk Kriterleri.....	54
7.2. Uzun Süreli İzlemin Temel Prensipleri.....	56
7.3. Özel Durumlar.....	59
7.3.1. Ev Oksijen Tedavisi.....	59
7.3.2. Trakeostomi Gereksinimi.....	61
7.3.2.1. Trakeostomi Endikasyonları.....	61
7.3.2.2. Trakeostomi Zamanı.....	62
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>63</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>66</b>
<b>10. ŞEKİLLER</b>	
Şekil 1: Bronkopulmoner Displazi Tanımlarının Kronolojik Gelişimi.....	21
Şekil 2: Farklı BPD Fenotiplerine Yol Açan Klinik Risk Faktörleri, Altta Yatan Mekanizmalar ve Sinyal Yolakları İle Karakterli BPD Patogenezi.....	24

<b>Şekil 3:</b> Bronkopulmoner Displazi Patofizyolojisi.....	29
--	----

## **11. TABLOLAR**

<b>Tablo 1:</b> 2018 "National Institute of Child Health and Human Development" (NICHD) BPD Tanı Kriterleri.....	18
<b>Tablo 2:</b> 2019 "National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (Jensen) BPD Tanı Kriterleri (oksijen düzeyinden bağımsız) .....	19
<b>Tablo 3:</b> PMY 36. haftada Oksijen Gereksinimi ve/veya Solunum Desteğine Göre Türk Neonatoloji Derneği BPD Tanım Kriterleri.....	22
<b>Tablo 4:</b> Bronkopulmoner Displazili Hastalarda Fenotipler.....	23
<b>Tablo 5:</b> Bronkopulmoner Displazi Riski Öngörü Skor Cetveli.....	26
<b>Tablo 6:</b> Türk Neonatoloji Derneği BPD ve PH'da Tanısal Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Önerileri.....	45
<b>Tablo 7:</b> BPD'li Prematüre Bebeklerde YYBÜ'nden Taburculuk Kriterleri.....	55
<b>Tablo 8:</b> BPD'li Hastaların Ailelerinin YYBÜ'nden Taburculuk Öncesi Sağlık Personelinden Alması Gereken Eğitim Parametreleri.....	56
<b>Tablo 9:</b> Ev Oksijen Tedavisine Başlama Kriterleri.....	61

## KISALTMALAR

<b>ADDA</b>	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>BPD</b>	Bronkopulmoner Displazi
<b>BiPAP</b>	"Bi-Level Positive Airway Pressure" (İki Düzeyli Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
<b>CPAP</b>	"Continuous Positive Airway Pressure" (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
<b>ÇDDA</b>	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
<b>FiO<sub>2</sub></b>	"Fraction of Inspired Oxygen" (İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu)
<b>HHHFNC</b>	"Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula" (Isıtılmış Nemlendirilmiş Yüksek Akımlı Nazal Kanül)
<b>HFOV</b>	"High Frequency Oscillatory Ventilation" (Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon)
<b>hsPDA</b>	"Hemodynamically significant Patent Ductus Arteriosus" (Hemodinamik Olarak Önemli Patent Duktus Arteriyozus)
<b>iNO</b>	İnhale Nitrik Oksit
<b>İVK</b>	İntraventriküler Kanama
<b>İMV</b>	İnvaziv Mekanik Ventilasyon
<b>INSURE</b>	"Intubate-Surfactant-Extubate"
<b>İUBK</b>	İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı
<b>KAH</b>	Kronik Akciğer Hastalığı
<b>LISA</b>	"Less Invasive Surfactant Administration"
<b>MV</b>	Mekanik Ventilasyon
<b>NSD</b>	Noninvaziv Solunum Desteği
<b>nCPAP</b>	"Nasal Continuous Positive Airway Pressure" (Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
<b>NHFV</b>	"Nasal High Frequency Ventilation" (Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon)

<b>NIPPV</b>	"Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation" (Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon)
<b>nNAVA</b>	"Nasal Neurally Adjusted Ventilatory Assist" (Nazal Nöral Ayarlı Ventilasyon Desteği)
<b>PBV</b>	Pozitif Basıncılı Ventilasyon
<b>PDA</b>	Patent Duktus Arteriyozus
<b>PEEP</b>	"Positive End-Expiratory Pressure" (Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı)
<b>PH</b>	Pulmoner Hipertansiyon
<b>PMY</b>	Postmenstrüel Yaş
<b>PSV</b>	"Pressure Support Ventilation" (Basıncı Destekli Ventilasyon)
<b>PVL</b>	Periventriküler Lökomalazi
<b>RDS</b>	Respiratuvar Distres Sendromu
<b>ROP</b>	"Retinopathy of Prematurity" (Prematürel Retinopatisi)
<b>SIMV</b>	"Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation"
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Oksijen Saturasyonu
<b>SiP</b>	Spontan İntestinal Perforasyon
<b>VHV (VG)</b>	Volüm Hedefli (Garantili) Ventilasyon
<b>(s) NIPPV</b>	"Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation" (Senkronize Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon)
<b>YYBÜ</b>	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Kanıt ve öneri düzeyleri 'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)'a göre belirlenmiş ve her bölümün sonuna çalışma grubunun önerileri ve öneri düzeyi belirtilmiştir:

- A** : Kuvvetle önerilir  
**B** : Önerilir  
**C** : Koşullu öneri  
**D** : Uzman görüşü

Kanıta dayalı tıp uygulamaları kapsamında klinik soru oluşturmada ve soruların yapılandırılmasında aşağıda açılımı verilen "PICO" formülü kullanılmıştır:

**P (Patient/Population)** : İlgili popülasyon (Hedef kitle, hasta popülasyonu)

**I (Intervention)** : Girişim/tedavi (İlgi alanı veya potansiyel müdahale nedir?)

**C (Comparison)** : Karşılaştırılan/alternatif girişim/tedavi (Kontrol veya müdahale grubu var mı?)

**O (Outcome)** : Sonuç/sonlanım (İstenen sonuç nedir?)

## KANIT DÜZEYLERİ

<b>1 ++</b>	Kaliteli meta-analizler, randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) sistematik derlemeleri veya yanılma payı düşük olan RKÇ'ler
<b>1+</b>	İyi yönetilmiş meta-analizler, RKÇ'lerin sistematik derlemeleri veya yanılma payı düşük olan RKÇ'ler
<b>1-</b>	Meta-analizler, RKÇ'lerin sistematik derlemeleri veya yanılma payı düşük olan RKÇ'ler
<b>2++</b>	Vaka kontrol veya kohort çalışmalarına ilişkin kaliteli sistematik derlemeler. Kaliteli ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi güçlü vaka veya kohort çalışmaları
<b>2+</b>	İyi yürütülmüş ve yanılma payı düşük, sınırlayıcı faktör içermeyen ya da neden sonuç ilişkisi orta derecede güçlü olan vaka kontrol veya kohort çalışmaları
<b>2-</b>	Yanılma payı yüksek, sınırlayıcı faktörleri olan ya da neden sonuç ilişkisi zayıf vaka kontrol veya kohort çalışmaları
<b>3</b>	Analitik olmayan çalışmalar, ör: Vaka sunumları, vaka serileri
<b>4</b>	Uzman görüşü

## ÖNERİ DÜZEYLERİ

<b>A</b>	En az bir 1++ düzeyindeki meta-analiz, sistematik derleme veya RKÇ olan ve hedef kitleye doğrudan uygulanabilen veya esas olarak 1+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi
<b>B</b>	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
<b>C</b>	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
<b>D</b>	Kanıt düzeyi 3 veya 4 olan çalışmalar veya 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronkopulmoner displazi (BPD) özellikle aşırı düşük gebelik yaşı ve doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerde gelişen multifaktöriyel kronik bir akciğer hastalığı olup, bu grupta en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Son 30 yılda başta prenatal steroid tedavisi, surfaktan tedavisi, invaziv olmayan mekanik ventilasyon yöntemleri ve hedefli oksijen tedavisi olmak üzere perinatoloji ve neonatoloji alanındaki bilimsel gelişmelerin teknolojik gelişmeler ile birlikte yenidoğan yoğun bakımına yansması, özellikle yaşam sınırındaki prematüre bebeklerin sağkalım oranlarını arttırmış, ancak bu sağkalım beraberinde kaçınılmaz olarak BPD ve benzer “aşırı prematürel morbiditelerinin” artışına yol açmıştır<sup>1-3</sup>.

Bronkopulmoner displazi etiyolojisi multifaktöriyeldir ve prenatal (genetik duyarlılık, maternal sigara içimi, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), koriyoamnionit) ve postnatal faktörler (mekanik ventilasyonun yol açtığı baro-volü-travma, oksijen toksisitesi, enfeksiyonlar) ile fetal akciğer gelişiminin duraklaması, sonrasında anormal alveoler, bronşiyal ve vasküler tamir ve iyileşme dönemi ile karakterlidir<sup>4,5</sup>.

Bronkopulmoner displazi temel olarak solunum sıkıntısı ile karakterlidir ve postnatal dönemde değişik tipte ve düzeyde solunum desteği gerektirir. BPD'nin uzun süreli sonuçları artmış solunum fonksiyon testleri bozukluğu, astım, nörogelişimsel ve algısal sorunlar, pulmoner hipertansiyon, beslenme güçlüğü ve malnutrisyon, gastroözofageal reflü hastalığı, kardiyak disfonksiyon, immün sistem yetersizliği sonucu gelişen tekrarlayan enfeksiyonlar, hastaneye yatış sıklığında artış, azalmış egzersiz kapasitesi, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite olarak sayılabilir<sup>6,7</sup>. Bu açılardan ele alındığında BPD tanısı alan prematüre bebekler için hem yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) izleminde hem de taburculuk sonrası dönemde multidisipliner hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personelinin katılımını ve iş birliği gerektiren gelişmiş ekiplerin bulunması gerekir. Bronkopulmoner displazi bu kompleks etkileri nedeniyle ailesel, toplumsal ve ülke bazında sağlık harcamalarında önemli artışlara neden olur<sup>8,9</sup>.

Bronkopulmoner displazi ilk olarak 1967 yılında Northway ve arkadaşları tarafından respiratuvar distres sendromu (RDS) gelişmiş ve uzun süre ciddi mekanik ventilasyon ve oksijen desteği gereksinimi olan, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı görece daha büyük olan prematüre bebeklerde klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri ile tanımlanmıştır<sup>10</sup>. “Klasik BPD” olarak adlandırılan bu klinik tablo ilerleyen bilimsel ve teknolojik gelişmelerin sağkalımı sağlayabildiği aşırı düşük gebelik haftası ve doğum ağırlığındaki prematüre bebeklerde fetal ve postnatal yaşamın çok farklı dönemlerinde ortaya çıkabilen onlarca patofizyolojik faktörün etkisi ve gelişmiş tedavi ve solunum desteği uygulamaları ile daha çok

“global alveoler gelişim duraklaması ve vasküler hipoplazi” ile karakterli bambaşka bir klinik-radyolojik-patolojik tabloya yol açmış ve bu tablo 2000’li yıllarda “yeni BPD” olarak adlandırılmıştır<sup>11</sup>.

İlerleyen yıllarda birçok araştırma grubu tarafından BPD’nin daha objektif bir tanımı ve klinik derecelendirmesi amacıyla değerlendirme zamanı, klinik tablo, solunum desteği ve radyolojik parametrelerin değerlendirmeye alındığı birçok sınıflandırma ve klinik derecelendirme sistemi geliştirilmiştir<sup>12-14</sup>. Son 5-6 yılda ise özellikle ağır BPD’nin her hastada akciğer dokusunun farklı alanlarında (parankim, alveoller, hava yolları, vasküler yapılar vb) farklı düzeyde zedelenme ile karakterli olabileceği ve bunun da farklı BPD fenotiplerine yol açtığı öne sürülmüştür<sup>15,16</sup>. Ancak halen dünyada BPD ile ilgili ideal bir tanıma ulaşılmış değildir. Bunun en önemli nedeni ise BPD’nin neonatal hastalıkların neredeyse tamamından farklı olarak tanımının patofizyoloji kaynaklı değil, tedavi gereksinimi açısından yapılmaya çalışılması ve bunun hekimlerin subjektif tedavi seçimlerinden etkilenmesidir. Diğer taraftan klinik pratiğe yansıyan tıbbi bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yaşam sınırındaki prematüre bebeklerde sağkalımı arttırmasına rağmen BPD’yi önlemeye yetmediği, korunma ve tedavi yöntemlerinin de yeterince etkili olmadığı anlaşılmıştır<sup>17</sup>.

Türk Neonatoloji Derneği (TND) tarafından BPD’ye yönelik ilk ulusal rehber 2014 yılında hazırlanmış ve TND web sitesinde yayınlanmıştır. 2017 yılı sonuna kadar BPD tanımı, patogenezi, korunma ve tedavi yaklaşımları ile ilgili yayınlanmış olan ulusal ve uluslararası randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler göz önüne alınarak TND BPD rehberi güncellenmiş ve 2018 yılında “Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi” olarak yayınlanmıştır.

Son yedi yılda özellikle BPD tanımı ile ilgili yeni sınıflandırmalar, akciğer doku zedelenmesi ile ilgili yeni patofizyolojik tipler ve korunma ve tedavi ile ilgili yeni bilgiler yayınlanmıştır<sup>18,19</sup>. Bu nedenle TND BPD Rehberi, 2018 yılı başından 2026 yılı ilk çeyreğine kadar yayınlanmış olan ulusal ve uluslararası randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizlerin sonuçları gözden geçirilerek ve BPD’li hastalarda taburculuk kriterleri, taburculuk sonrası temel izlem kriterleri de özet olarak verilip güncellenmiştir.

Ancak BPD patofizyolojisi, tanısı, korunma ve tedavi yöntemleri ile ilgili olarak günlük hekimlik pratiğinde henüz yeri olmayan gelişmeler ve deneysel çalışmalar, BPD’li hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonra uzun süreli izlemleri ile ilgili konular bu rehberin kapsamına alınmamıştır.

Rehberin hazırlanmasında kaynak olarak Pubmed, Pubmed Central (PMC), Embase, Cochrane Library ve UpToDate veri tabanları kullanılmış ve “bronchopulmonary dysplasia” sözcüğü 1.1.2018-31.12.2025 (31.03.2026) tarihleri arasında, insanlarda yapılmış, 0-18 yaş arasını içeren, İngilizce olarak

yayınlanmış, randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler olarak taranmıştır. Ayrıca uluslararası ("American Thoracic Society, European Respiratory Society, Thoracic Society of Australia and New Zealand, Spanish Society of Pediatric Pulmonology") rehberlerden de yararlanılmış ve kanıt düzeyleri Scottish Guideline Network-SIGN kriterlerine göre belirlenmiştir<sup>20-24</sup>.

Bu rehberin amacı, ülkemizde YYBÜ'lerinde izlenen ve özellikle BPD açısından risk altında olan prematüre bebeklerde BPD'nin önlenmesi ve zamanında doğru tedavi edilebilmesi için güncel ve kanıta dayalı bilimsel veriler temel alınarak ortak ve standart bir görüş birliği oluşturmaktır.

## 2. TANIM

### 2.1. Terminoloji

- **Bronkopulmoner displazi:** Prematüre doğum temelinde (gebelik yaşı <32 hafta) pulmoner gelişimin bozulması ve/veya akciğer zedelenmesi ile karakterli kronik bir akciğer hastalığıdır. Bu nedenle yalnızca prematüre bebekler için kullanılır. Klinik olarak, BPD prematüre bir bebekte parankimal akciğer hastalığının radyolojik kanıtı ile birlikte postnatal 28. günde veya postmenstrüel yaş (PMY) 36. haftada devam eden oksijen ve/veya solunum desteği gereksinimi olarak tanımlanır. Bronkopulmoner displazinin şiddetini belirlemek için birçok kriter kullanılmıştır<sup>13,14,25</sup>. Bu rehberin konusu BPD'dir.

Bronkopulmoner displazi patogenez süreci üç dönemde tanımlanabilir<sup>2</sup>.

1. **Erken BPD:** BPD gelişimi açısından yüksek risk taşıyan prematüre bebeklerin doğum ile postnatal 7. gün arasındaki dönemini tanımlar.
2. **Gelişmekte olan BPD:** Solunum desteği ve/veya oksijen gereksinimi devam eden, ekstübasyon başarısızlığı veya tekrarlayan invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gereksinimi gibi hastalık sürecinde ilerleme gösteren prematüre bebeklerin postnatal 8. gün ile PMY 36. hafta arasındaki dönemini tanımlar. Erken gelişmekte olan BPD dönemi (7-28. gün) ve geç gelişmekte olan BPD dönemi (28 gün– postmenstrüel 36 hafta) olarak iki alt gruba ayrılır.
3. **Yerleşik BPD:** Postmenstrüel yaş  $\geq$  36 haftada BPD tanı kriterlerinin karşılandığı dönemdir.

- **Kronik akciğer hastalığı (KAH):** Bronkopulmoner displazi ile kesişen daha geniş bir terimdir. Ancak KAH terimi prematüre bebekler ile sınırlı değildir ve çoğunlukla term bebeklerde farklı kronik akciğer hastalıkları (ör: pulmoner hipoplazi, konjenital diyafram hernisi) temelinde solunum desteğine gereksinim gösteren akciğer hastalığını tanımlamak için kullanılır<sup>25</sup>. Bu rehberin konusu KAH değildir.

## 2.2. Bronkopulmoner Displazi Tanımları ve Hastalık Dereceleri

Northway WH Jr'ın<sup>10</sup> 1967'de yapmış olduğu klasik BPD tanımı ve tanı kriterleri geçen 60 yıla yakın süre içinde çeşitli araştırmacılar tarafından yenilenmiştir. BPD'nin ilk tanımlandığı yıllardan itibaren, prematüre bebeklerde başlıcaları RDS için surfaktan, daha nazik invaziv ve noninvaziv solunum desteği (NSD) olarak sıralanabilecek çeşitli klinik uygulamaların yaygınlaşması ile daha küçük gebelik haftasında doğan prematüre bebekler yaşamaya başlamış ve bunlarda görülen kronik solunum yetmezliği "Yeni BPD" olarak tanımlanmıştır<sup>11</sup>. Bu tanımlama ile BPD patofizyolojisi değişmiş ve zaman içinde daha iyi anlaşılmıştır.

Türk Neonatoloji Derneği BPD Korunma ve İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi'nde Jobe AH. ve Bancalari E'nin 2001 yılındaki "National Institutes of Health" (NIH, Ulusal Sağlık Enstitüleri) Çalıştay'ında önerdikleri BPD tanım ve sınıflandırması yaygın olarak kullanılmıştır<sup>11</sup>. Bu tanıma göre BPD; çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000 g) prematüre bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı < 32 hafta olan prematüre bebekler için PMY 36. haftada ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olan prematüre bebeklerde ise postnatal 28. günde veya taburculukta (hangisi erken gerçekleşirse) ek oksijen ve/veya pozitif basınç gereksinimine göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır.

Ancak, bu tanım ve sınıflama bazı sorunlar taşımaktadır;

- Örneğin, gebelik yaşı 23-30 hafta olan prematüre bebeklerin postnatal 28. günde oksijen gereksinimi olanların, yaklaşık yarısında PMY 36. haftada oksijen gereksinimi bulunmazken, bunların yaklaşık ¼'ünde ise oksijen ihtiyacı ≥ %30 olarak saptanmıştır<sup>26</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**). Dolayısıyla BPD tanısında tek başına oksijen gereksinimi kriterinde hata payının olabileceği anlaşılmaktadır. Klinik olarak gözlemlenen BPD fenotipinin, PMY 36. haftadaki oksijen gereksiniminden çok akciğer parankim hasarının şiddeti ile daha iyi ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>15</sup>.
- Bronkopulmoner displazi tanımı subjektif ve hekim değerlendirmesine bağlı olarak değişebilmektedir. Örneğin, PMY 36. haftada 4L/dk akım hızıyla % 21 O<sub>2</sub> almakta olan bir prematüre bebek BPD tanısı almıyorken, 0,1 L/dk akım hızıyla % 100 O<sub>2</sub> almakta olan bir diğeri "Ağır BPD" tanısı almaktadır.
- Postmenstrüel yaş 36. haftada akciğer parankim bozukluğu olmaksızın prematüre apnesi gibi farklı nedenlerle oksijen gereksinimi gösteren prematüre bebekler hatalı olarak BPD tanısı alabilir ve tanı hastaların uzun dönem morbidite sonuçları ile uyumsuzluk gösterebilir.

- Ayrıca hem prematüre hasta popülasyonundaki değişiklikler hem de yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler BPD tanımında güncelleme yapılmasını gerektirmiştir.

Bu gelişmeler sonucunda Higgins RD. ve ark.<sup>13</sup> tarafından 2018 yılında "National Institute of Child Health and Human Development" (NICHD, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü) Çalıştay raporu yayınlanmıştır. Bu raporda akciğer zedelenmesini nesnel olarak ortaya koyan görüntüleme yöntemlerini ve onarım süreçlerini içeren BPD tanı kriterleri sunulmuştur; gebelik yaşı < 32 hafta olan prematüre bir bebekte radyolojik olarak parankimal akciğer tutulumunun olması ve PMY 36. haftada arteriyel SpO<sub>2</sub>'yi ardışık üç gün ve üzerinde %90-95 aralığında tutmak için Tablo 1'de belirtilen ek FiO<sub>2</sub> ve solunum desteği gereksinimine göre BPD sınıflaması yapılmıştır. NIH 2001 tanımında kullanılan hafif, orta ve ağır BPD tanımlarına göre bu tanım ve sınıflamada kriterler daha objektif olup, Evre III BPD en ağır etkilenme grubunu göstermektedir. Bu yeni sınıflamada, öncekinde olmayan güncel NSD ve İMV yöntemleri ve postnatal 14. gün ile PMY 36. hafta arasında akciğer parankim hastalığı ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilen (nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, neonatal sepsis gibi nedenler dışında) bebeklerin de ağır BPD (Evre III A) olarak tanımlanması yer almaktadır.

**Tablo 1:** 2018 "National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)" BPD Tanı Kriterleri<sup>13</sup>.

EVRE	İMV	NSD/NK	NK	HOOD	NK
		Akım ≥3 L/dk FiO <sub>2</sub>	Akım 1-<3 L/dk FiO <sub>2</sub>	FiO <sub>2</sub>	Akım <1 L/dk FiO <sub>2</sub>
I		21	22-29	22-29	22-70
II	21	22-29	≥30	≥30	>70
III	> 21	≥30			
IIIA	14. gün-PMY 36. hafta arasında akc. hastalığı nedeniyle eksitus				

İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NSD: Noninvaziv Solunum Desteği (nCPAP/NIPPV), NK: Nazal Kanül, FiO<sub>2</sub>: Fraction of Inspired Oxygen

Jensen EA ve ark.<sup>14</sup> tarafından 2019 yılında "National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network" (NICHD-NRN, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Neonatal Araştırma Ağı) kapsamında 18 merkezli 2677 (gebelik yaşı < 32 hafta, % 89'u gebelik yaşı < 27 hafta) prematüre bebeği kapsayan çalışmada; güncel oksijen tedavi düzeyi ya da süresine bakılmaksızın PMY 36. haftada uygulanan solunum desteği yöntemine göre BPD sınıflamasının, bu hastalarda düzeltilmiş yaş 18-26. ayda geç ölüm veya ciddi solunumsal morbidite veya orta-ağır

nörogelişimsel morbiditeyi belirlemede en iyi öngörüye sahip olduğu belirtilerek farklı bir BPD tanımları yayınlanmıştır (Tablo 2). Bronkopulmoner displazi tanımlarının kronolojik gelişimi Şekil 1'de verilmiştir.

**Tablo 2:** 2019 "National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (Jensen)" BPD Tanı Kriterleri (oksijen düzeyinden bağımsız)<sup>14</sup>

EVRE	NK Akım ≤ 2L/dk	NK Akım > 2L/dk NSD (nCPAP-NIPPV)	İMV
I	+		
II		+	
III			+

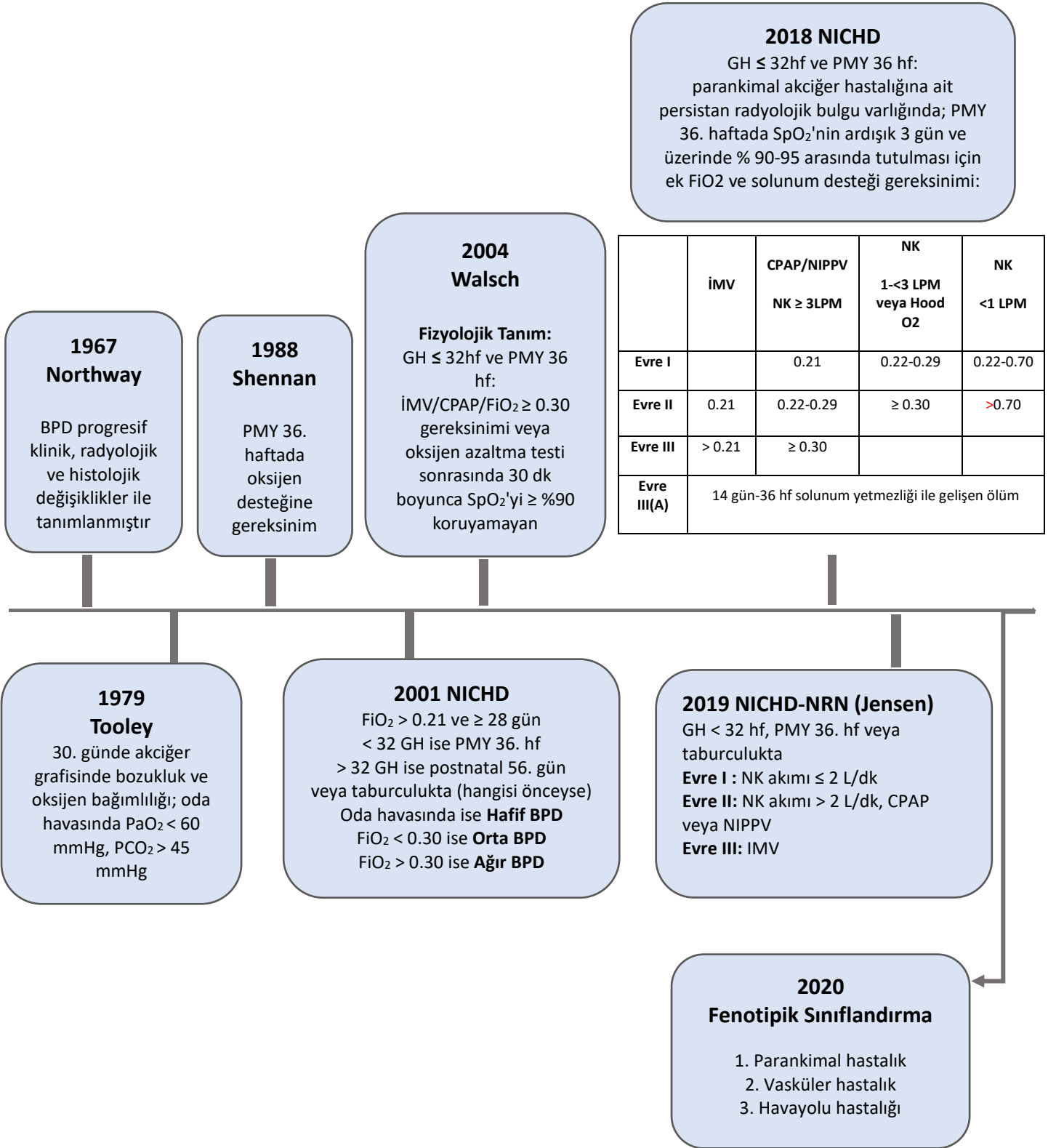
İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NK: Nazal Kanül, NSD: Noninvaziv Solunum Desteği, nCPAP: Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı, NIPPV: Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon

Farklı BPD tanı kriterlerinin kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite verileri ile ilişkilerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışma, sistematik değerlendirme ve meta-analiz raporu olmamakla birlikte gebelik yaşı <32 hafta olan prematüre bebekleri kapsayan retrospektif kohort çalışmaları bulunmaktadır. 2001 (NIH), 2018 (NICHD) ve 2019 (NICHD-NRN) BPD tanı kriterlerinin karşılaştırıldığı retrospektif çalışmalar değerlendirildiğinde; 2001 NIH kriterlerine göre 2018 NICHD ve 2019 NICHD-NRN tanı kriterlerinin özellikle de BPD'nin evresiyle ilişkili olarak düzeltilmiş yaş 18. ayda mortalite, ciddi solunumsal morbidite ve nörogelişimsel bozuklukla, 18-24. ay ve 3. yaşta solunumsal morbidite, nörogelişimsel ve büyüme geriliği ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiş, düzeltilmiş yaş 18-24. aydaki solunumsal ve nörogelişimsel bozukluğun 3. yaşta da devam ettiği, ancak büyüme geriliğinin 18-24. aya göre 3. yaşta belirgin olarak düzeldiği (ki bunun etkin besleme stratejisiyle ilişkili olabileceği) öne sürülmüştür<sup>27-29</sup>. Ancak 2-5. yaşta solunumsal ve nörogelişimsel değerlendirmeler bakımından her üç tanı kriteri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığını bildiren çalışma da bulunmaktadır<sup>30</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**).

2018 NICHD ve 2019 NICHD-NRN BPD tanı kriterlerinin karşılaştırıldığı ve gebelik yaşı < 32 hafta olan prematüre bebeklerin alındığı retrospektif kohort çalışmaları bakıldığında; kısa dönemde (PMY 36. haftada veya taburculukta) her iki tanılamada da ileri BPD evresinde mortalite, geç neonatal sepsis, solunum desteği tedavileri (steroid, bronkodilatör, diüretik) ve trakeostomi gibi solunumsal komplikasyonların belirgin olarak arttığı, ancak en yüksek oranın Evre III 2019 NICHD-NRN BPD grubunda olduğu bildirilmiştir<sup>31</sup>. Düzeltilmiş yaş 18-24. ayda geç ölüm ve ciddi solunumsal morbidite gelişme olasılığının her iki sınıflamada da arttığı (Evre III BPD için 2018 NICHD tanımında % 71,8 ve 2019 NICHD-NRN tanımında % 75; spesifite sırasıyla % 93,5 ve % 96,8), ancak en iyi öngörünün 2018 NICHD

kriterleriyle saptandığı bildirilse de 2018 ve 2019 BPD tanı kriterleri arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı ve 2001 NIH BPD tanı kriterleri ile karşılaştırıldığında olumsuz sonuçları öngörü bakımından daha üstün oldukları rapor edilmiştir<sup>28,32</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**). Buna karşın çoğunluğunu (% 89) gebelik yaşı < 27 hafta olan prematürelerin oluşturduğu (gebelik yaşı < 32 hafta) geniş vaka serili (n: 2677) prospektif bir çalışmada ise 2019 NICHD-NRN BPD tanı kriterlerinin 2001 NIH ve 2018 NICHD kriterlerine göre ilk iki yılda olumsuz sonuçları (ciddi solunumsal morbidite veya ölüm) öngörmede daha etkili olduğu bildirilmiştir<sup>14</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**).

Sonuç olarak, 2018 NICHD ve 2019 NICHD-NRN BPD tanı kriterleri 2001 NIH BPD tanı kriterlerine göre mortalite, solunumsal ve nörogelişimsel morbiditeleri öngörme gücü açısından daha güçlü görünmektedir. Ancak, bu iki yeni BPD tanı kriterleri arasında klinikte pratikte kullanım ve uygulama açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır.



**Şekil 1.** Bronkopulmoner displazi tanımlarının kronolojik gelişimi (BPD: Bronkopulmoner Displazi, CPAP: Continuos Positive Airway Pressure, GH: Gebelik Haftası, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon, NIH: National Institutes of Health, NIPPV: Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon, NK: Nazal Kanül, NRN: Neonatal Research Network, PMY: Postmenstrüel Yaş, (Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. *Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. BMJ 2021;375: n1974'den uyarlanmıştır*).

Tüm bu bilgiler ışığında esasen BPD tanımının amacı bireysel bazda daha objektif patofizyolojik ve solunumsal fonksiyon değerlendirilmesi temelinde, uzun dönemde özellikle solunumsal ve nörogelişimsel prognozun daha doğru öngörülebilmesini sağlamak olmalıdır. Ancak, bugüne kadar geliştirilmiş tüm bu tanımlar bu ideal çerçeveden uzaktır. İdeal bir tanımlama sistemi geliştirilene kadar mevcut ve güncel klinik uygulamaları içeren, solunumsal prognozu öngörebilen ve kullanımı görece basit bir tanımın kullanılması daha uygun görünmektedir. Bu amaçla ülkemizde gebelik yaşı < 32 hafta ve PMY > 36 hafta olan, radyolojik olarak akciğer parankim bozukluğu gösteren prematüre bebeklerde Tablo 3’de sunulan ortak BPD tanım ve sınıflamasının kullanılması uygun görünmektedir (**Öneri düzeyi C**).

**Tablo 3:** PMY 36. Haftada Oksijen Gereksinimi ve/veya Solunum Desteğine Göre Türk Neonatoloji Derneği BPD Tanım Kriterleri (11, 13, 14 ve 25 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır).

EVRE	2018 NICHD		2019 NICHD-NRN
	SOLUNUM DESTEĞİ	FiO <sub>2</sub>	SOLUNUM DESTEĞİ
<b>Hafif BPD (EVRE I)</b>	NSD veya nazal kanül ≥3 L/dk Nazal kanül 1-3 L/dk veya Hood Nazal kanül <1 L/dk	%21 %22-29 %22-70	Nazal kanül ≤ 2 L/dk
<b>ORTA BPD (EVRE II)</b>	İMV NSD veya nazal kanül ≥3 L/dk Nazal kanül 1-3 L/dk veya Hood Nazal kanül <1 L/dk	%21 %22-29 ≥ %30 > %70	NSD veya nazal kanül > 2 L/dk
<b>AĞIR BPD (EVRE III)</b>	İMV NSD veya nazal kanül ≥3 L/dk	> %21 NSD ≥ %30	İMV

BPD: Bronkopulmoner Displazi, NICHD: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü, NRN: Yenidoğan Araştırma Ağı, NSD: Noninvaziv Solunum Desteği, FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

### 2.3. Bronkopulmoner Displazide Fenotipik Tanımlar

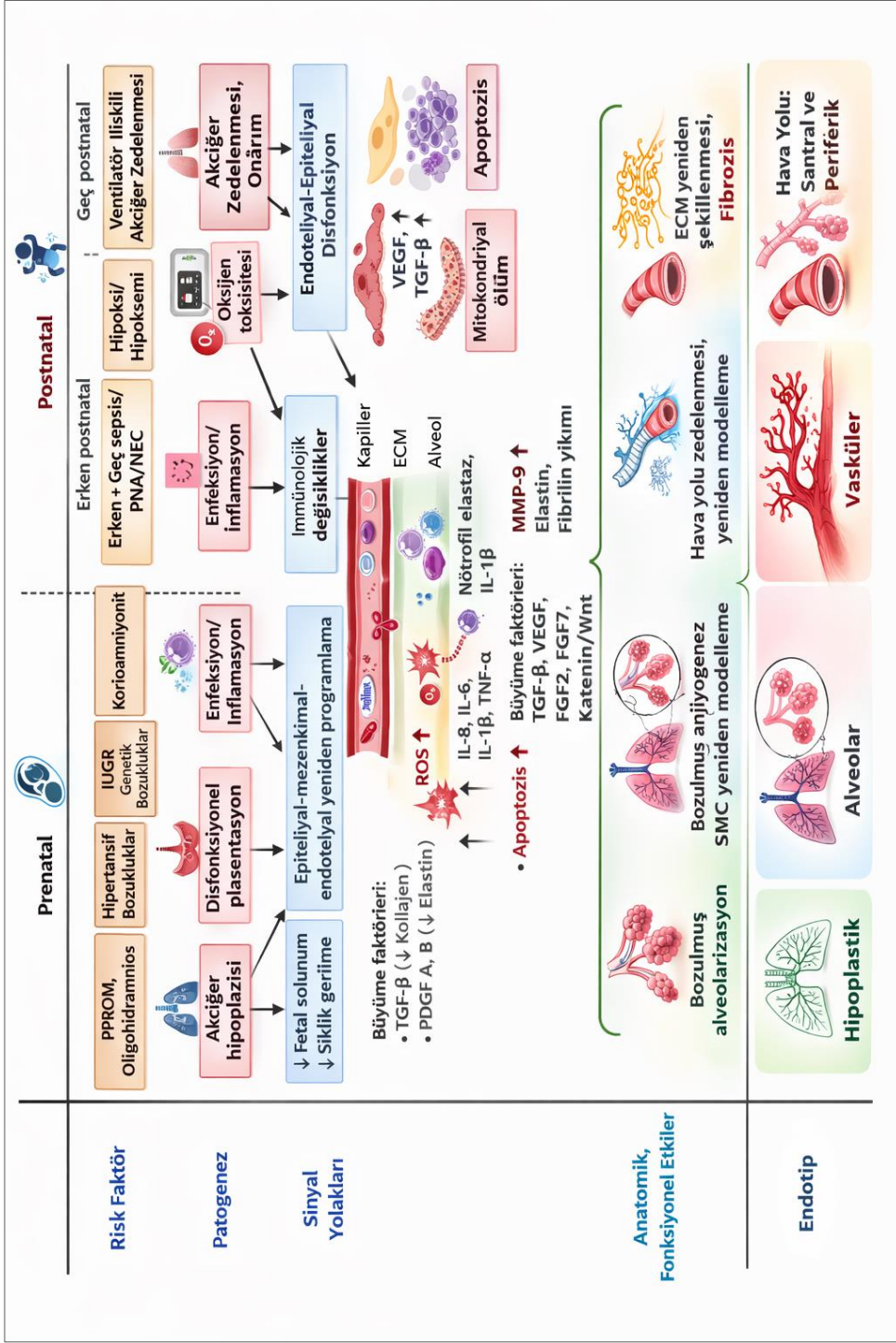
Güncel tanımlara göre BPD gebelik yaşı < 32 hafta olan prematüre bebeklerde, PMY 36. haftada oksijen ve/veya solunum desteği gereksinimi olarak belirtilse de bu tanım patofizyolojik süreçte akciğer dokusunu oluşturan farklı hücre ve doku gruplarından hangisinin ne ölçüde etkilendiğine dair bir bilgi sağlamamaktadır. Özellikle ağır BPD geliştiren hastalarda klinik tablonun akciğerin hangi doku gruplarındaki gelişim bozukluğundan veya zedelenmesinden kaynaklandığını belirlemek oldukça zordur. Bu farklı patofizyolojik süreçlerin klinikte farklı BPD fenotiplerine yol açacağı düşünülmüş ve bunun daha objektif olarak belirlenmesinin, BPD tedavisinde daha bireysel ve yararlı yaklaşımlara yol açacağı belirtilmiştir<sup>33</sup>.

Bronkopulmoner displazili bebeklerde akciğer dokusunun üç temel bileşeninin (parankim, vasküler yapı ve hava yolları) farklı derecelerde tutulumunun farklı BPD fenotiplerine yol açacağı ve bu bebeklerde tedaviyi anlamlı şekilde yönlendirebileceği bildirilmektedir<sup>33-35</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**). Parankimal tutulum alveol sayısında azalma ve boyutta artış ile karakterize olup, anjiyogenezisi de etkileyerek solunum yüzey alanı ve vasküler yapıda bozulma (pulmoner gaz değişiminde bozulma) ve sonuçta hipoksi ve intrapulmoner şantlar ile karakterlidir. Bu durumun akciğer görüntüleme teknikleri (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi) ve solunum fonksiyon testleriyle (SFT) belirlenebileceği belirtilmiştir<sup>34</sup>.

Artmış vasküler tonus ve bunun sonucu gelişen pulmoner hipertansiyon (PH) birçok BPD'li hastanın klinik fenotipinin bir parçası olarak görülebilmektedir<sup>34</sup>. Prematüre bebeklerin (gebelik yaşı < 34 hafta ve doğum ağırlığı < 1500 g) % 24'ünde erken dönemde (postnatal 3-14 gün) ekokardiyografi (EKO) incelemesiyle PH saptandığı ve bu bebeklerin orta-ağır BPD ve mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu, dolayısıyla prematüre bebeklerin erken dönemde PH açısından EKO ile değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir<sup>36</sup> (**Kanıt düzeyi 1+**). Hava yolu tutulumu büyük ya da küçük hava yolu tutulumu (trakeomalazi ya da bronkomalazi gibi) şeklinde olup, BPD'li hastaların morbiditesiyle yakın ilişkili bir durum olarak belirlenmiştir<sup>34</sup>. Bronkopulmoner displazili hastalar sıklıkla birden fazla fenotipik özelliğe sahiptir<sup>33</sup>. Bronkopulmoner displazili hastaların fenotipik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 4'te, patofizyolojik gelişimi ise Şekil 2'de verilmiştir<sup>1,33,35</sup>.

**Tablo 4:** Bronkopulmoner Displazili Hastalarda Fenotipler<sup>1,33,35</sup>

KLİNİK FENOTİP	Patofizyolojik Nedenler	Klinik Tablo
PARANKİMAL FENOTİP	Bozulmuş alveolarizasyon Hiperinflasyon Bölgesel atelektazi İnflamasyon Bozulmuş plasental perfüzyon	Belirgin hipoksemi
VASKÜLER FENOTİP	Azalmış alveolar yüzey alanı Anormal vasküler tonus Ventilasyon/Perfüzyon bozukluğu Hipoksemi Bozulmuş plasental perfüzyon	Pulmoner hipertansiyon
HAVA YOLLARI FENOTİPİ	Anormal fetal kartilaj gelişimi Mekanik ventilasyon kaynaklı gerilme Uykuda solunum bozukluğu	Trakeomalazi Bronkomalazi Obstrüksiyon Bronşial reaktivite



**Şekil 2.** Farklı BPD fenotiplerine yol açan klinik risk faktörleri, alta yatan mekanizmalar ve sinyal yolları ile karakterli BPD patogenezini. [BPD, bronkopulmoner displazi, İUBK (IUGR), intrauterin büyüme kısıtlılığı, PNA, pnömoni, NEK (NEC), nekrotizan enterokolit; MMP, matrix metalloproteinazlar; ESM (ECM), ekstraselüler matris (19 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.)]

## 2.4. Bronkopulmoner Displazi Öngörü ve Modelleme Sonuçları

Bronkopulmoner displazi gelişme riski olan prematüre bebekleri erken dönemde öngörmek ve böylece uygun önlem ve/veya erken tedaviye başlamak için pek çok BPD öngörü ve modelleme sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerin birçoğu performans olarak uygun gibi görünse de yüksek yanlılık riski, metodolojik düzeltme ve doğrulama gereksinimi nedeniyle klinik kullanım için uygun değildir<sup>37,38</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

2019 NICHD-NRN tanı kriterlerine göre gebelik yaşı 23-29 hafta ve doğum ağırlığı 501-1250 g olan 9181 bebekte retrospektif olarak postnatal ilk 28 günde (1., 3., 7., 14. ve 28. gün) BPD tanısı için çeşitli risk faktörleri değerlendirilmiş ve yaşamın ilk gününde doğum ağırlığı, sonraki günlerde ise solunum desteğinin en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmaya göre NICHD'de BPD tanı ve mortalite öngörüsü için web tabanlı bir araç geliştirilmiştir. Ancak Evre II ve III BPD ve mortalite öngörüsünde üniteler arasında % 6-67 arasında oldukça geniş aralıkta değişen farklılıklar bulunması nedeniyle daha doğru öngörü ve tedavi uygulamaları için yeni uygulamaların kullanıma girmesi gerektiği vurgulanmıştır<sup>39</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**.

2018 NICHD tanı kriterlerine göre çok merkezli ve gebelik yaşı < 32 hafta ve doğum ağırlığı < 1500 g olan 83.034 bebeğin (25.221 BPD'li bebek, insidans % 30,3) değerlendirildiği bir meta-analizde BPD için en yüksek risk faktörleri olarak, toplam 24 risk faktörü arasında koriyoamniyonit, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, gebelik yaşına göre küçük bebek, 5. dk Apgar skoru, doğum odasında entübasyon, surfaktan ve RDS belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin gebelik yaşı < 32 hafta olan 876 prematüre bebekte yaşamın ilk haftası içinde puanlanarak değerlendirildiği bir kohort validasyon çalışması ile 2018 NICHD BPD tanı kriterlerine göre BPD gelişme riski puanlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 5). Bu skorlama sisteminde 25,5 eşik puanıyla sensitivite % 89,7 ve spesifite % 87,3 olarak saptanmış ve prematüre bebeklerde BPD taraması için basit ve etkili bir araç olduğu, potansiyel olarak BPD gelişme riski yüksek olan hastalara erken ve dikkatli klinik yaklaşıma rehberlik edebileceği rapor edilmiştir<sup>40</sup> **(Kanıt düzeyi 2++) (Öneri düzeyi B)**.

**Tablo 5:** Bronkopulmoner Displazi Riski Öngörü Skor Cetveli (40 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

RISK FAKTÖRLERİ		PUAN
Koriyoamniyonit		5
Gebelik yaşı (hafta)		
≥ 32		0
24-31 <sup>6/7</sup>		2 x (32-gebelik yaşı)
< 24		18
Doğum ağırlığı (g)		
≥ 1500		0
500-1499		1 x (15 – Doğum ağırlığı/100)
< 500		11
Erkek		2
SGA		6
Apgar skoru (5. dk)		
≥ 8		0
3-7		1 x (8 – 5. dk Apgar skoru )
≤ 2		6
Doğum odasında entübasyon		4
Surfaktan		5
RDS		7

- Skor puanı risk aralığı: 0-12 düşük; 13-25 düşük-orta; 26-44 yüksek orta; ≥ 45 yüksek
  - BPD prevalans oranları: düşük % 0,5; düşük-orta % 5,5; yüksek-orta % 67, yüksek % 94,7
- BPD: Bronkopulmoner Displazi, SGA: Small-For-Gestational Age, RDS: Respiratuvar Distres Sendromu.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Ülkemizde gebelik yaşı < 32 hafta ve PMY 36. hafta olan, radyolojik olarak akciğer parankim bozukluğu gösteren prematüre bebeklerde Tablo 3'de sunulan ortak BPD tanım ve sınıflamasının kullanılması önerilir **(C)**.
- Bronkopulmoner displazili hastalar sıklıkla birden fazla fenotipik özellik gösterebilir de bu özelliklerin belirlenmesi hastalara daha bireysel yaklaşım ve daha yararlı tedavi imkânı sağlayacağı için bu hastalarda klinik fenotip tanımlaması kullanılabilir **(C)**.
- Prematüre bebeklerde BPD taraması için basit ve etkili bir araç olarak BPD risk öngörü skorlaması kullanılabilir. Böylece potansiyel olarak BPD gelişme riski yüksek olan hastalara daha erken ve daha dikkatli klinik yaklaşım ve tedavi sağlanabilir **(B)**.

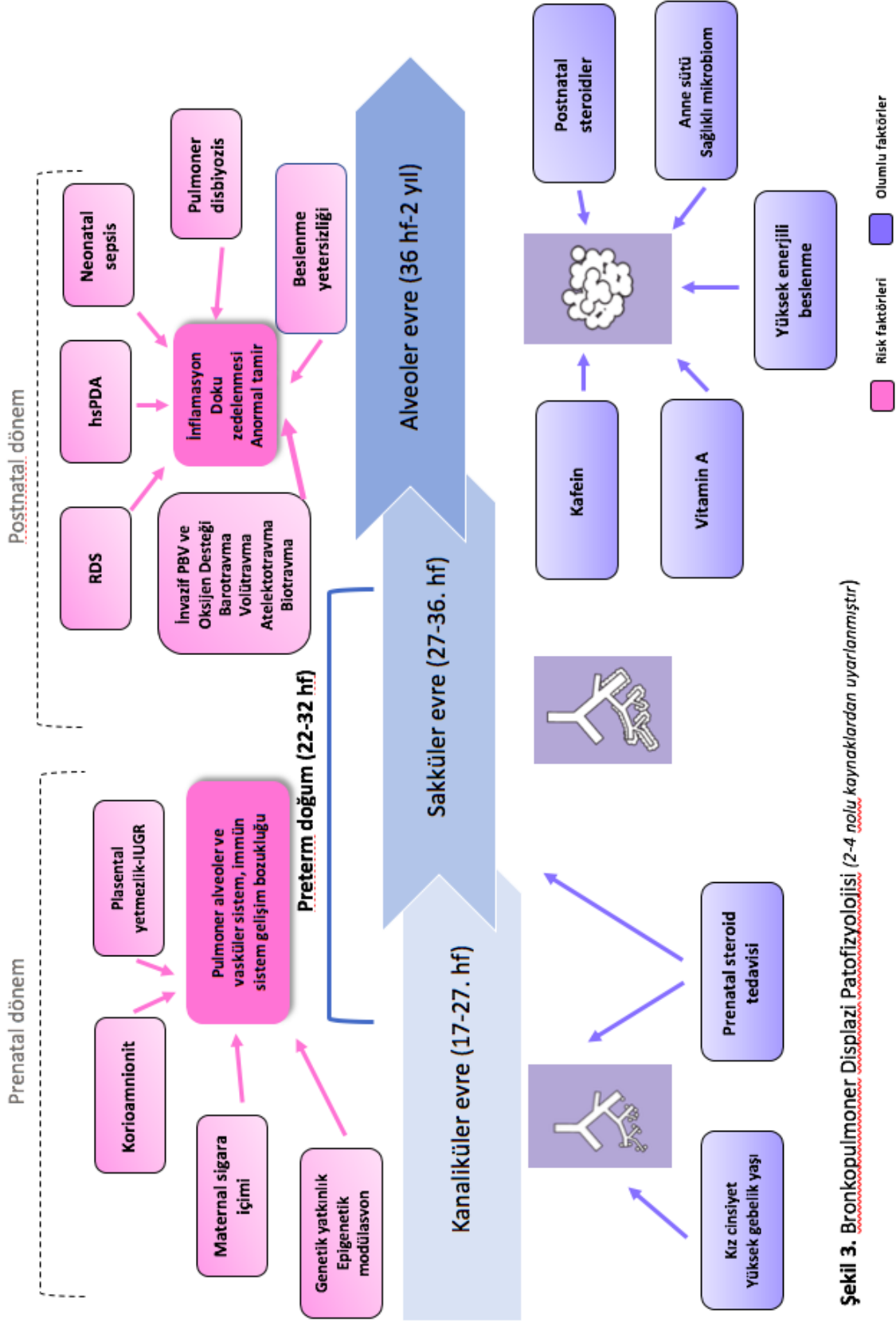
### 3. EPİDEMİYOLOJİ

Bronkopulmoner displazinin global prevalansının belirlendiği bir sistematik derleme ve meta-analizde 1990-2019 yılları arasında BPD ile ilgili yapılan tüm çalışmalar taranmış ve gebelik yaşı < 32 hafta ve doğum ağırlığı < 1500 g olan prematüre bebeklerde BPD'nin postnatal 28. günde oksijen/pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) gereksinimi olarak tanımlanması durumunda prevalansı % 35, PMY 36. haftada oksijen/PBV gereksinimi olması olarak tanımlanması durumunda ise % 21 olarak belirlenmiştir. Alt grup analizlerinde doğum ağırlığı  $\leq 1000$  g olan bebeklerde BPD'nin 28. günde oksijen/PBV gereksinimi olarak tanımlanması durumunda prevalans % 66, PMY 36. haftada oksijen/PBV gereksinimi olarak tanımlanması durumunda ise prevalans % 44 olarak bulunmuştur. Ayrıca global BPD hızları dekadlar arasında karşılaştırıldığında 1990-1999, 2000-2010 ve 2010-2020 dönemleri arasında fark bulunmamıştır. Bu sonuç ilerleyen dekadlarda klinik pratiğe yansıyan tıbbi bilimsel ve teknolojik gelişmelerin yaşam sınırındaki prematüre bebeklerde sağ kalımı arttırmasına rağmen BPD'yi önlemeye yetmediğini göstermiştir<sup>41,42</sup>.

### 4. PATOFİZYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Güncel kanıtlar BPD'nin gelişmekte olan akciğer dokusu üzerine prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin etkisi ile geliştiğini göstermiştir. Bu risk faktörleri modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen olarak ayrılabilir. Bunlar genetik predispozisyon, erkek cinsiyet, düşük gebelik yaşı (en önemli risk faktörüdür) ve doğum ağırlığı, İUBK (özellikle maternal preeklampsiye bağlı gelişen), erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, postnatal enfeksiyonlar (geç fungal/bakteriyel sepsis), respiratuvar distres sendromu, uzun süreli hemodinamik olarak önemli patent duktus arteriyozus, mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi, nutrisyonel eksiklikler ve pulmoner mikrobiomun disregülasyonu olarak sayılabilir. Prematüre bebeklerdeki erken akciğer zedelenmesi etkileri neonatal dönemin dışına uzanan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler kaskadını başlatır. Kanaliküler veya sakküler

evredeki bozulmuş alveolarizasyon, anormal vasküler büyüme ve kronik inflamasyon basitleşmiş bir alveoler yapıya ve gaz değişimi için azalmış bir yüzey alanına yol açar<sup>4,43</sup> (Şekil 3).



**Şekil 3. Bronkopulmoner Displazi Patofizyolojisi (2-4 nolu kaynaklardan uyarlanmıştır)**

## 5. KORUNMA VE TEDAVİ

### 5.1. Doğum Öncesi Dönem

Bronkopulmoner displazi gelişimi doğum öncesi dönemden başlayarak, doğum sırası ve sonrasında ortaya çıkan çok sayıda faktörle ilişkilidir. PMY 36. haftada BPD tanısı alacak olan ve uzun süreli izlemde preterm doğum sonrası solunum morbiditelerine sahip olacak prematüre bebekleri perinatal dönemde tanımlayabilecek başlıca risk faktörlerinin ve belirteçlerin belirlenebilmesi günümüzde en yoğun çalışılan alanlardandır. Bu çalışmaların amacı, postnatal erken dönemde tedavi endikasyonu konulacak hedef hasta grubunun saptanabilmesidir.

Bronkopulmoner displazi gebelik yaşı < 29 hafta prematüre bebeklerin yarısına yakını etkilerken, gebelik yaşı azaldıkça hem sıklığı hem de şiddeti artmaktadır<sup>2,44</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**). Bronkopulmoner displazi gelişme riskinin erkek bebeklerde kızlara oranla daha yüksek olduğu (yaklaşık % 20 daha fazla), ancak gebelik yaşı azaldıkça cinsiyet farklılığının da azaldığı, bununla birlikte kızlarda BPD ilişkili PH gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>40,45-48</sup> (**Kanıt düzeyi 2++**). BPD multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olmakla birlikte, utero-plasental yetmezliğe bağlı kronik hipoksi sonucu gelişen İUBK'nın erken dönemde ortaya çıkmasının ve şiddetinin artmasının BPD gibi ağır solunumsal morbiditeler, hematolojik sorunlar, hipoglisemi ve sepsis ile anlamlı oranda ilişkili olduğu rapor edilmiştir<sup>49-54</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**).

Maternal sigara içimi ve BPD gelişimiyle ilgili bildirilen son meta-analiz ve sistematik derlemede gebelikte sigara içimine maruz kalma ile orta-ağır BPD gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>55</sup> (**Kanıt düzeyi 1+**). Gebelikte hipertansiyonun BPD gelişimiyle ilişkisi net olarak gösterilemese de özellikle aşırı prematüre bebeklerde ağır BPD ile ilişkili olabileceği belirtilmiş ancak bu konuyla ilgili ek çalışmalara gereksinim bulunmaktadır<sup>56-59</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**).

Koriyoamniyonit ve BPD ilişkisinin değerlendirildiği yakın dönem meta-analiz ve sistematik derlemelere bakıldığında prematüre bebeklerde koriyoamniyonitin BPD gelişme riski ile pozitif bir ilişkisinin olduğu bilinmektedir<sup>60-63</sup> (**Kanıt düzeyi 1+**). Aslında fetal inflamatuvar yanıtın prematüre bebeklerde tek başına koriyoamniyonite göre çok daha kötü sonuçlarla (BPD, intraventriküler kanama, erken neonatal sepsis ve prematürel retinopatisi gibi) ilişkili olabileceği, aşırı prematüre (gebelik yaşı < 28 hafta) bebeklerde koriyoamniyonitin özellikle erken doğum indüksiyonu aracılığıyla artmış olan mortalite ve Evre II-III BPD ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır<sup>64,65</sup> (**Kanıt düzeyi 2++**). Koriyoamniyonitin preterm doğuma ve önemli neonatal morbiditelere yol açtığı bilmesi erken tanı ve tedavi başlanmasına ve uzun dönem neonatal sonuçların önlenmesi açısından oldukça önemli olacaktır<sup>66</sup> (**Kanıt düzeyi 4**).

Antenatal kortikosteroidlerin gebelik yaşı 24 hafta ile 34 hafta 6 gün arasında olan ve sonraki 7 gün içinde preterm doğum eylemi beklenen gebelere uygulanması (betametazon "12 mg intramüsküler 24 saat arayla iki kez" ya da deksametazon "6 mg intramüsküler 12 saat arayla dört kez" güçlü kanıt düzeyi ile önerilmekte ve bu uygulamanın perinatal-neonatal mortalite ve RDS'yi belirgin olarak azalttığı bildirilmekle birlikte, BPD gelişmesi ya da önlenmesi üzerine yapılan sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarında antenatal kortikosteroid tedavisi uygulanan ve uygulanmayan vakalarda BPD sıklığı açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı rapor edilmiştir<sup>67-72</sup> (**Kanıt düzeyi 1++**).

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Prematüre doğumların önlenmesi güç gözükmele birlikte maternal koriyoamniyonit, hipertansif bozukluklar (özellikle pre-eklampsi) ve İUBK ile komplike gebelikler ilgili birimler ve hekimler tarafından erken tanınmalı ve uygun yönetilmelidir (**C**).
- Prematüre doğum riski olan gebeliklerde endikasyona uygun olarak antenatal kortikosteroid tedavisi, BPD görülme sıklığını etkilemese de RDS ve mortaliteyi azalttığı için önerilir (**A**).
- Gebelikte sigara içilmemesi ve sigara maruziyetinin önlenmesine yönelik bilgilendirme yapılmalıdır (**B**).

## 5.2. Doğum Odası Yaklaşımı

Prematüre bebeklerde doğum odası süreci ile bu süreçte uygulanan neonatal resüsitasyon ve stabilizasyon girişimleri, BPD gelişimi açısından kritik belirleyicilerdir. Doğum odasında kullanılan PBV gereçleri etkin ventilasyon, fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRK) oluşturulması ve akciğer hasarının önlenmesinde rol oynamaktadır<sup>73,74</sup> (**Kanıt düzeyi 1-**). T-parça canlandırıcı, sabit bir hava yolu basıncı oluşturarak invaziv ventilasyon gereksinimini azaltabilir. Öte yandan, kendi şişen balon gibi pozitif ekspiriyum sonu basıncı ("Positive End Expiratory Pressure, PEEP") sağlamayan gereçlerin, FRK'nın korunmasında yetersiz kalabileceği ve akciğer hasarını artırabileceği öne sürülmektedir<sup>75-76</sup>. Sistematik derleme ve meta-analizde, doğum odasında T-parça canlandırıcı ile uygulanan sabit havayolu basıncının (PEEP ya da CPAP), kendi şişen balona göre sonuçlarının daha başarılı olduğu bildirilmektedir<sup>77</sup> (**Kanıt düzeyi 1+**). CORSAD çalışmasında, kısa binazal prong arayüzü ve yeni "r-PAP" sistemiyle yapılan stabilizasyon veya resüsitasyonun, T-parça canlandırıcı ve yüz maskesiyle karşılaştırıldığında doğumda entübasyon veya ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir<sup>78</sup> (**Kanıt düzeyi 1-**).

Erken dönemde uygulanan NSD yöntemleri, özellikle "Nasal Continuous Positive Airway Pressure, Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (nCPAP)", ventilatör ilişkili akciğer hasarı ve BPD riskini azaltmada etkilidir<sup>79-81</sup> (**Kanıt düzeyi 1+**). Doğum odasında gebelik yaşı < 28 hafta olan bebeklerde "Nasal Intermittant Positive Pressure Ventilation, Nazal Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NIPPV)" ile solunum desteği sağlanmasının nCPAP'a göre, doğum odasında entübasyon gereksinimini azalttığı

bildirilmiştir<sup>82</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**. Güncel Cochrane sistematik derlemesi NIPPV'nin erken kullanımının BPD riskini azaltma açısından nCPAP'a göre daha etkili olabileceğini göstermektedir. Bu olumlu etki esas olarak gebelik yaşı 28-32 hafta arasındaki prematüre bebeklerde saptanmış olup; gebelik yaşı < 28 hafta olan prematüre bebeklerde etkinliğe ilişkin bulgular çelişkilidir ve kesin bir sonuca ulaşamamıştır<sup>80</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Daha gelişmiş ekipman ve uzmanlık gerektirdiğinden, sadece uygun altyapı ve deneyime sahip merkezlerde uygulanması güvenlidir<sup>81</sup>. Bir meta-analizde doğum odasında birincil NSD yöntemi olarak "Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula, Isıtılmış Nemlendirilmiş Yüksek Akımlı Nazal Kanül (HHHFNC)" nCPAP'a göre daha yüksek tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmiş, diğer bir meta-analizde ise "Bi-Level Positive Airway Pressure, İki Düzeyli Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (Bipap) " yönteminin CPAP'a üstün olmadığı, her iki yöntemin de BPD veya mortaliteyi azalttığına dair kanıt bulunmadığı bildirilmiştir<sup>83,84</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Doğum odasında RDS riski taşıyan (gebelik yaşı < 30 hafta) ve entübasyon gerektirmeyen bebeklerde solunum desteği ile oluşan FRK'nin sürdürülebilmesi için YYBÜ'ye transfer boyunca kısa binazal prong ile NSD uygulanmaya devam edilmesi önerilmiştir<sup>73</sup> **(Kanıt düzeyi 4)**.

Noninvaziv solunum desteği başarısında kritik belirleyici basıncın distal hava yollarına iletilmesinde kullanılan arayüzlerin basınç kaçağı yapmamasıdır. Buna karşılık, aşırı yüksek basınçlar barotravma/volütravma, hava kaçağı ve abdominal distansiyon riskini artırabilir. Bu nedenle, başlangıç CPAP düzeyi kritik önemde olmasına rağmen, bu konuda mevcut kanıtlar sınırlıdır. Avrupa RDS Uzlaşma Rehberi, doğum odasında spontan soluyan riskli prematürelere nCPAP uygulamasını temel yaklaşım olarak önerirken, RDS için başlangıç basıncının yaklaşık 6–8 cmH<sub>2</sub>O arasında tutulmasını tavsiye etmektedir<sup>73</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**. Prematüre bebeklerde doğum odasında düşük ( $\leq 5$  cm H<sub>2</sub>O) ve orta-yüksek (> 5 cm H<sub>2</sub>O) nCPAP basınçlarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>85</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**. Güncel derlemelerde ve resüsitasyon raporlarında doğum odasında nCPAP düzeyleri genellikle 5–6 cmH<sub>2</sub>O önerilmektedir; fakat bu öneriler sınırlı kanıta ve yaygın uygulama alışkanlıklarına dayanmaktadır<sup>86-88</sup> **(Kanıt düzeyi 4)**. Dolayısıyla, doğum sonrası ilk dakikalarda BPD gelişimini önlemede hangi nCPAP basınç seviyesinin tercih edilmesi gerektiği konusunda tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Bu kanıt eksikliğinin giderilmesine katkı sağlamak amacıyla, gebelik yaşı 26<sup>+0</sup> - 29<sup>+6</sup> hafta olan prematüre bebeklerde en uygun basınç düzeyini belirlemeyi hedefleyen "OPTTIMMAL-Trial" çalışmasının sonuçları gelecekte öneri düzeyinin artmasına olanak tanıyabilir<sup>87</sup>. Doğum odasında preterm bebeklerde optimal PEEP düzeyini değerlendiren büyük randomize kontrollü çalışmalardan biri olan POLAR çalışmasında, doğumdan hemen sonra uygulanan NSD'de iki farklı PEEP stratejisi karşılaştırılmaktadır. Müdahale grubunda yüksek PEEP düzeyi (10 cmH<sub>2</sub>O) uygulanırken, kontrol grubunda standart PEEP düzeyi (5 cmH<sub>2</sub>O) kullanılmaktadır. Çalışmaya hasta alımı tamamlanmış olup, sonuçlarının yakın dönemde açıklanması beklenmektedir<sup>89</sup>.

Oksijen toksisitesini azaltmak amacıyla, 2025 "American Heart Association (AHA)" ve "American Academy of Pediatrics (AAP)" Neonatal Resüsitasyon Raporu, doğumda FiO<sub>2</sub> düzeyini gebelik yaşı 32–34<sup>6/7</sup> hafta olanlarda 0,21–0,30; 32 hafta altında  $\geq$  0,30 olarak ayarlanmasını önermektedir<sup>88</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**. "ILCOR NLS" CoSTR raporu, gebelik yaşı 32 hafta altında olan bebeklerde başlangıç FiO<sub>2</sub> olarak 0,30 veya üzerinde kullanılmasının, hedef preduktal SpO<sub>2</sub>'ye ulaşmayı kolaylaştırdığını bildirmektedir<sup>90</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Gözlemsel kohortlarda gebelik yaşı < 28 hafta olması ve 5. dakikada düşük preduktal SpO<sub>2</sub> değerleri, mortalite ve ağır intraventriküler kanama ile ilişkili bulunmuştur<sup>91</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**. Gebelik yaşı < 32 haftada daha yüksek başlangıç FiO<sub>2</sub> ile mortalitede azalma bildirilmiş, ancak BPD açısından net bir fayda gösterilmemiştir<sup>92</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Gebelik yaşı 23-28 hafta arasında olan bebekleri kapsayan TORPİDO-30/60 RKÇ'de, doğum odasında resüsitasyona 0,60 FiO<sub>2</sub> ile başlanan ve hedef SpO<sub>2</sub>'ye göre ayarlanan grupta erken hipoksemi/bradikardi azalırken BPD/mortalite oranlarında fark saptanmamıştır<sup>93</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Doğum odasında ventilasyon gereksinimi olan ve özellikle gebelik yaşı < 28 hafta olan prematüre bebeklerde, T parça canlandırıcı kullanımı önerilir **(A)**.
- Doğum odasında uygun ekipman ve eğitimli ekip varsa rPAP benzeri sistemler düşünülebilir **(C)**.
- Üniteye transfer süresince RDS riski taşıyan (gebelik yaşı < 30 hafta) bebeklerde kısa binazal prong ile NSD'ye devam edilmesi önerilir **(D)**.
- Spontan soluyan ve solunum desteği gereken prematüre bebeklerde doğum odasında nCPAP yöntemi entübasyon ve MV'ye tercih edilmelidir **(A)**.
- Noninvaziv solunum desteği olarak HHHFNC, daha yüksek tedavi başarısızlığı nedeniyle doğum odasında rutin ilk seçenek olarak önerilmez **(B)**.
- Üstünlüğü gösterilemediğinden BiPAP'ın rutin olarak nCPAP yerine tercih edilmesi önerilmez **(B)**.
- Uzamış NSD öngörülen durumlarda, merkez deneyimi/ekipman uygun ise NIPPV kullanımı nCPAP'a alternatif olarak önerilir **(B)**.
- Başlangıç nCPAP basıncı 6-8 cmH<sub>2</sub>O olarak uygun gözükmekle birlikte solunum eforu, klinik yanıt, FiO<sub>2</sub> gereksinimine göre kademeli değişiklikler yapılabilir **(B)**.
- Oksijen tedavisinin preduktal nabız oksimetresi ile izlenmesi ve preduktal SpO<sub>2</sub> hedefine göre ayarlanması önerilir **(B)**.
- Solunum desteği gereken ve gebelik yaşı  $\geq$  35 hafta olan bebeklerde FiO<sub>2</sub> düzeyi 0,21, gebelik yaşı 32-34<sup>6/7</sup> hafta olanlarda 0, 21 ila 0,30 aralığında başlanması önerilir **(B)**.
- Gebelik yaşı < 32 hafta olan bebeklerde FiO<sub>2</sub> düzeyinin 0,30 veya üzerinde başlanması, ilk 5 dakikada preduktal SpO<sub>2</sub> değerinin hedefin altında ya da üstünde olması durumunda hedefe zamanında ulaşmayı sağlayacak şekilde oksijen düzenlenmesi önerilir **(B)**.

### 5.3. Doğum Sonrası Dönem

#### 5.3.1. Oksijen ve Solunum Desteği

##### 5.3.1.1. Oksijen Desteği

Güncel literatür bilgileri prematüre bebeklerde oksijen saturasyonunun % 90–95 aralığında tutulmasının mortalite ve ROP riskini en aza indirmek bakımından en dengeli aralık olduğunu desteklemektedir<sup>94-96</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**. NeOProM (Neonatal Oxygen Prospective Meta-analysis) meta-analizinde düşük hedefli oksijen saturasyon (%85–89) grubunda mortalitede artış olduğu **(Kanıt düzeyi 2+)**, BPD tanılı ve BPD-PH olan bebeklerde  $SpO_2 \geq 92\%$  olacak şekilde hipoksemiden kaçınılması gerektiği belirtilmektedir<sup>95</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**. Aralıklı hipoksemi ve etkilerine yönelik güncel meta-analizler, ağır BPD ve nörogelişimsel bozukluk ile ilişkisini ortaya koymaktadır, ancak neden-sonuç ilişkisi netlik kazanmamıştır<sup>97</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

Otomatik  $FiO_2$  kontrolü ile ilgili 2022 meta-analizi ve 2023 Cochrane incelemesinde, bunun hedef aralıkta kalma süresini artırdığını, ancak BPD/ölüm üzerine klinik faydanın kanıtlanmadığını göstermiştir<sup>98,99</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**. BPD tanılı bebeklerde ideal  $SpO_2$  hedef değerleri için yüksek kaliteli RKÇ verisi sınırlı olup, 2025 pilot RÇK'de klinik bir üstünlük gösterilememiştir<sup>100</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Yenidoğan yoğun bakım süresince hedef  $SpO_2$ 'nin %90–95 aralığında tutulması önerilir **(A)**.
- Yerleşik BPD hastalarında  $SpO_2$  hedefi  $\geq 92$  olacak şekilde hipoksemiden ve hiperoksiden ( $> 97$ ) kaçınılmalıdır **(B)**.
- Otomatik oksijen konsantrasyon sistemleri uygun altyapı mevcutsa kullanılabilir; ancak BPD riskini azalttığını göstermek için kanıtlar yetersizdir **(B)**.

##### 5.3.1.2. Noninvaziv Solunum Desteği (NSD)

Doğumdan sonra uygulanan solunum desteği sırasında oluşan akciğer hasarı, BPD gelişiminde en önemli rollerden birine sahiptir. Bu nedenle BPD'nin önlenmesindeki temel strateji mümkün olan en az solunum desteği ile yeterli gaz alış-verişinin sağlanmasıdır. Bu da en iyi NSD ile gerçekleştirilir.

Nazal CPAP, NIPPV ve (s)NIPPV ventilatör ya da geliştirilmiş cihazlarla uygulanmaktadır. Son yıllarda HHHFNC kullanım tercihleri farklılaşmış, "Nasal High Frequency Ventilation, Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon (NHFV)" ve "Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist, Noninvaziv Nöral Ayarlı Ventilasyon Desteği (nNAVA)" uygulamaları daha yaygın denenmektedir.

### 5.3.1.2.1. Nazal Sürekli Hava Yolu Basıncı (nCPAP)

Nazal CPAP ile sağlanan solunum desteğinde aynı PEEP düzeyi ayarlanmasına rağmen ventilasyon cihazlarının akım jeneratörü (sabit akım/değişken akım), valf mekanizması, ekspiratuvar direnç ve kaçak yönetimi gibi özellikleri solunum iş yükünü etkileyebilmektedir. Değişken akımlı sistemler ekspirasyonda akımı yeniden yönlendirerek direnci, dolaylı olarak solunum iş yükünü, azaltabilir. Buna karşın NDS'leri özetleyen bir derlemede nCPAP sisteminin (sabit veya değişken akımlı) farklı teknik özelliklerinin klinik sonuçlarda fark yaratmadığı belirtilmiştir<sup>101</sup>. Sabit akımlı nCPAP yöntemi olan "Bubble CPAP"ın (bCPAP) diğer nCPAP sistemleri ile karşılaştırılmasında tedavi başarısızlığı anlamlı olarak düşük olmasına rağmen bu etki BPD veya mortalite üzerinde net faydaya dönüşmemektedir<sup>102-104</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

Cochrane sistematik derlemesinde bCPAP'nın, ventilatör ile nCPAP ve değişken akımlı nCPAP (Infant Flow Driver®) sistemlerine kıyasla tedavi başarısızlığını azalttığı, ancak mortalite ve BPD dahil morbiditeler üzerinde farka neden olmadığı, nazal hasar riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>104</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**. Noninvaziv solunum desteklerinin özetlendiği bir derlemede nCPAP sistemlerinin (sabit veya değişken akımlı) farklı teknik özelliklerinin klinik sonuçlarda fark yaratmadığı belirtilmiştir<sup>101</sup>.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Primer solunum desteğinde nCPAP için sabit ya da değişken akımlı CPAP sistemlerinden herhangi biri kullanılabilir **(B)**.
- Bubble CPAP, BPD riskini azaltmak amacıyla ilk seçenek olarak önerilmez; ancak NSD başarısızlığını azaltması nedeniyle, uygun ekipman ve eğitimli ekip bulunan ünitelerde entübasyon gereksinimini azaltmak amacıyla düşünülebilir **(B)**.

### 5.3.1.2.2. Nazal Aralıklı Pozitif Basıncı Ventilasyon (NIPPV)

Güncel bir meta-analizde primer NIPPV, nCPAP ile karşılaştırıldığında erken solunum yetmezliği ve entübasyon gereksinimini anlamlı biçimde azaltmıştır<sup>80</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**. Aynı analizde primer NIPPV'nin BPD riskini azalttığı bildirilmiş, mortalite oranları ise benzer bulunmuştur<sup>80</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Primer NSD yöntemlerinin karşılaştırıldığı meta-analizde ise NSD tercihlerinin orta-ağır BPD üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>105</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Ancak tabakalı analizlerde, gebelik yaşı < 28 hafta olan bebeklerde NIPPV'nin tedavi başarısızlığı ve mekanik ventilasyon gereksinimini azalttığı, orta-ağır BPD için ise yeterli veri bulunmadığı bildirilmiştir<sup>105</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Çalışmaların çoğunda karşılaştırılan NSD yöntemlerinde ortalama havayolu basınçlarının eşitlenmemesi önemli bir metodolojik kısıtlılıktır<sup>80,105,106</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Ventilatör kaynaklı NIPPV'nin, BiPAP sistemlerine kıyasla daha yüksek ve stabil "ortalama hava yolu basıncı, mean airway pressure (MAP)" sağladığı

vurgulanmıştır. Ventilatör kaynaklı NIPPV yöntemi, BiPAP'a kıyasla tedavi başarısı ve BPD riskini azaltmak açısından daha tutarlı fayda göstermiştir<sup>106</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

Güncel bir sistemik derleme ve meta-analizde NIPPV, tedavi başarısızlığında hem nCPAP hem de HHHFNC'den daha başarılı bulunmuştur. Benzer şekilde BPD riskini azaltmada da nCPAP'a göre daha başarılı olarak rapor edilmiştir<sup>107</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Senkronizasyonun NIPPV üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde ise genel olarak BPD riskinde azalma olduğu, bu etkinin esas olarak konvansiyonel ventilatör ile senkronizasyon sağlanan gruptan kaynaklandığı bildirilmektedir<sup>108</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

Sistemik derleme ve meta-analizlerde NIPPV'nin post ekstübasyon döneminde tedavi başarısını artırdığı belirtilmiştir<sup>80,108</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Ancak, post ekstübasyon döneminde NIPPV'nin nCPAP'e göre BPD oranını azaltmadığı bildirilmiştir<sup>80</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

#### **Türk Neonatoloji Derneği Önerileri**

- Bronkopulmoner displazi riski yüksek olan prematüre bebeklerde primer NSD yöntemi olarak nCPAP yerine NIPPV tercih edilebilir **(B)**.
- Uygun ventilatör ve deneyimli ekip varlığında, mekanik ventilatör ile senkronize NIPPV önerilir **(B)**.
- Post ekstübasyon döneminde BPD'yi azalttığı gösterilmese de yüksek riskli prematüre bebeklerde NIPPV, nCPAP'a kıyasla ekstübasyon başarısızlığını azaltmak için tercih edilebilir **(B)**.

#### **5.3.1.2.3. Isıtılmış Nemlendirilmiş Yüksek Akımlı Nazal Kanül (HHHFNC)**

Isıtılmış nemlendirilmiş yüksek akımlı nazal kanül, kullanım kolaylığı, daha iyi hasta konforu ve daha az nazal travma ile ilişkilendirilmiş olsa da sağladığı pozitif havayolu basıncı değişkendir ve gerçek nCPAP etkisi öngörülemez. Bu nedenle çok prematüre bebeklerde başarısızlık riski artabilir.

Cochrane sistematik derlemesinde, HHHFNC'nin primer kullanımda nCPAP ile karşılaştırıldığında mortalite/BPD açısından belirgin farklılık yaratmadığı, ancak tedavi başarısızlığı ve İMV gereksinimini arttırdığı bildirilmiştir<sup>109</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Benzer şekilde, post ekstübasyon dönemini değerlendiren bir başka meta-analizde HHHFNC ve nCPAP arasında NSD başarısızlığı ve BPD riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır<sup>110</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Mevcut veriler, HHHFNC'nin konfor ve nazal travma açısından avantajlar sağlasa da BPD'yi azaltmaya yönelik doğrudan bir üstünlük göstermediğini ortaya koymaktadır.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Bronkopulmoner displazi riski yüksek prematüre bebeklerde primer NSD yöntemi olarak HHHFNC kullanılması önerilmez **(B)**.
- Post ekstübasyon döneminde HHHFNC nazal hasar riskini azaltması veya hasta konforu açısından seçili olgularda kullanılabilir **(B)**.
- Kullanılan ünitelerde, HHHFNC protokolü ile uygulama standardize edilmeli, başarısızlık kriterleri ve kurtarma stratejileri (nCPAP/NIPPV) önceden tanımlanmalı ve gerekli cihaz-arayüz altyapısı sağlanmalıdır **(D)**.

#### 5.3.1.2.4. Nazal Yüksek Frekanslı Ventilasyon (NHFV)

Nazal yüksek frekanslı ventilasyon (NHFV) çok düşük tidal volümler (Vt) ve yüksek frekanslarla ventilasyon sağlayarak CO<sub>2</sub> klirensini artırmayı, volüt travma ve atelektotravmayı azaltmayı hedefleyen bir NSD yöntemidir<sup>102</sup>. Cochrane sistematik derlemesi ve meta-analizinde primer NHFV'nin İMV ile karşılaştırılmasında BPD sıklığını azaltabileceği ancak farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir<sup>111</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Planlı ekstübasyon sonrası dönemde NHFV'nin etkinliği daha belirgindir ve BPD insidansını düşürdüğü bildirilmiştir. Buna karşın BPD ve ölüm birleşik sonlanımı açısından anlamlı fark gösterilememiştir<sup>111</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Post ekstübasyonda NHFV, nCPAP'e göre yeniden entübasyonu anlamlı azaltır ve BPD riskini de düşürebilir; NIPPV'ye kıyasla entübasyonu azaltmasına rağmen BPD'de belirgin üstünlük göstermemektedir<sup>102</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Mevcut veriler, NHFV'nin primer kullanımda BPD'yi önlemek için yeterli kanıt sunmadığını; post ekstübasyon döneminde ise seçilmiş vakalarda fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Rutin ilk seçenek olarak NHFV önerilmez, ancak nCPAP/NIPPV ile yeterli ventilasyon sağlanamayan seçilmiş vakalarda, uygun cihaz ve deneyimli ekip mevcutsa düşünülebilir **(B)**.
- Post ekstübasyon döneminde NHFV yeniden entübasyon oranını azaltmak amacıyla nCPAP yerine bir seçenek olarak değerlendirilebilir **(B)**.

#### 5.3.1.2.5. Nazal Nöral Ayarlanabilir Ventilasyon Desteği (nNAVA)

Nazal nöral ayarlı ventilasyon desteği, diyafram kasılmasına ait elektriksel aktiviteyi kullanarak hasta-ventilatör senkronizasyonunu optimize eden ileri bir NSD yöntemidir. Bu yaklaşım, ventilatörle uyumu artırarak solunum işini azaltabilir ve daha stabil havayolu basınçları sağlayabilir, ancak BPD'yi azalttığına dair kanıtları sınırlıdır<sup>102</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

Nazal NAVA'ya ilişkin sistematik derleme/meta-analizde örneklemin küçük olduğu; primer kullanımda BPD için belirsizlik olduğu bildirilmektedir. Post-ekstübasyon döneme odaklanan sınırlı

çalışmalarda, nazal NAVA'nın solunum desteği başarısızlığını azaltabileceği, ancak BPD üzerinde tutarlı bir etki göstermediği raporlanmıştır<sup>102</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Deneyimi ve uygun ventilatör altyapısı olan ünitelerde, hasta–ventilatör uyumsuzluğu veya belirgin apne sorunu bulunan seçilmiş olgularda, primer veya post-ekstübasyon dönemde nazal NAVA tercih edilebilir **(B)**.
- Bronkopulmoner displaziye önlemek amacıyla, nazal NAVA'nın rutin primer kullanımı önerilmez **(B)**.

#### 5.3.1.2.6. Noninvaziv Solunum Desteği İle İlgili Önemli Noktalar

Noninvaziv solunum desteğinin başarısı arayüz uyumu, hava kaçağı, nazal doku basısı ve nazal travmanın etkin yönetimine bağlıdır. Hava kaçağı ve doku basısı arttıkça hedeflenen distansiyon basıncı azalır, solunum iş yükü artar ve NSD başarısızlığı ile entübasyon riski yükselir.

Maske ve prong kullanımını karşılaştıran bir meta-analizde, nazal maske kullanımının ilk 72 saatte nCPAP başarısızlığını ve nazal travmayı azalttığı bildirilmiştir<sup>112</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Aynı çalışmanın alt grup analizinde, doğumdan hemen sonra maske kullanımının ağır BPD riskini azaltabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte bu bulgunun çok düşük kesinlikte olduğu vurgulanmıştır<sup>112</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Daha güncel Cochrane sistematik derlemesinde, maske kullanımının pronga kıyasla CPAP başarısızlığını ve nazal yaralanmayı azaltabileceği, mortalite ve diğer majör sonuçlarda ise belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir<sup>113</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Nazal travmayı önlemeye odaklanan bir başka meta-analizde (12 RKÇ, 1.271 bebek), nazal maske grubunda NSD tedavi başarısızlığının daha düşük olduğu gösterilmiş; ancak BPD için doğrudan kanıt sunulmamıştır<sup>114</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- En uygun arayüzler, HHHFNC yöntemi hariç, bi-nazal kısa prong ve nazal maskedir **(A)**.
- Kullanılan cihazlar arasında net bir üstünlük gösterilememiştir. Ancak YBÜ'de standart uygulama ve bakım paketinin olması, ekibin deneyimi NSD başarısını arttırmaktadır **(D)**.
- Noninvaziv solunum desteğine başlama, ayırma ve başarısızlık kriterleri çalışmalar arasında değişkenlik göstermektedir; bu nedenle ünitelerin kendi olanakları ve uyguladıkları NSD yöntemlerine göre standart kriterler belirlemesi iyi klinik uygulama olarak önerilir **(D)**.
- Hava kaçağını azaltacak arayüz seçimi ve yerleştirme, nazal travmayı önlemeye yönelik bakım paketlerinin kullanılması, NSD başarısını artıracaktır **(D)**.
- Bi-nazal prong kullanımında arayüzlerin devamlı ya da maske ile aralıklı değişimi NSD başarısını ve nazal travmayı azaltmadığı için rutin önerilmez **(B)**.

### 5.3.1.3 İnvaziv Solunum Desteği (Entübe Mekanik Ventilasyon)

İnvaziv mekanik ventilasyon, konvansiyonel ve yüksek frekanslı ventilasyon olarak iki ana gruba ayrılır. Noninvaziv solunum desteği yaygınlaşmış olsa da özellikle gebelik yaşı < 28 hafta olan prematürelere doğum odasında entübasyon ve invaziv solunum desteği nadir değildir<sup>112,113</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Kohort verileri, gebelik yaşındaki her bir haftalık azalmanın İMV oranını % 7–12 artırdığını; gebelik yaşı 22–25 hafta olan yaşam sınırındaki prematüre bebeklerde İMV'nin yalnızca kısa süreli stabilizasyonla sınırlı kalmayıp sıklıkla uzadığını da göstermektedir<sup>115,116</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**.

#### 5.3.1.3.1 Konvansiyonel Mekanik Ventilasyon

Akciğer koruyucu stratejilerin başında entübasyon ve İMV'den kaçınmak, bu mümkün değilse uygulama süresini kısaltmak gelmektedir. Gelişmiş ventilatörlerin solunum fizyolojisine uygun kullanımı, uygun modların ve ayarların seçimi mekanik ventilasyon süresini kısaltmaktadır. Solunum yetmezliğinin erken dönemi sonrası bazı prematüre bebeklerde hızlı iyileşme görülürken, diğer bir grupta bulgular kötüleşmekte ve İMV gereksinimi devam etmektedir. Bu bebeklerde erken gelişmekte olan BPD'ye ait patofizyolojik değişiklikler, postnatal iki veya üçüncü haftalarda artan tidal volüm (Vt) ve solunum desteği gereksinimi ile ortaya çıkmaktadır. Hem akut solunum yetmezliği hem de erken gelişmekte olan BPD döneminde akciğer koruyucu ve patofizyolojik değişikliklere uygun İMV yöntemlerinin kullanılması oldukça önemlidir.

İnvaziv mekanik ventilasyon tedavisinde başarının temel belirleyicisi, klinisyenin hastalığın fizyopatolojisini ve ventilasyon modlarının yenidoğan ile etkileşimini, ayrıca bu modların avantaj ve sınırlılıklarını ayrıntılı biçimde bilmesidir. Akciğer koruyucu ventilasyonda yüksek Vt ve kompliyans değişiklikleri nedeniyle Vt dalgalanmalarından kaçınılması önerilir<sup>101</sup>. Volüm hedefli ventilasyon (VHV), basınç veya volüm kontrollü modlarla birlikte uygulanabilen; hedef Vt'yi sabit tutarak inspiratuvar basıncın soluktan soluğa otomatik ayarlanmasını sağlayan bir yaklaşımdır<sup>117</sup>. Bu fizyolojik yaklaşım, ventilatör ilişkili akciğer hasarını azaltma ve dolaylı olarak BPD riskini düşürme potansiyeline sahiptir<sup>101,117,118</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Meta-analizlerde, basınç kontrollü ventilasyona kıyasla VHV'nin mortalite veya BPD birleşik sonucunu azalttığı (RR 0,73; % 95 GA 0,59–0,89; NNT: 8), ventilasyon süresini kısalttığı ve bazı ventilasyon ilişkili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir<sup>118</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Senkronize ventilasyon modlarının karşılaştırıldığı sistematik derlemelerde; A/C modunun mekanik ventilatörden ayrılma süresi ve ekstübasyon başarısızlığı açısından avantajlı olabileceği, ancak sonuçların eski ve sınırlı çalışmalara dayandığı bildirilmektedir<sup>119</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Ventilasyon modları olan A/C ve VHV ile SIMV ve VHV karşılaştırmalarında SIMV ve VHV'nin daha yüksek solunum işi ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır<sup>120</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**. Meta-analizde ise SIMV ile "Pressure Support Ventilation, Basınç Destek Ventilasyon (PSV)" dahil tüm solukların desteklendiği senkronize modlar

arasında BPD ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmadığı, ancak mekanik ventilatörden ayrılma süresinin SIMV’de daha uzun olduğu ve PSV’de daha çok kısa dönem fizyolojik yararlar (daha düşük ortalama havayolu basıncı, solunum hızı ve oksijen gereksinimi, artmış hasta-ventilatör uyumu) sağladığını gösterilmiştir<sup>119</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Bronkopulmoner displazi riski yüksek olan prematüre bebeklerde İMV gereksinimi söz konusu ve konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanacak ise VHV önerilir **(A)**.
- Hasta–ventilatör uyumunu artırmak amacıyla senkronize modlar önerilir **(A)**.
- Tüm solukların desteklendiği A/C ile SIMV arasında BPD açısından anlamlı fark olmaması nedeniyle, senkronize ventilasyon mod seçimi hastanın solunum fizyolojisine (spontan soluk etkinliği, solunum hızı ve zaman sabiti) göre bireyselleştirilmelidir **(C)**.
- PSV modu daha çok, kısa dönem senkronizasyon ve konfor açısından yararlar sağlar, BPD riskini azaltmak amacıyla rutin ve tek başına kullanımı önerilmez **(B)**.

### 5.3.1.3.2 Yüksek Frekanslı Osilatuar Ventilasyon (HFOV)

Yüksek frekanslı osilatuar ventilasyon çok düşük Vt ile ventilasyon sağlayarak volütravma, ateletotravma ve oksijen toksisitesini azaltmayı hedefler. Ayrıca akciğer ünitelerinin homojen ventilasyonunu sağlar. Bu fizyolojik yaklaşım, teorik olarak ventilatör ilişkili akciğer hasarını ve dolayısıyla BPD riskini azaltabilir<sup>121</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Primer ventilasyon yöntemi olarak veya konvansiyonel ventilasyonla yeterli gaz değişimi sağlanamayan vakalarda kurtarma yöntemi olarak HFOV uygulanmaktadır. Kurtarma yöntemi olarak geç dönemde başlanan HFOV’de, öncesinde yüksek basınç ve Vt ile karşılaşmış akciğerde hasar riski artabilmektedir. Bu nedenle, akciğer koruyucu stratejilerle birlikte yapılan çalışmalar, HFOV’un BPD üzerindeki etkisini daha net ortaya koymaya yardımcı olabilir. Elektriksel impedans tomografi temelli fizyolojik çalışmalar, HFOV’de aşırı distansiyon riskinin bulunduğunu ortaya koymuştur<sup>122</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Bu bulgular, HFOV uygulamasında bireyselleştirilmiş akciğer koruyucu stratejilerin önemini vurgulamaktadır.

Sistemik derlemede, primer HFOV kullanımının, volüm hedefli olmayan ve görece yüksek basınç veya Vt uygulanan konvansiyonel mekanik ventilasyon stratejilerine oranla BPD insidansında istatistiksel olarak anlamlı, ancak yeterli güce sahip olmayan bir azalma sağladığı, mortalite açısından ise anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir<sup>123</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Surfaktan alan prematüre bebeklerde elektif HFOV ile VHV dâhil konvansiyonel MV yöntemlerini karşılaştıran meta-analizde, BPD veya ölüm birleşik prognozu üzerinde küçük ve heterojen bir etki bildirilmiştir<sup>124</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Uygulamaların heterojenliği, etki büyüklüğünün sınırlı olması ve yüksek riskli (gebelik yaşı < 26 hafta) bebeklerde veri yetersizliği nedeniyle, akciğer koruyucu düşük Vt ile uygulanan VHV’ye kıyasla HFOV’un belirgin ve tutarlı bir üstünlüğü gösterilememiştir. Hacim garantili HFOV (HFOV-VG) ile ilgili sistematik

derlemelerde, yalnızca HFOV ile karşılaştırıldığında genel BPD insidansında anlamlı değişiklik saptanmazken, orta-ağır BPD olmaksızın sağkalımın arttığı bildirilmiştir<sup>125,126</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

#### **Türk Neonatoloji Derneği Önerileri**

- Primer HFOV, BPD riski olan prematüre bebeklerde rutin olarak önerilmez; seçilmiş hastalarda bireyselleştirilmiş klinik gereksinimler doğrultusunda değerlendirilebilir **(C)**.
- Volüm hedefli HFOV, fizyolojik açıdan umut vadetmekle birlikte, BPD'yi azalttığına dair yeterli klinik kanıt bulunmadığından rutin kullanımı önerilmez **(C)**.
- Konvansiyonel mekanik ventilasyonla yeterli ventilasyon sağlanamayan veya yüksek basınç gereksinimi olan vakalarda, akciğer koruyucu stratejiler eşliğinde HFOV, kurtarma yöntemi olarak düşünülebilir **(C)**.

#### **5.3.1.4. Ağır Bronkopulmoner Displazide Solunum Desteği**

Güncel BPD tanım ve sınıflamasına göre PMY 36. haftasında invaziv solunum desteği gereksinimi devam eden, trakeostomi planlanabilen ağır (Evre 3) BPD olguları bu başlık altında değerlendirilir<sup>127,128</sup>. Bu nedenle BPD tanısı alan ve solunum desteği gereken hastaların yönetimi RDS için önerilen solunum desteği stratejilerinden daha farklı olmak zorundadır<sup>129</sup>.

Ağır BPD'de artmış anatomik ve fonksiyonel ölü boşluk, küçük hava yollarında belirgin direnç artışı, fibrotik düşük kompliyanslı alanlar ile hiperinflasyon bölgeleri birlikte bulunur<sup>128-130</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Bu heterojen yapı nedeniyle, RDS'de sıklıkla kullanılan düşük Vt yüksek solunum sayısı stratejileri çoğu zaman yetersiz alveoler ventilasyona, kısa ekspirasyon süresine ve dinamik hiperinflasyona yol açar<sup>130,131</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için ağır BPD'de, görece daha yüksek Vt ve daha düşük solunum sayısı gerekebilir<sup>22,130,131</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Bu yaklaşım, volütravmayı artırmaktan ziyade, alveoler ventilasyonun fizyolojik olarak etkin hale getirilmesini hedefler. Heterojen akciğer yapısında, hızlı dolan (normal/hiperinflasyonlu) alanlar kısa zaman sabitlerine sahipken, fibrotik ve atelektatik alanlar uzun zaman sabitleri ile karakterizedir<sup>22,131</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Bu nedenle ağır BPD'de ventilasyon; akciğeri yüksek basınçlarla "açmaya" çalışmaktan çok, uzun zaman sabitli alveollerin dolmasına izin veren yeterli inspirasyon süresi (Ti) ve hava hapsini önleyecek yeterli ekspirasyon süresi (Te) üzerine kurulmalıdır<sup>22,130,131</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**.

Ağır BPD'de solunum desteğinin temel amacı, normal kan gazı değerlerine ulaşmaktan ziyade dokulara yeterli oksijen sunumunu ve pulmoner vasküler stabiliteyi sürdürmektir<sup>129,132</sup>. Bu hasta grubunda hipokapni varlığı, pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner hipertansiyonun derinleşmesi ile ilişkilidir<sup>132,133</sup>. Ağır BPD'de aynı anda atelektazi ve hiperinflasyon bölgeleri bulunabildiğinden, yüksek PEEP bazı alanlarda oksijenasyonu artırırken diğer alanlarda hava hapsini ve özellikle PH varlığında sağ ventrikül yükünü artırabilir<sup>127,131,133</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Gibbs ve ark. yerleşik ağır BPD'de 8–12 mL/kg aralığında (gerektiğinde daha yüksek) Vt'lerin artmış ölü boşluğu kompanse ederek ventilasyon

etkinliğini artırdığını, bunun sıklıkla daha düşük solunum sayıları ve uzamış ekspirasyon süresi ile birlikte uygulanması gerektiğini vurgulamıştır<sup>128</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**.

Ekspirasyonun büyük bölümü (%99) yaklaşık beş zaman sabiti içerisinde tamamlandığından, yeterli akciğer boşalmasını sağlayabilmek için uzatılmış Ti ile uyumlu olacak şekilde Te ve solunum sayısı bireyselleştirilmelidir. Seçilmiş vakalarda, heterojen akciğerde yavaş üniteleri doldurabilmek için Ti'nin en az 0,5 saniye veya daha yüksek uzatılması ve I:E oranının  $\geq 1:3$  olacak şekilde ayarlanması CO<sub>2</sub> atılımını kolaylaştırabilir<sup>127-131,133</sup> **(Kanıt düzeyi 4)**. Çoğu olguda genellikle 15–30/dk aralığında solunum sayıları kullanılmakla birlikte, optimal değer hastanın akciğer mekaniği, gaz değişimi, atelektazi ve hava hapsi bulgularına göre bireyselleştirilmelidir<sup>128,129,131,133</sup> **(Kanıt düzeyi 4)**. Yerleşik ağır BPD'de "tek bir üstün ventilasyon modu"nu destekleyen güçlü randomize kontrollü çalışma verisi yoktur. Yönetim; hasta–ventilatör uyumu, ventilasyon stabilitesi, daha az ve daha seyrek ayar değişikliği ve kronik bakım yaklaşımına dayanır<sup>127,131,133</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**. Hacim hedefli stratejiler/Vt izlemi ve senkronizasyonun, aşırı Vt dalgalanmasını azaltabileceği ve konfor/uyum sağlayabileceği; ancak kanıtların çoğunun fizyolojik ve gözlemsel olduğu bildirilmektedir<sup>130,131,133</sup> **(Kanıt düzeyi 3)**.

Ağır BPD hastalarında permisif hiperkapni ve aşırı oksijen kullanımından kaçınılması gereklidir<sup>130,132</sup>. Agresif normokapni hedefinin daha yüksek ventilatör basınç/volüm gerektirerek akciğer hasarını ve hava hapsini artırabileceğini<sup>134</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**; ideal PCO<sub>2</sub> düzeyleri ile ilgili net bir fikir birliği olmamakla beraber pH  $\geq 7,25$  korunarak PaCO<sub>2</sub> 45,0-54,8 mmHg aralığının klinikte hedeflenebileceği belirtilmektedir<sup>135</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Oksijen yönetiminde, ağır BPD'de hedef SpO<sub>2</sub> aralıkları genellikle RDS önerilerinden daha yüksektir. Aşırı hiperoksi (FiO<sub>2</sub> > 0,60), ekstrapulmoner şant nedeniyle etkisiz olabilir ve akciğer hasarını ağırlaştırabilir; bu nedenle yanıt alınamayan durumlarda FiO<sub>2</sub>'nin kontrolsüz artırılmasından da kaçınılmalıdır<sup>136</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Ağır BPD'de İMV ayarları, artmış ölü boşluk ve uzun zaman sabitleri dikkate alınarak Ti süresi (en az  $\geq 0,5$  saniye), uygun Te (beş zaman sabiti olacak şekilde bireysel), daha düşük solunum sayısı (genellikle 15–30/dk), orta Vt (genellikle 6–10 mL/kg), biçimde bireyselleştirilmelidir **(C)**.
- PEEP, rutin olarak artırılmamalı; atelektaziyi önlerken hava hapsini artırmayacak en düşük düzey hedeflenerek bireysel ayarlanmalıdır **(C)**.
- Pulmoner hipertansiyon varlığında aşırı ortalama havayolu basıncı artışından kaçınılmalıdır **(C)**.
- Ağır BPD'de tek bir üstün ventilasyon modu yoktur; yaklaşım hasta–ventilatör uyumu ve stabilite temelinde belirlenmelidir **(C)**.
- Permisif hiperkapni, gereksiz ventilasyon yükünü ve kardiyopulmoner olumsuz etkileri önlemek amacıyla tercih edilebilir, hipokapniden kaçınılmalıdır **(C)**.

### 5.3.2. Surfaktan Tedavisi

#### 5.3.2.1. Surfaktan Tedavisi

Doğumu izleyen ilk günlerdeki surfaktan tedavisi için bkz "Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2026 Güncellemesi".

Son sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre RDS'li prematüre bebeklerde (gebelik yaşı < 37 hafta) "Less Invasive Surfactant Administration (LISA)" ya da ince kateter aracılığıyla doğumdan hemen sonra erken dönemde intratrakeal surfaktan uygulamasının INSURE yöntemine göre BPD riskini, nCPAP süresini, ilk 72 saatte MV ve entübasyon, pnömotoraks, peri-intraventiküler kanama sıklığını, hastanede kalış süresini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir<sup>137-139</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Respiratuvar distres sendromu gelişen prematüre bebeklerde doğal surfaktan kullanımının BPD'siz sağ kalımı iyileştirdiği ve özellikle daha yüksek dozda poractant alfa kaynaklı surfaktanın RDS gelişen bebeklerde ölüm oranını veya BPD'yi azaltmak için sığır kaynaklı surfaktana göre daha üstün olabileceği bildirilmiştir<sup>140</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Ancak, özellikle uzamış solunum yetersizliği olan aşırı prematüre bebeklerde (gebelik yaşı < 28 hafta ve doğum ağırlığı ≤ 1000 g) yaşamın 48. saatinden sonra ek surfaktan uygulamasının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı son meta-analizde; PMY 36. haftada mortalite veya BPD bileşik sonucu bakımından bir faydasının olmadığı **(Kanıt düzeyi 1+)**, geç surfaktan uygulamasının ilk bir yaşta solunum desteği gereksinimini azalttığı **(Kanıt düzeyi 1+)** belirtilse de taburculukta mortalite, BPD sıklığı, postnatal steroid gereksinimi ve hastaneye yeniden yatış bakımından bir farklılığın bulunmadığı ve ek güçlü çalışmalara ihtiyaç olduğu rapor edilmiştir<sup>141</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- RDS gelişen prematüre bebeklerde doğumdan hemen sonra erken dönemde doğal surfaktan preparatlarının LISA yöntemi ile intratrakeal uygulanması BPD'siz sağ kalım oranlarını arttıracığı için önerilir **(B)**.
- Geç surfaktan uygulaması (> 48 saat) mortalite veya BPD sıklığı bakımından faydalı gözükmemektedir **(B)**.

#### 5.3.2.2. Surfaktan + Budesonid Tedavisi

Respiratuvar distres sendromu gelişen prematüre bebeklerde erken dönemde budesonidin (0,25 mg/kg) surfaktana adsorbe ettirilerek intratrakeal uygulanmasının tek başına surfaktan uygulanmasıyla kıyaslandığı son dönem meta-analiz ve sistematik derlemelere bakıldığında; budesonid + surfaktan uygulamasının BPD sıklığını, MV süresini, oksijen gereksinimini, hastanede kalış süresini, PDA sıklığını ve tekrar surfaktan gereksinimini belirgin olarak azalttığı, kısa dönemde komplikasyonların

(pnömotoraks, PH, İVK), periventriküler lökomalazi, mortalite, gastrointestinal kanama, hiperglisemi) olmadığı hatta düzeltilmiş 2-3 yaşında nörogelişimsel sonuçlarda da olumsuz bir kanıtla rastlanılmadığı rapor edilmiştir<sup>142,143</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)** Ancak RDS gelişen aşırı prematüre ( $\leq 28$  hafta) bebeklerde budesonid + surfaktan kullanımının tek başına surfaktana kıyasla BPD insidansı ya da şiddetini azaltmada bir üstünlüğünün olmadığı dolayısıyla mevcut kanıtlara göre bu grupta rutin kullanımının önerilemeyeceği de belirtilmektedir<sup>144</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Respiratuvar distres sendromu gelişen prematüre bebeklerde (gebelik yaşı > 28 hafta) doğumdan hemen sonra erken dönemde budesonid (0,25 mg/kg) + doğal surfaktan preparatlarının intratrakeal uygulanması BPD sıklığını azaltabilir, ancak rutin kullanımı önerilmez **(B)**.

### 5.3.3. Patent Duktus Arteriyozus Tedavisi

Prematüre bebeklerde patent duktus arteriyozus varlığı, hemodinamik özellikleri, süresi ve tedavisi BPD gelişiminde etki edebilir. Bu konudaki öneriler için bkz. "Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriyozusa Yaklaşım Rehberi 2026 Güncellemesi"

### 5.3.4. Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

Prematüre bebeklerde PH gelişme oranı ortalama % 24 iken, BPD'li vakalarda PH insidansı hafif BPD'de % 5, orta BPD'de % 18 ve ağır BPD'de % 41 oranında bildirilmektedir<sup>12,36</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**. BPD ilişkili PH olarak adlandırılan bu hastalarda morbidite ve mortalite belirgin olarak artmaktadır<sup>145,146</sup>. BPD olup PH gelişen vakalarda mekanik ventilasyon, oksijen desteği, hastanede kalış süreleri uzamakta, evde oksijen desteği ihtiyacı, trakeostomi gereksinimi ve motor alanda nörogelişimsel bozukluk riski artmaktadır<sup>145-147</sup>.

Pulmoner hipertansiyon tanısında kalp kateterizasyonu altın standart olarak kabul edilmekle birlikte invaziv bir yöntem olması nedeniyle, ekokardiyografik değerlendirme yenidoğanlarda PH tanısında alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır<sup>36</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**. BPD tanısı konulanlarda EKO değerlendirmesinin yapılması gerektiği, BPD'ye bağlı PH riski taşıyan prematüre bebeklerin ise yaşamın en erken 7. gününden itibaren EKO ile taranabileceği belirtilmektedir<sup>136</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde inhale nitrik oksit (iNO) ve oral sildenafil uygulaması en etkin yöntem olarak değerlendirilirken iNO yoksa oral sildenafil ve milrinon tedavisi alternatif olarak kullanılabilir<sup>148</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Bronkopulmoner displazide PH yönetimine ilişkin daha ayrıntılı bilgiler için "The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN) "Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Çalışma Grubu" 2019 Uzlaşma Raporu"na bakılabilir, bununla birlikte daha güncel veriler eşliğinde TND önerileri Tablo 6'da özetlenmiştir<sup>136</sup>.

**Tablo 6: Türk Neonatoloji Derneği BPD ve PH'da Tanısal Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Önerileri**

Tanısal Yaklaşım	İzlem ve Tedavi
<p>- PH riski taşıyan bebeklerin postnatal 7. günden itibaren EKO ile taranması önerilir <b>(B)</b>.</p> <p>- BPD veya BPD/ek oksijen alan tüm bebeklerin düzeltilmiş yaş 34-36. haftada ve taburculukta EKO ile değerlendirilmesi önerilir <b>(C)</b>.</p>	<p>* İzlemede pre-dukta SpO<sub>2</sub>'nin % 92-95 arasında tutulması, %85'in altında aralıklı desatürasyonlardan veya preduktal SpO<sub>2</sub>'nin %97'nin üzerinde olduğu hiperoksiden kaçınılması önerilir <b>(B)</b>.</p>
<p>- EKO'da;</p> <p>*Pulmoner arter/venler, şantlar ve anatomik yapılar</p> <p>*Ventriküllerin fonksiyonları ve boyutları</p> <p>*İnterventriküler septumun konumu</p> <p>*Triküspit ve pulmoner kapak regürjitasyonu</p> <p>*Eş zamanlı sistemik kan basıncı değerlendirilmesi önerilir <b>(B)</b>.</p>	<p>*iNO tedavisi;</p> <p>- ≤ 34 hafta ve solunum yetmezliği olanlarda BPD insidansını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu hastalarda iNO kullanımında bireysel davranılması ve dikkatli olunması, istenilen etki görülmediğinde tedavinin hemen kesilmesi <b>(D)</b>,</p> <p>- Daha büyük bebeklerde invaziv mekanik ventilasyonda ve PaO<sub>2</sub> &lt; 100 mmHg (% 100 O<sub>2</sub> alırken) veya OI &gt; 25 olanlarda oksijenasyonu düzeltmek ve ECMO ihtiyacını azaltmak için önerilmektedir <b>(A)</b>.</p>
<p>- Tedavi başlamadan önce pulmoner venöz darlık <b>(B)</b>, sol taraflı kalp hastalığından kaynaklanan obstrüksiyon ve ciddi sol ventrikül disfonksiyonu <b>(C)</b>, duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı, ağır methemoglobinemi dışlanmalıdır <b>(D)</b>.</p> <p>- Tüm bebekler, pre ve postduktal SpO<sub>2</sub> ölçümleri, EKO ve hastalığın şiddetine bağlı olarak NT-proBNP (troponin isteğe bağlı) düzeyleri ile takip edilmelidir; klinik iyileşme veya iyileşme olmamasına göre tedavi yönlendirilmelidir <b>(C)</b>.</p> <p>- EKO ile karar verilemeyen ve ilaç tedavisi düşünülen hastalarda kardiyak kateterizasyon (tanıyı doğrulamak ve şiddeti belirlemek için) planlanmalıdır <b>(C)</b>.</p>	<p>* Pulmoner hipertansiyon saptanan yenidoğanlarda en etkin tedavi modalitesi olarak iNO + oral sildenafil tedavisi, eğer iNO yoksa alternatif tedavi yöntemi olarak oral sildenafil + milrinon kombinasyonu kullanımı önerilmektedir <b>(B)</b>.</p> <p>*Yenidoğanda PH veya BPD ilişkili PH durumunda, özel bir santral kateter yoluyla intravenöz prostasiklin veya prostanoidler veya solunum yoluyla iloprost veya epoprostenol kullanımı düşünülebilir <b>(C)</b>.</p>

BPD: Bronkopulmoner displazi, EKO: Ekokardiyografi, ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation, PH: Pulmoner hipertansiyon, iNO: İn hale nitrik oksit, OI: Oksijenasyon indeksi

### 5.3.5. Sıvı Tedavisi ve Beslenme

Bronkopulmoner displazili bebeklerde hastalığın değişik gelişim evrelerinde farklı sıvı ve beslenme yaklaşımlarına gereksinim vardır. Bu konudaki güncel kanıt ve öneriler için bkz. "Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi Rehberi 2024 ve Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi 2021".

### 5.3.6. İlaç Tedavileri

#### 5.3.6.1. Kafein

Kafein, prematürelilik apnesinin tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği büyük randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş, bu nedenle prematüre bebeklerde standart olarak kullanılan bir metilksantindir<sup>81</sup>. Solunum merkezi uyarımı, karbondioksite duyarlılığın artırılması ve ventilatör desteğinden ayrılmayı kolaylaştırıcı etkileri sayesinde mekanik ventilasyon süresini kısaltır ve dolaylı olarak BPD gelişim riskini azaltır<sup>81</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**.

DeneySEL çalışmalarında kafeinin anti-enflamatuar, antioksidan, antifibrotik ve antiapoptotik özellikler gösterebildiği ve akciğer gelişimini modüle edebileceği bildirilmiştir; ancak bu bulguların klinik sonuçlara doğrudan ve tutarlı biçimde yansıdığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır<sup>149,150</sup> **(Kanıt düzeyi 4)**.

Erken/profilaktik kafein kullanımını değerlendiren meta-analizde, erken başlanan kafeinin BPD riskini azalttığı ve taburculuk öncesi mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir<sup>151</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Erken (0–2 gün) ve geç ( $\geq 3$  gün) başlama stratejilerini karşılaştıran güncel sistematik derleme ve meta-analizde ise erken başlanan grupta BPD ve BPD/mortalite birleşik prognozunun azaldığı, tek başına mortalite oranlarında azalma olmadığı bildirilmiştir<sup>152</sup>. Tek başına mortalite ile ilgili sonuç, prognozu daha kötü olan bebeklerin tercihi olarak erken tedavi grubuna dahil edilmesine bağlı endikasyon yanlılığı ile açıklanabilir<sup>152</sup> **(Kanıt düzeyi: 2++)**. Bu nedenle, “profilaktik çok erken kafein” stratejisinin mortalite üzerindeki gerçek etkisini ortaya koyabilecek, iyi tasarlanmış, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip yeni randomize kontrollü çalışmalarla güçlü ve tutarlı kanıtlar elde edilene kadar dikkatli bir yaklaşım benimsenmelidir.

Yüksek doz kafein stratejileri, daha güçlü solunum stimülasyonu ile mekanik ventilasyon süresini kısaltabilir. Cochrane sistematik derlemesinde, yüksek doz kafeinin BPD riskini azaltabileceği ve taburculuk öncesi mortaliteyi artırmadığı bildirilmiştir<sup>153</sup>; ancak doz stratejilerinin heterojenliği ve güvenlik verilerinin sınırlılığı nedeniyle kanıt düzeyi düşüktür **(Kanıt düzeyi 1+)**. Daha güncel bir meta-analiz, yüksek idame dozlarının BPD riskini azaltabileceğini göstermiştir<sup>154</sup>; ancak uzun dönem nörogelişimsel sonuçlara ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır<sup>155</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Avrupa RDS Konsensus Rehberi’nde, mekanik ventilasyondan ayrılmayı kolaylaştırmak ve BPD gelişme riskini azaltmak amacıyla gebelik yaşı <32 hafta olan prematüre bebeklerde standart dozlarda profilaktik kafein sitrat tedavisi uygulanması önerilmektedir<sup>73</sup>. Kafein tedavisinin kesilme zamanının BPD üzerine etkisini değerlendiren doğrudan kanıt yoktur.

## Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Mekanik ventilasyondan ayırmayı kolaylaştırmak ve BPD gelişme riskini azaltmak amacıyla gebelik yaşı <32 hafta olan prematüre bebeklerde profilaktik kafein sitrat (20 mg/kg iv yükleme, 24 saat sonra 5-10 mg/kg iv veya po idame) tedavisi önerilir **(A)**.
- Yüksek doz kafein, BPD riskini azaltma potansiyeline rağmen güvenlik ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlara ilişkin belirsizlikler nedeniyle BPD'yi önleme amacıyla rutin olarak önerilmez; standart doz tercih edilmelidir **(B)**.

### 5.3.6.2. Steroid Tedavisi

Prenatal ve postnatal enflamasyon BPD patogenezi içindeki en önemli patofizyolojik mekanizmayı oluşturur ve alveoler ve vasküler gelişimi olumsuz etkileyerek tipik histopatolojik ve klinik bulgulara yol açar<sup>156</sup>. Kortikosteroidler BPD aday ve BPD tanılı hastalarda en sık kullanılan, üzerinde en çok çalışılan, ancak hala standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır. Sistemik kortikosteroidler, enflamatuvar yanıtı baskılayarak ventilasyon gereksinimini ve ekstübasyon başarısızlığını azaltabilir. Bu fizyolojik avantaj, doğum sonrası ilk haftada yüksek solunum desteğine gereksinim duyan yenidoğanlarda BPD gelişimini azaltma potansiyeline sahiptir<sup>156-158</sup>. Ancak potansiyel kısa ve uzun dönem yan etkiler nedeniyle yarar–risk dengesi hasta özelliklerine göre değerlendirilmelidir<sup>156-158</sup>.

#### 5.3.6.2.1. Sistemik Steroid Tedavisi

##### 5.3.6.2.1.1. Erken (0-7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi

Erken dönemde deksametazon kullanımını değerlendiren Cochrane derlemesi (32 RKÇ, 4.395 bebek), BPD ve BPD/mortalite birleşik prognozunda azalma gösterirken; spontan intestinal perforasyon (SİP) ve nörogelişimsel olumsuz sonuçlarda belirgin artış bildirmiştir<sup>157</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Yüksek toplam doz ve uzun süreli uygulamalar nörogelişimsel riskleri artırmaktadır<sup>157</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Bazal BPD riskine göre yapılan meta-regresyon analizlerinde, çok yüksek riskli bebeklerde net fayda, düşük riskli bebeklerde net zarar bildirilmiştir<sup>159</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**.

Deksametazona bağlı olumsuzluklar, erken hidrokortizon çalışmalarını gündeme getirmiştir. Erken hidrokortizon meta-analizlerinde BPD/mortalite birleşik sonlanımı ve mortalitede küçük azalma görülürken, BPD'siz sağ kalım belirgin değişmemiş; olumsuz nörogelişimsel sonuçlarda artış saptanmamıştır<sup>157</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. PREMILOC çalışmasında düşük doz hidrokortizon BPD'siz sağ kalımı artırmış; ancak gebelik yaşı 24–25 hafta olan prematüre bebeklerde erken sepsis riski de artmıştır<sup>160</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Risk-temelli modeller, erken hidrokortizon kararlarının bireyselleştirilmesini desteklemektedir<sup>161</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

## Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Erken (< 8 gün) deksametazon, gebelik yaşı < 28 hafta ve İMV gereksinimi devam eden prematüre bebeklerde rutin olarak kullanılmamalıdır **(A)**.
- Erken (< 8 gün) düşük doz hidrokortizon, gebelik yaşı < 28 hafta olan prematüre bebeklerde rutin önerilmez; ancak çok yüksek BPD riski varsa, SİP ve erken sepsis açısından (özellikle <24–25 hafta olan bebeklerde) yakın izlem altında bireyselleştirilmiş olarak düşünülebilir **(C)**.

### 5.3.6.2.1.2. Geç (> 7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi

Erken sistemik steroid kullanımına bağlı ciddi nörogelişimsel olumsuz sonuçların gösterilmesi, postnatal 7. günden sonra uygulanan (geç) sistemik steroid stratejilerinin yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır. Bu çerçevede, kısa süreli ve düşük doz tedavi protokolleri, olası yan etkileri azaltırken BPD ve ilişkili mortaliteyi düşürmeyi hedefleyen yaklaşımlar olarak araştırılmıştır<sup>162</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

Geç postnatal dönemde sistemik steroid kullanımının etkinliği ve güvenliği doz, süre ve bazal BPD riski ile yakından ilişkilidir. Düşük doz deksametazonun (DART çalışması protokolü; 0,89 mg/kg kümülatif dozda, 10 gün) temel yararı, ekstübasyon başarısını artırması olup, BPD veya mortalite oranlarında tutarlı bir azalma gösterilememiştir<sup>163</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Bu nedenle DART-benzeri düşük doz rejimler, erken gelişmekte olan BPD döneminde (7-28 gün) BPD'yi önleyici bir stratejiden çok, invaziv mekanik ventilasyondan ayrılmayı kolaylaştırıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir. Postnatal sistemik deksametazon tedavisinde yarar–risk ilişkisinin doz, süre ve bazal BPD riskine bağımlı olduğu, farklı meta-analizlerde değişken zamanlama ve kümülatif doz rejimlerinin rapor edilmesiyle ortaya konmuştur<sup>158,164</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Son yayımlanan ağ meta-analizinde kümülatif deksametazon dozuna göre tedavi protokolleri; düşük < 2 mg/kg, orta 2–4 mg/kg, yüksek > 4 mg/kg doz grupları olarak sınıflandırılmıştır<sup>165</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Orta kümülatif doz grubunda (2–4 mg/kg) BPD/mortalite birleşik prognoz açısından daha belirgin bir azalma bildirilmiştir<sup>165</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Bu doz aralığı, DART protokolünde kullanılan düşük kümülatif dozdan belirgin olarak daha yüksektir ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlara ilişkin veriler sınırlı ve tutarsızdır<sup>163,165-167</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Bu nedenle orta kümülatif dozların sağladığı potansiyel faydanın, uzun dönem güvenlik açısından net bir üstünlük sağladığı söylenemez. Tedavi klinik yanıtının, başlama ve sonlandırma kriterlerinin belirsiz olduğu uygulamalarda ve tekrarlayan/ardışık tedavilerde yüksek kümülatif doz sınırlarına kontrolsüz olarak ulaşma riski bulunmaktadır<sup>158,163,164</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**.

Güncel bir meta-analizde geç sistemik kortikosteroidler kullanımı; 7–28 gün (erken gelişmekte olan BPD), 28 gün–PMY 36. hafta (geç gelişmekte olan BPD) ve PMY ≥ 36. hafta (yerleşik BPD) olarak üç dönemde değerlendirilmektedir<sup>163</sup>. Bu sınıflama, sistemik kortikosteroid tedavilerinde fayda zarar dengesinin gözetilerek hastanın klinik özelliklerine göre tedavi planlamasına yardımcı olabilir:

- **Erken gelişmekte olan BPD (7–28 gün);** DART çalışmasında düşük doz deksametazon (toplam 0,89 mg/kg kümülatif dozda, 10 gün süren düşük doz) ekstübasyon başarısını artırmış; mortalite/BPD ve uzun dönem nörogelişimde olumsuzluk saptanmamıştır<sup>162</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. 2021 Cochrane meta-analizinde geç dönemde yalnızca deksametazon kullanılan çalışmalarda BPD ve mortalite/BPD azalması tutarlı bulunmuş; hidrokortizon için net fayda gösterilmemiştir<sup>163</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Önemli bir diğer çalışma olan STOP-BPD randomize kontrollü çalışmasında, gebelik yaşı < 30 hafta olan ve invaziv mekanik ventilasyondan ayrılamayan bebeklerde 22 gün süreli yüksek doz hidrokortizon uygulanmıştır. Hidrokortizon STOP-BPD çalışmasında ekstübasyonu arttırmış; ancak BPD, mortalite ve nörogelişimde fark gösterilmemiştir<sup>166</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Doyle ve arkadaşlarının analizinde, postnatal sistemik steroidlerin yararının, bazal BPD riskine bağlı olduğu gösterilmiş; bazal BPD riski % 60 ve üzerinde olan bebeklerde faydanın en belirgin olduğu rapor edilmiştir<sup>167</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Daha güncel risk-temelli analizlerde ise, bazal BPD riskinin % 40'ı aşması durumunda postnatal steroid tedavisinin net fayda sağlayabileceği; BPD riskindeki her % 10'luk artış için steroid kullanımına bağlı ölüm veya serebral palsi riskinde %3,6'lık azalma bildirilmiştir<sup>168</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**.
- **Geç gelişmekte olan BPD (28 gün–PMY 36. hafta);** bu dönem, akciğer hasarının geri dönüşümlü inflamasyon ile yapısal yeniden yapılanma ("remodelling") arasında bir geçiş sürecini temsil eder. Hastalar sıklıkla invaziv veya noninvaziv solunum desteğine bağımlıdır; ancak akciğer gelişimi halen devam etmektedir. Postnatal 28. gün sonrası başlanan deksametazon tedavilerinde; BPD oranı, mortalite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar üzerine net ve tutarlı bir fayda gösterilememiştir<sup>163,167</sup> **(Kanıt düzeyi 2++)**. Bu döneme ait hidrokortizon tedavilerine ait kanıtlar da çok sınırlıdır<sup>4</sup>. STOP-BPD çalışması geç gelişmekte olan BPD döneminde hidrokortizonun klinik faydasını destekleyen yeterli kanıt sunmamaktadır<sup>166</sup> **(Kanıt düzeyi 1-)**.
- **Yerleşik BPD (PMY ≥ 36. hafta);** bu dönemde BPD'ye ait kronik ve yapısal olarak patolojik değişiklikler tamamlanmıştır. Akciğer gelişiminde alveoler azalma, fibrosiz, ödem ve atelektazi ile parankim hasarı ön planda iken hava yolunda yeniden yapılanma belirginleşmiş olup, geri dönüşümlü inflamatuvar süreçler sınırlıdır. Sistemik kortikosteroid tedavisinin hastalığın seyrini değiştirdiğini gösteren RKÇ bulunmamaktadır.

## Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Yüksek BPD riski olan ve İMV'den ayrılamayan seçilmiş olgularda, DART protokolü (0,89 mg/kg kümülatif doz) deksametazon ekstübasyonu kolaylaştırmak amacıyla düşünülebilir **(B)**.
- DART protokolüne yanıt alınamayan ve çok yüksek BPD riski taşıyan seçilmiş olgularda, toplam doz 2–4 mg/kg'yi aşmayan yalnızca özel durumlarda ve yakın izlem altında bireyselleştirilerek düşünülebilir **(B)**.
- Geç gelişmekte olan BPD döneminde (28 gün– PMY 36. hafta) sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmez **(B)**.
- Yerleşik BPD (PMY  $\geq$  36. hafta) döneminde, tedavi veya hastalığın seyrini değiştirmek amacıyla rutin, uzun süreli veya tekrarlayan steroid tedavileri önerilmez **(B)**. Ancak, akut ve geri dönüşümlü hava yolu sorunlarında, multidisipliner değerlendirme sonrası kısa süreli steroid kullanımı düşünülebilir **(C)**.
- Yüksek kümülatif doz  $> 4$  mg/kg deksametazon tedavisi rutin önerilmez **(B)**.
- Tekrarlayan veya ardışık kürler, ek yarara dair kanıtı bulunmadığı ve güvenlik belirsizliği nedeniyle rutin uygulanmamalıdır **(B)**.
- Tedavi öncesi yüksek bazal BPD riski (ör. İMV'den ayrılamama) doğrulanmalı, tedavi başlama ve sonlandırma kriterleri tanımlanmalıdır **(C)**.

### 5.3.6.2.2. İnhal Steroid Tedavisi

Prematüre bebeklerde BPD insidansını azaltmada inhale pulmoner kortikosteroid (budesonid, beklametazon ve flutikazon) uygulamalarıyla ilgili son sistematik derlemeler ve meta-analizlere bakıldığında; özellikle budesonidin erken dönemde (postnatal  $< 14$  gün) inhale uygulanmasıyla PMY 36. haftada BPD ve PDA sıklığı üzerine kısa ve uzun dönemde (düzeltilmiş yaş 18-36 ay) yan etki riski görülmeksizin olası olumlu bir etkisinin olduğu; BPD sıklığında bir azalma (% 27) görülebileceği, ancak geç dönemde (postnatal  $\geq 7$  gün) inhale steroidlerin BPD ya da mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir<sup>162,166,169-172</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Budesonidin intratrakeal olarak surfaktanla birlikte kullanılmasının tek başına inhale budesonide göre prematüre bebeklerde BPD insidansı ve mortalitesini azaltmada çok daha faydalı olduğu ve yan etki riskinin de bulunmadığı bildirilmektedir<sup>172</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

#### 5.3.6.2.2.1. Erken (0-7 gün) İnhal Steroid Tedavisi

Prematüre bebeklerde (gebelik yaşı  $\leq 32$  hafta) erken dönem inhale kortikosteroidlerden özellikle budesonid kullanımı PMY 36. haftada BPD sıklığını azaltmada kısa ve uzun dönem (düzeltilmiş yaş 18-36 ay) yan etki riski olmaksızın etkili gözükmekte, ancak mortalite üzerine çelişkili veriler bulunmaktadır<sup>162,166,170-172</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**. Budesonidin intratrakeal olarak surfaktan ile birlikte uygulanmasının ise tek başına inhale budesonide göre aşırı prematüre bebeklerde BPD riskini azaltmada çok daha yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>171</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Erken inhale kortikosteroidlerin aşırı prematüre bebeklerde BPD'yi önlemede rutin kullanımı önerilmez **(B)**.

#### 5.3.6.2.2.2. Geç (> 7 gün) İnhale Steroid Tedavisi

Bronkopulmoner displazi gelişme riski olan prematüre bebeklerde postnatal 7. günden sonra inhale kortikosteroid kullanımının mortalite veya BPD'yi azaltıp azaltmadığı net olarak bilinmemekle birlikte Kanada Pediatri Derneği BPD önlenmesi için rutin inhale steroid kullanımını ya da postnatal 1 haftadan sonra BPD tedavisi için inhale kortikosteroid kullanımının önerilemeyeceğini bildirmektedir<sup>169,170</sup> **(Kanıt düzeyi 1+)**.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Geç inhale kortikosteroidlerin BPD ve BPD/mortalite üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadığı için kullanımı önerilmez **(A)**.

#### 5.3.6.3. Vitamin A

Vitamin A normal akciğer dokusunun büyümesi, tamiri ve solunum yolu epitelinin bütünlüğünün sağlanması için gereklidir. Aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Vitamin A sinyal yolları, alveoler septasyon, elastin sentezi ve tip II pnömosit maturasyonunda rol oynayarak akciğer gelişimi ve doku bütünlüğünü destekler. Prematüre bebeklerde vitamin A depoları ve vitamin A transport taşıyıcı protein, "retinol-binding protein" (RBP) düzeyleri düşüktür ve bu durum BPD gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur<sup>173,174</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**.

Güncel sistematik derleme ve meta-analizde, vitamin A desteği BPD insidansını anlamlı olarak azaltmıştır (RR 0,83; % 95 GA 0,4–0,93; NNT: 16; p=0,002); mortalite ve nörogelişimsel sonuçlarda fark saptanmamıştır<sup>173</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Faydanın, bazal vitamin A alımı düşük (< 1,500 IU/kg/gün) bebeklerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir<sup>173</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**. Benzer sonuçlar başka bir meta-analizde de gösterilmiştir<sup>174</sup> **(Kanıt düzeyi 1++)**.

"NICHD Neonatal Research Network'ün" faz III çalışmasının yeniden analizinde, doğum ağırlığı 401–1000 g olan ve ilk 24 saatte solunum desteği alan bebeklere haftada üç kez, dört hafta süreyle IM 5.000 IU/doz vitamin A uygulanmasının BPD/mortalite birleşik prognozunda küçük fakat anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir<sup>175</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**. Bu çalışmaların büyük bölümü 1990–2005 dönemine aittir ve güncel NSD, İMV ve surfaktan uygulamalarından farklılık göstermektedir. Doz, uygulama yolu ve BPD tanımındaki heterojenite ile uzun dönem mortalite ve nörogelişimsel sonuçlarda net fayda gösterilememesi, kanıtların geçerliliğini ve klinik etki büyüklüğünü sınırlandırmaktadır.

Vitamin A'nın uygulanabilirliğini artırmak amacıyla enteral vitamin A değerlendirilmiştir. Sistematik derleme ve meta-analizde, heterojen enteral dozlarda (düşük: 1.500 IU/gün; yüksek: ≥ 5.000–10.000 IU) PMY 36. haftada BPD, MV süresi, oksijen gereksinimi veya ROP üzerinde anlamlı fayda gösterilememiştir<sup>176</sup> (**Kanıt düzeyi 1++**).

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Bronkopulmoner displazi riski yüksek ve doğum ağırlığı < 1000 g olan prematüre bebeklerde, IM vitamin A, rutin uygulama yerine bireysel risk değerlendirmesi ve uygulanabilirlik dikkate alınarak düşünülebilir (**B**).
- Bronkopulmoner displazi riskini azaltmak amacıyla yüksek doz enteral vitamin A rutin olarak önerilmez (**A**).

#### 5.3.6.4. İnhal Nitrik Oksit

Bronkopulmoner displazi ilişkili PH tedavisinde iNO tedavisi kullanılması ve kısa dönemde etkili olabileceği bildirilmesine rağmen, BPD ilişkili PH tedavisinde iNO alan ve almayanların karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Dolayısıyla iNO tedavisi kararı alırken oldukça dikkatli olunmalı ve hedef gruplar iyi seçilmelidir<sup>177</sup> (**Kanıt düzeyi 2-**). Solunum yetmezliği olan ve gebelik yaşı < 34 hafta olan prematüre bebeklerde iNO'nun BPD insidansını azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır<sup>136</sup> (**Kanıt düzeyi 2++**).

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- BPD ile ilişkili kanıtlanmış PH için kullanım endikasyonu dışında, BPD'yi önlemek için iNO kullanımı önerilmez (**B**).

#### 5.3.6.5. Makrolid Antibiyotikler

Son meta-analizlere göre makrolid antibiyotiklerden özellikle azitromisin, solunum yolunda mikrobiyolojik olarak *Ureaplasma spp.* pozitifliği saptanan ve BPD riski olan prematüre bebeklerde kullanımının BPD veya BPD'ye bağlı ölüm riskini, MV ve ek oksijen gereksinim süresini ve BPD tedavisi ya da önlenmesi için postnatal steroid tedavisi gereksinimini azaltabileceği ve yan etki riskinin de görülmediği bildirilmiştir<sup>178-181</sup> (**Kanıt düzeyi 2++**). Ancak son yapılan geniş serili, çok merkezli, randomize çift kör kontrollü çalışmada üreoplazma kolonizasyonundan bağımsız olarak azitromisin kullanımının BPD için önerilemeyeceği bildirilmektedir<sup>182</sup> (**Kanıt düzeyi 2+**).

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Mikrobiyolojik olarak solunum yolunda *Ureaplasma spp.* pozitifliği saptanan ve BPD riski olan prematüre bebeklerde azitromisin kullanımı düşünülebilir (**C**).

### 5.3.6.6. Diüretikler

Mevcut bilgiler ışığında diüretiklerin BPD önlenmesi ya da tedavisinde yerinin olmadığı, uzun süreli kullanımda özellikle elektrolit dengesizliğine yol açabileceği, ancak radyolojik olarak akciğer ödemi bulguları saptanan, klinik olarak solunum durumu kötüleşen prematüre bebeklerde diüretiklerin (furosemid) ara dozlarının uygulanabileceği belirtilmiştir<sup>183-186</sup> **(Kanıt düzey 2+)**.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Bronkopulmoner displazi riski olan prematüre bebeklerde önlemek ya da tedavi için diüretik kullanımı rutin olarak önerilemez. Diüretikler yalnızca akciğer ödemi semptom ve bulguları olan bebeklerde uygun tedaviye ek olarak kullanılabilir **(C)**.

### 5.3.6.7. Bronkodilatörler

Bronkodilatörlerin BPD önlenmesi ya da tedavisinde kullanımıyla ilgili bilgiler kısıtlı olmakla birlikte, mevcut kanıtlar eşliğinde BPD önlenmesinde, tedavisinde veya mortalitenin azaltılmasında etkinliğinin olmadığı, sadece ağır BPD'li olgularda astım benzeri sık solunum semptomu gösteren, sık hastaneye yatan ve yüksek hava yolu direnci gösteren vakalarda denenebileceği bildirilmektedir<sup>22,183,184,187</sup> **(Kanıt düzeyi 2+)**.

#### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Bronkopulmoner displazinin önlenmesi ya da tedavisinde bronkodilatör kullanımı rutin olarak önerilemez **(B)**.
- Bronkodilatörler yalnızca ağır BPD'li ve hava yolu direnci yüksek vakalarda denenebilir **(D)**.

### 5.3.6.8. Kök Hücre Tedavisi

Günümüzde birçok neonatal kronik hastalık sonucunda oluşan doku zedelenmesini iyileştirebilecek çok az etkili tedavi bulunmaktadır. Kök hücre ve kök hücre kaynaklı tedaviler gelişmekte olan organların plastisite ve rejenerasyon yeteneği göz önüne alındığında yeni bir tedavi stratejisi olma potansiyeli taşımaktadır. Bronkopulmoner displazide kök hücre tedavisi için bkz: "Yenidoğanlarda Kök Hücre Tedavisi: Kanıta Dayalı Güncel Veriler ve Türk Neonatoloji Derneği Önerileri-2021 Raporu".

## 6. PROGNOZ

Bronkopulmoner displazi tanısı almış prematüre bebeklerde özellikle yaşamın ilk 2 yılı içinde akut alt solunum yolu enfeksiyonları gelişmesi ve buna bağlı olarak acil servis başvurusu ve rehospitalizasyon riski yüksektir. Gebelik yaşı < 32 hafta olanlarda bu risk % 25-40, BPD tanısı almış olanlarda % 50'nin üzerindedir. Viral enfeksiyonlarda en sık etkenler “Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)” ve “Rhinovirus”dur. Yakın zamanda 29 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde BPD’li hastalarda RSV bronşiolitinde hastaneye yatış (OR 2,6, % 95 GA 1,7–4,2, P <0,001), yoğun bakım ünitesine yatış (OR 2,9, 95 % GA 2,3–3,5, P <0,001) ve mekanik ventilasyon gereksinimi (OR 8,2, % 95 CI 7,6–8,9, P <0,001) sağlıklı bebeklere göre çok yüksek olarak bulunmuştur<sup>188</sup>.

Bu hastalarda “ani bebek ölüm sendromu” riski esasen prematürelilik ile ilişkili olsa da yüksektir. Düşük gebelik yaşı, erkek cinsiyet, maternal sigara içimi ve yüzüstü yatış bu riski arttırmaktadır. Uzun dönemde bu hastalarda nörogelişimsel gerilik, beslenme bozuklukları, büyüme geriliği, uyku bozuklukları, azalmış fiziksel egzersiz kapasitesi, “wheezing”, astım, PH ve ekokardiyografik parametrelerde ve solunum fonksiyon testlerinde değişiklik sık görülür. Bronkopulmoner displazili erişkinlerde ise anormal solunum fonksiyon testleri, azalmış egzersiz toleransı ve artmış kronik obstruktif akciğer hastalığı riski bildirilmiştir<sup>6,7,189</sup>.

## 7. TABURCULUK SONRASI İZLEM

### 7.1. Taburculuk Kriterleri

Bronkopulmoner displazili prematüre bebeklerin YYBÜ’nden ideal taburculuk kriterleri için randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler veya meta-analizler bulunmamaktadır. Bu nedenle taburculuk kriterleri ülkeler ve sağlık kurumları arasında büyük farklılıklar göstermektedir<sup>190,191</sup>. Bununla birlikte bazı ulusal bilimsel derneklerin rehberlerinde bu konuda öneriler bulunmaktadır<sup>20</sup>. Taburculuk için hazırlanma ve planlama süreçleri en iyi şekilde multidisipliner bir ekip ile yürütülür. Taburculuk hastanın genel olarak fizyolojik ve solunumsal bir stabiliteye ulaşması (oksijen gereksiniminin stabil olması), yeterli bir beslenme ve büyüme hızına ulaşması ile düşünülür (Tablo 7). Bronkopulmoner displazili hastalar sıklıkla oksijen veya mekanik ventilasyon desteği, ilaçlar ve beslenme desteği gibi çoklu tedaviler ile taburcu edilirler. Taburculuk öncesi ailelerin ilaç tedavisi, ev oksijen tedavisi, gerekli aletlerin kullanımı, acil durumlarda yapılması gerekenler (resüsitasyon eğitimi dahil) ile ilgili yoğun eğitim alması önemlidir (Tablo 8).

**Tablo 7:** BPD'li Prematüre Bebeklerde YYBÜ'nden Taburculuk Kriterleri<sup>20</sup>.

<b>Taburculuk Kriterleri</b>	
<b>Yeterli ağırlık artışı</b>	Taburculuk öncesi haftalarda büyüme grafiğinde düzenli ağırlık artışının olması, çoğunlukla yüksek enerjili (100 kcal/100 ml) formüla kullanımı, anne sütü varsa bunun formülalar ile dönüşümlü verilmesi veya anne sütü güçlendiricisi eklenmesi önerilir <b>(D)</b> .
<b>Kardiyovasküler ve respiratuvar stabilite</b>	İlaç tedavisi ve oksijen akımında yeni bir değişiklik olmadan stabil bir oksijenasyon sağlanması ve solunumsal alevlenmeler veya apne/bradikardi ataklarının olmaması gerekir <b>(D)</b> .
<b>Emme, yutma ve solunumun koordinasyonu</b>	Hastanın önemli desaturasyon veya öksürük (boğulma) atağı yaşamadan emerek beslenebilmesi gerekir. Bu sağlanamaz ise nazogastrik sonda takılması düşünülmelidir <b>(D)</b> .
<b>Bağışıklık</b>	Postnatal yaşına uygun aşılama programı tamamlanmalıdır <b>(D)</b> .
<b>Aile üyelerinin eğitimi</b>	Aile üyeleri temel kardiyopulmoner resüsitasyon teknikleri konusunda eğitilmeli, gerekli aletler sağlanmalı (kendiliğinden şişen balon, maske, oksijen borusu ve tüpü (konsantratör), hastalık hakkında yazılı ve sözlü bilgilendirme yapılmalı, özellikle enfeksiyonlardan (RSV) korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir <b>(D)</b> .
<b>Taburculuk özeti (Epikriz)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En son fizik muayene bulguları, vital bulgular, oda havasında ve oksijen ile SpO<sub>2</sub>, son akciğer grafisi bulguları, kapiller kan gazı testi sonucu,</li><li>• Reçete edilen ilaçlar ve dozu, verilme zamanı ve yolu, oksijen tedavisi için reçete edilen alet ve akım hızı, distribütör firmanın iletişim bilgileri</li><li>• Beslenme: formüla tipi, hazırlanması, hacim ve beslenme sıklığı</li><li>• Aşılama durumu (palivizumab profilaksisi dahil)</li><li>• Tüm izlem bölümleri için kontrol randevusu tarihlerini (mümkünse aynı tarihe denk getirilmelidir) içermeli ve 48-72 saat içinde ilk kontrol randevusu verilmelidir <b>(D)</b>.</li></ul>

**Tablo 8:** BPD'li Hastaların Ailelerinin YYBÜ'nden Taburculuk Öncesi Sağlık Personelinden Alması Gereken Eğitim Parametreleri<sup>20</sup>.

Aile Eğitimi Parametreleri
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sekresyonların aspirasyonu, nazal prongların yerleştirilmesi, eğer varsa trakeostomi bakımı (kanülün değiştirilmesi ve temizlenmesi)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bebeğin beslenmesi (biberon ile emerek veya nazogastrik kateter/gastrostomi), beslenme sırasında yorulursa oksijen desteği sağlanması, gastroösefageal reflüyü önlemek için pozisyon vermek</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• İlaç dozları ve verilmesi (oral solüsyonlar, inhale ilaçlar). İlaç tedavisi mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Oksijen tedavisi cihazlarının, nebulizatörlerin, nabız oksimetrenin kullanımı ve alarmlarının öğrenilmesi. Gerekli aletler taburculuk öncesi sağlanmalı ve deneme yapılmalıdır</li></ul>

## 7.2. Uzun Süreli İzlemin Temel Prensipleri

Günümüzde BPD tanısı alan prematüre bebeklerde sağkalım ve taburculuk oranları artmıştır. Bu hastalar YYBÜ'nden taburcu olduktan sonra solunumsal iyileşme lineer büyümeye paralel olarak bebeklik ve erken çocukluk çağına kadar sürmekte fakat bu süreç uzun bir zaman dilimini kapsamaktadır. BPD'li hastalarda taburculuk sonrası izlemede odak noktası solunum sistemi olmasına rağmen, BPD çoklu sistem tutulumu ile karakterli çok faktörlü bir hastalıktır. Bu hastalarda beslenme güçlüğü, yetersiz büyüme, nörogelişimsel gerilik, BPD-ilişkili pulmoner hipertansiyon, sistemik hipertansiyon, büyük hava yolları hastalığı ve uzun süreli solunumsal sorunlar başlıca riskleri oluşturur<sup>192,193</sup>.

Bu nedenle BPD tanısı almış prematüre bebeklerin hem YYBÜ'nde hem de YYBÜ'nden taburculuk sonrası dönemdeki uzun süreli izlemi ideal olarak multidisipliner hekim (primer pediatri hekimi ve gerekli pediatri yandal uzman hekimleri: Neonatoloji, pediatrik yoğun bakım, pediatrik kardiyoloji, göğüs hastalıkları, nöroloji, gastroenteroloji, endokrinoloji, gelişimsel pediatri, pediatrik kulak burun boğaz hekimi), fizyoterapistler (fizik motor, solunum, beslenme-yutma, uğraşı, konuşma-dil), diyetisyen, klinik psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve hemşireler (poliklinik ve evde bakım sırasında) gibi yardımcı sağlık personellerinin katılımı ile sürdürülmesi gereken kompleks bir süreçtir<sup>8</sup>.

Ancak BPD'li hastaların taburculuk sonrası uzun süreli izlemleri ile ilgili randomize kontroller, sistematik derlemeler ve meta-analizler yetersizdir. Bu nedenle kurumlar arasında izlem süresi, prensipleri açısından büyük farklar bulunmakta, izlem çalışmalarının büyük bölümü yaşamın ilk 2 yılını kapsamaktadır. Bununla birlikte son yıllarda BPD'li hastaların uzun dönem izleminde multidisipliner

izlemin öneminin vurgulandığı bazı derlemeler ve Amerikan, Avrupa ve Avustralya-Yeni Zelanda Göğüs Hastalıkları/Solunum Dernekleri'nin yayınlamış olduğu rehberler bulunmaktadır<sup>21-24</sup>.

Miller ve ark. tarafından 2023 yılında yayınlanan ve literatürde BPD tanısı almış hastaların multidisipliner ekip ile izlemi öncesi ve sonrası hakkında yayınlanmış tüm çalışmaların incelenip, kriterlere uyan 39 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede; BPD tanısı almış hastaların izleminde multidisipliner ekip yaklaşımının sağ kalımı, BPD ilişkili PH'yu, büyümeyi, nörogelişimsel durumu olumlu etkilediği ve ekstübasyon başarısını arttırdığı; ayrıca bu yaklaşımın trakeostomi riskini, YYBÜ yatış süresini, beslenme güçlüğü sıklığını ve yeniden hastaneye yatışı azalttığı belirlenmiştir<sup>192</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**. Avrupa Solunum Derneği'nin (European Respiratory Society, ERS) 2020'de yayınlamış olduğu "Bronkopulmoner Displazili Çocuklarda Uzun Süreli Yönetim Rehberi'nde ve Amerikan Toraks Derneği'nin (American Thoracic Society, ATS) 2021 yılında yayınlamış olduğu ve "Prematürelilik İlişkili Respiratuvar Hastalığı Olan Bebekler, Çocuklar ve Adölesanların Ayaktan Solunumsal Yönetimi Rehberi"nde BPD tanısı almış ve PMY  $\geq$  36. hafta olan veya YYBÜ'nden taburcu olmuş olan prematüre bebeklerin/çocukların uzun dönem izlem rehberinde bu konuda önemli prospektif randomize kontrollü çalışma, sistematik derleme ve meta-analiz olmaması nedeniyle önerilerin düşük veya çok düşük düzeydeki kanıtlara göre yapıldığı belirtilmiştir. ERS rehberinde "Outcome-prognoz" parametreleri olarak BPD tanısı almış prematüre bebeklerde izlemde "solunumsal semptomların sayısı ve şiddeti, yetersiz büyüme, yeniden hastaneye yatış, azalmış fizik egzersiz kapasitesi, uzamış ek oksijen desteği, olumsuz nörogelişimsel durum, yaşam kalitesinin düşüklüğü, mortalite ve bozulmuş solunum fonksiyonları"parametreleri alınmıştır. Bu parametreler için "intervention-girişim" olarak medikal tedaviler (diüretikler, inhale bronkodilatörler, inhale/sistemik steroidler), akciğer görüntüleme yöntemleri ve solunum fonksiyon testlerinin yapılması, kreşe veya yuvaya devam edilmesi ve ev oksijen tedavisi alanlarında öneriler verilmiştir<sup>22,24</sup>. Bu öneriler aşağıda özetlenmiştir:

- **İnhale Bronkodilatörler:** Literatürde BPD tanısı almış bebeklerde inhale bronkodilatörlerin prognoz belirteçlerine etkileri ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışma grubu bronkodilatör tedavisini astım benzeri semptomları, solunumsal morbiditeler nedeniyle tekrarlayan hastane yatışları, egzersiz intoleransı veya SFT'de ağır BPD'li vakalarda önermiştir<sup>22-23</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**.
- **İnhale/Sistemik Kortikosteroidler:** Çalışma grubu BPD'li bebeklerde/çocuklarda izlemde inhale/sistemik kortikosteroid tedavisi önermemiştir. Ancak ciddi solunumsal semptomları, tekrarlayan hastane yatışları olan ve bronkodilatör tedavisi ile kontrol edilemeyen ağır BPD'li vakalarda, inhale/sistemik steroidler ile dikkatli bir şekilde izlenerek kısa süreli bir deneme yapılabileceği belirtilmiştir<sup>22-23</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**.

- **Diüretikler:** Literatürde BPD tanısı konmuş, PMY  $\geq$  36. hafta olan veya YYBÜ'nden taburcu olmuş prematüre bebeklerde diüretiklerin önemli ve kritik prognoz belirteçleri üzerine olan olası yararlı etkilerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. YYBÜ'nde diüretik (çoğunlukla furosemid) tedavisi başlanmış olan BPD'li bebeklerde ağırlık artışı ile birlikte dozun giderek azaltılarak kesilmesi önerilmiştir. Ancak hastada sıvı retansiyonuna ait klinik bulguların olması durumunda kısa süreli diüretik tedavisinin verilebileceği belirtilmiştir<sup>22,23</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**.
- **Radyolojik Yöntemler:** Akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu komputere tomografinin ("High resolution computerized tomography", HRCT) izlemde ağır BPD'li vakalarda, ağır solunum sıkıntısı bulguları gelişenlerde ve/veya respiratuvar morbiditeler nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış durumlarında çekilmesi önerilmiştir<sup>22,23</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**. Çalışma grubu gelecek dönemler için henüz az sayıdaki çalışmada belirtilmiş olan manyetik rezonans görüntülemenin BPD'deki yapısal bozuklukları ve hastalık şiddetini belirleyerek kısa ve uzun dönem prognoz öngörüsü için ümit verici bir seçenek olabileceğini belirtmiştir.
- **Solunum Fonksiyon Testleri:** Literatürde BPD'li bebeklerde ileri yaşlarda SFT'lerin araştırıldığı çok sayıda retrospektif ve prospektif kohort çalışma vardır. Bir meta-analizde >50 çalışma analiz edilmiş ve BPD'li çocuklarda (çoğunluğu "eski BPD") FEV<sub>1</sub>'in term doğan çocuklara göre %16 oranında düşük olduğu belirlenmiştir<sup>194</sup>. Ancak literatürde BPD'li bebeklerde/çocuklarda SFT izleminin önemli ve kritik prognoz belirteçlerine olumlu etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte çalışma grubu; BPD tanısı almış olan çocuklarda SFT'nin özellikle spirometrinin ve ilişkili bronkodilatör yanıtın objektif bir ölçüm parametresi olması, bu testlerin yaş-cinsiyet- boy ve etnisite ile değişen referans değerlerinin olması ve hiçbir yan etkilerinin olmaması, erişkin çağıdaki SFT ile ilişkili olması, bozulmuş testlerin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olması, erişkin çağıdaki akciğer ve ilişkili vasküler hastalıkları öngörmede etkili olması nedeniyle izlenmesini önermiştir<sup>22,23</sup> **(Kanıt düzeyi 2-)**.
- **Gündüz Bakımevi İzlemi:** Yakın zamanda yayınlanmış retrospektif kohort çalışmasında BPD tanısı almış prematüre bebeklerin yuva-kreş gibi gündüz bakımevlerine verilmesinin solunumsal semptomlar nedeniyle acil servis başvurularını ve sistemik steroid kullanımını arttırdığı belirtilmiştir<sup>195</sup>. Çalışma grubu bu konuda önerinin ülkeye, bebeğin yaşına, mevsime, aile tercihinin ve olanaklara göre belirlenmesini önermiştir<sup>22</sup> **(Kanıt düzeyi 4)**.
- **Respiratuvar Sinsityal Virus Profilaksisi:** Bu konuda bkz. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab Profilaksisi Yönergesi-2023. RSV profilaksisi ile ilgili Amerikan Pediatri Akademisi; RSV sezonunda doğan (Ekim-Mart), 8 aydan küçük olan bebekler için annesi gebelikte RSV aşısı olmayan, aşı durumu bilinmeyen ya da doğum öncesi 14 gün ve daha önce maternal aşı uygulananlara RSV antikoru (Nirsevimab) uygulamasını doğumu takiben ilk hafta içinde

yapılmasını, 8-19 ay arası bebeklerde ise yüksek RSV riski altında olanlara (RSV sezonu başlamadan önceki 6 aylık süreçte prematüre doğup KAH olan ve steroid, diüretik veya oksijen tedavisi alan, ciddi immün yetmezlik tanısı alan ve kistik fibrozisli olup ciddi solunum semptomları gösteren veya boya göre ağırlığı < % 10) Nirsevimab uygulanmasını önermektedir<sup>196</sup>. Ancak ülkemiz şartlarında Türk Neonatoloji Derneği'nin Yönergesinin yayınlanması beklenmelidir.

### Türk Neonatoloji Derneği Önerileri

- Bronkopulmoner displazi tanısı almış prematüre bebekler her sağlık kurumunda hem YYBÜ yatışı sırasında hem de YYBÜ'nden taburculuk sonrasında olanaklar dahilinde multidisipliner bir ekip ile izlenmelidir. Bu ekibin en önemli üyeleri neonatoloji, pediatrik göğüs hastalıkları, pediatrik kardiyoloji, pediatrik nöroloji hekimleri ve fizyoterapistlerdir. Taburculuk sonrası izlemede multidisipliner yaklaşımın mümkün olmadığı sağlık kurumlarından taburcu edilen hastaların bu olanağa sahip sağlık kurumlarına yönlendirilmesi düşünülmelidir **(D)**.
- Tekrarlayan solunumsal semptomları olmayan hastalarda, rutin olarak kısa etkili inhale bronkodilatörler reçete edilmemelidir **(D)**.
- Tekrarlayan solunumsal semptomları olan (ör: öksürük ve wheezing) hastalarda kısa etkili inhale bronkodilatör tedavisi klinik semptomlarda iyileşme açısından yakın izlem ile kısa süreli olarak verilebilir **(D)**.
- Kronik öksürüğü ve tekrarlayan “wheezing”i olmayan hastalarda kortikosteroidler rutin olarak reçete edilmemelidir **(D)**.
- Kronik öksürüğü ve tekrarlayan “wheezing”i olan hastalarda, inhale kortikosteroidler klinik semptomlarda iyileşme açısından yakın izlem ile kısa süreli olarak verilebilir **(D)**.
- Diüretikler rutin olarak kullanılmamalıdır. YYBÜ'nden kronik diüretik tedavisi ile taburcu edilen hastalarda tedavi yavaşça doz azaltılarak kesilmelidir **(D)**.
- Bronkopulmoner displazili hastaların yaşamın ilk 2 yılında gündüz bakımevine verilmeleri konusunda aileler ile ayrıntılı görüşme yapılarak hastanın sağlık durumu için en uygun karar verilmelidir **(D)**.
- Respiratuvar Sinsityal Virus enfeksiyonları profilaksisi için Türk Neonatoloji Derneği önerilerine uyulmalıdır **(D)**.

## 7.3. Özel Durumlar

### 7.3.1. Ev Oksijen Tedavisi

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde BPD'li hastalarda solunumsal destek ve tedaviler azaltılırken, bir süre sonra yalnızca oksijen desteğinin verildiği bir döneme ulaşılır. Bronkopulmoner displazi tanısı almış ve kronik hipoksisi olan hastalarda oksijen desteğinin daha iyi büyüme, azalmış uyanma atakları ile birlikte daha kaliteli bir uyku ve pulmoner arter basıncında azalma gibi yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Oksijen tedavisi desteğinin azaltılmasına hastanede veya evde devam edilebilir. Evde oksijen tedavisi sağlık hizmeti maliyetinin düşmesini, nozokomial enfeksiyonlar gibi hastane ortamından kaynaklanan olumsuz etkilerin azalmasını, hastanın ailesi ile evinde

sosyalleşmesini ve psikolojik iyileşmeyi sağlar. Hasta ailelerinin büyük çoğunluğu evde olmanın getireceği fiziksel ve psikolojik avantajlar nedeniyle oksijen desteğinin azaltılmasına çoğunlukla evde devam etmek isterler. Bronkopulmoner displazili hastaların yaklaşık % 25'i eve oksijen tedavisi ile taburcu edilirler<sup>197</sup>.

Literatürde BPD tanısı almış olan prematüre bebeklerde taburculuk sonrası oksijen desteği verilmesi ve verilmemesinin önemli ve kritik prognoz belirteçleri üzerine olan olası etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler bulunmamaktadır. Benzer şekilde YYBÜ'nde veya taburcu olduktan sonra evde oksijen tedavisinin azaltılması ve sonlandırılması ile ilgili yüksek düzeyde kanıta dayalı rehberler bulunmamaktadır. Bu nedenle sağlık kurumları ve hekimler arasında bu konuda belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Birçok hekim oda havası ile bir deneme yapılmadan önce öncelikle oksijen akım hızını azaltmaya eğilimlidir. Ancak BPD'li hastaların %30'unda ailelerin, hekimlerin bilgisi ve onamı olmadan evde oksijen tedavisini azaltıp sonlandırdığı bildirilmiştir<sup>198,199</sup>.

Amerikan Toraks Derneği Evde Oksijen Tedavisi Rehberi yenidoğanlarda oksijen tedavisinin başlanması için SpO<sub>2</sub> eşik değerini < % 93 olarak tanımlamış ve BPD'li hastalarda kronik hipoksinin önlenmesi için SpO<sub>2</sub>'nin % 93 ve üzerinde olmasını önermiştir. ATS ve Amerikan Kalp Birliği ("American Heart Association", AHA) BPD ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda aralıklı ve kronik hipoksinin önlenmesi için SpO<sub>2</sub>'nin % 93-95 arasında tutulması gerektiğini önermiştir<sup>21</sup>. Benzer şekilde Avrupa Solunum Derneği de ("European Respiratory Society", ERS) BPD'li hastalarda SpO<sub>2</sub>'nin % 90-95 arasında tutulması için oksijen desteğini önermiştir<sup>22</sup> **(Kanıt düzeyi 2)**.

Amerikan Toraks Derneği kronik hipoksemi ile komplike olmuş BPD'li hastalarda evde oksijen tedavisi önermektedir. Evde oksijen tedavisi, uzamış bir hastane yatışına tercih edilir olması ve bu açıdan hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini ve psikolojik durumunu olumlu etkilemesi nedeniyle önerilmelidir. Ev oksijen tedavisi hastanede yatış süresini azaltır ancak önemli bir oranda yeniden hastaneye yatış olabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte evde oksijen tedavisi büyüme hızını artırır, ortalama pulmoner arter basıncını düşürür, nokturnal oksijen kullanımı uyku süresini ve kalitesini artırır<sup>21</sup> **(Kanıt düzeyi 2)**. Tablo 9'da evde oksijen tedavisi başlanma kriterleri verilmiştir.

**Tablo 9:** Ev Oksijen Tedavisine Başlama Kriterleri<sup>21,22</sup>.

<b>Ev Oksijen Tedavisi Başlama Kriterleri (en erken PMY 36. haftada)</b>
<b>Tıbbi sorunlar:</b> Apne olmaması, ROP olmaması, stabil olması veya gerilemesi
<b>Büyüme:</b> Ağırlık artışı en az 20 g/gün
<b>Bağışıklama:</b> Postnatal yaşa uygun aşılamanın tamamlanması, uygun ise ilk doz RSV profilaksisinin yapılmış olması
<b>Akım hızı:</b> En az 1 hafta süreyle akım hızı 1-2 L/dk, FiO <sub>2</sub> %100 ile oksijen satürasyonu > %92 olması
<b>Ev monitorizasyonu:</b> Nabız oksimetre ile sürekli SpO <sub>2</sub> monitörizasyonu ve veri yükleme olanağı
<b>Ev ortamı:</b> Bakımdan sorumlu kişinin yeterli eğitimi ve evde yeterli ekipmanı olmalı

### **Türk Neonatoloji Derneği Önerileri**

- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nden taburculuk aşamasına gelmiş, ancak kronik hipoksemisi olan BPD'li hastalarda evde oksijen tedavisi önerilmeli, ancak taburculuk sonrası izlem ve oksijenden ayrılma/sonlandırma süreci pediatri uzmanı (tercihan pediatrik göğüs hastalıkları uzmanı) kontrolünde yapılmalıdır (D).

### **7.3.2. Trakeostomi Gereksinimi**

Son yıllarda yaşam sınırındaki prematüre bebeklerde sağkalım şansının artması ve bu hastaların bir bölümünün ağır BPD geliştirerek (Evre 3 BPD) uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi göstermesi bir yaşından küçük bebeklerde artan trakeostomi endikasyonunun en önemli nedenidir. Evre 3 BPD tanısı almış hastalarda PMY 36. haftada trakeostomi riski evre 2 BPD olan (noninvaziv solunum desteği alan) hastalara göre 6 kat artmıştır. Çok merkezli bir çalışmada ağır BPD'li hastalarda trakeostomi insidansı % 2-37 arasında oldukça değişken oranlarda belirlenmiştir. Ağır BPD'li hastalarda trakeostomi açılma endikasyonu, zamanı, taburculuk kriterleri, ev mekanik ventilasyon tedavisi ve izlemi, dekanülasyon zamanı, trakeostomi açılan hastaların solunumsal, nörogelişimsel, nutrisyonel ve büyüme izlemleri ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar, sistemik derlemeler ve meta-analizler bulunmamaktadır. Bu nedenle BPD'li hastalarda trakeostomi açılması için kanıta dayalı rehberler bulunmamakta, bu süreçler kurumlar ve hekimler arasında büyük farklılıklar göstermektedir<sup>200,201</sup>.

#### **7.3.2.1. Trakeostomi Endikasyonları**

Ağır BPD tanısı almış olan hastalarda trakeostomi endikasyonu geleneksel olarak mekanik ventilasyondan ayrılma başarısızlığı nedeniyle konur. Bu endikasyona merkeze özgü yaklaşımlar, ev

ventilasyonu izlem programı olup olmaması, hastanın düzeltilmiş yaşı ve klinik durumu gibi birçok faktör etki eder.

Başarılı bir ekstübasyon, yeniden entübasyonun önlenmesi ve uzamış invaziv ventilasyonun etkilerini en aza indirmek için değişik noninvaziv ventilasyon stratejileri (ör: nCPAP, NIPPV, HFNC, NAVA) bulunmaktadır. Noninvaziv ventilasyona geçiş başarısızlığı nedenleri olarak hastanın ventilatör ile uyumsuzluğu, hastanın ventilatörü “tetikleme” gücünün düşük olması veya etkisiz nazal arayüz kullanımı yanında ilerleyen PMY ile birlikte yeterli beslenme, büyüme ve gelişimsel basamakların yakalanamaması, uzamış entübasyonun yol açtığı subglottik stenoz ve trakeobronkomalazi, PH gelişmesi ve çoklu kür kortikosteroid tedavisi sayılabilir.

Ayrıca postmenstruel 44. hafta ya da postnatal 120 günden sonra (hangisi daha erkense);  $pCO_2$ 'nin 76-85 mmHg arasında,  $FiO_2$ 'nin  $> 0,60$  olması, PEEP'in 9-11 cm  $H_2O$  olması, solunum sayısının 61-70/dk olması, PMY'nin  $> 44$  hafta olması ve bu haftada vücut ağırlığının  $< 10$  p altında olması, trakeostomi kararı için kullanılan kriterler olarak belirlenmiştir<sup>199-201</sup>. Birçok merkezde trakeostomi ile eş zamanlı olarak bu hastalarda oral beslenme de sorunlu olacağı için gastrostomi tüpü de yerleştirilmektedir<sup>202,203</sup>.

### 7.3.2.2. Trakeostomi Zamanı

Trakeostomi kararı hem hekimler hem de aileler için son derece güç olup ciddi korku ve endişe kaynağıdır. İdeal olarak trakeostomi endikasyonu multidisipliner bir hekim ekibi kararı ve aile onayı ile konulmalıdır. Bu nedenle genel bir yaklaşım olarak çoğunlukla trakeostomi kararı PMY 36. haftada ağır BPD tanısı konulduktan çok sonra, hatta PMY 40 hafta tamamlandıktan sonraya kadar ertelenir. İdeal trakeostomi açılma zamanı konusunda ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu konuda bildirilen çalışmalarda trakeostomi açılma zamanı PMY 42-51 hafta arasında olarak rapor edilmiştir. Ayrıca trakeostomi açılma zamanının uzun süreli solunumsal, büyüme ve nörogelişimsel prognoza olan etkileri bilinmemektedir. Literatüre göre düzeltilmiş yaş 18-22. ayda mortalite ve nörogelişimsel gerilik riski trakeostomisi 120 günden önce açılan hastalarda daha düşük bulunmuştur<sup>204,205</sup> (**Kanıt düzeyi 3**).

Trakeostomi açılan ağır BPD'li hastalarda YYBÜ'nde taburcu olduktan sonra ilk 24 ay içinde üç kezden fazla yeniden hastaneye yatış riski yüksektir (% 41). Bu hastaların % 17'si YYBÜ'den taburcu edilmeden önce kaybedilirken, bunların % 61'inde PH geliştiği ve PH gelişenlerde mortalitenin daha yüksek (% 36) olduğu görülmektedir. Trakeostomi açılan bebeklerin ilk 2 yılında yarısından çoğu (% 53) ventilatör bağımlı ve % 61'i kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir. Bu kötü prognoz aşırı prematürelilik, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı, PH ve ciddi solunumsal sıkıntı bulgularıyla birlikte trakeostomi komplikasyonları (kaza sonucu trakeostomi kanülünün yerinden çıkması,

tıkanması, trakeal obstrüksiyon, mukus tıkaçı) ve eşlik eden morbiditelerin ağırlaşması ile ilişkili olduğu söylenebilir<sup>205,206</sup>. Literatürde pozitif basınçlı mekanik ventilasyonun sonlandırılma zamanı olarak median 23-27 ay, trakeostominin kapatılma zamanı için de median 32-49 ay arasında değişen zamanlar bildirilmiştir<sup>203,206</sup> **(Kanıt Düzeyi 3)**.

### **Türk Neonatoloji Derneği Önerileri**

- Yüzyirmi günden uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon tedavisi altında olan ve en az 3 kere ekstübasyon başarısızlığı olan, subglottik stenoz gelişme riski yüksek olan ağır BPD'li prematüre bebeklerde trakeostomi açılması düşünülmelidir **(D)**.

Mevcut kısıtlı verilere dayanarak, İMV'den ayrılamayan bebeklerde postnatal 44. hafta ya da 120. güne ulaşıldığında ventilatör parametreleri ve kan gazı değerleriyle birlikte bebeğin klinik bulguları ve büyüme durumu gözden geçirilerek trakeostomi kararının değerlendirilmesi uygun görünmektedir. İyi büyüyen, ventilatörle uyumlu, çevreyle ilgili bebeklerde trakeostomi yapılmadan çok yavaş bir ayırma süreciyle mekanik ventilasyona devam edilebilir.

Trakeostomi tekniği, operatif ve postoperatif komplikasyonları, bakımı, ev ventilatör tedavisine geçiş süreci ve kriterleri, ev mekanik ventilasyon parametreleri, trakeostomi kapatılma zamanı, trakeostomi ilişkili morbiditeler ve mortalite ve uzun süreli prognoz bu rehberin kapsamı dışındadır.

## **8. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Rehberi 2026 Güncelleme önerileri mevcut rehber ve kanıtlarıyla birlikte özet tablo olarak aşağıda verilmiştir.

**TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**  
**BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ÖNERİLERİ ÖZET TABLOSU-1**

	MÜDAHALE	KANIT VE ÖNERİ DÜZEYİ
<b>ERKEN VE GELİŞMEKTE OLAN BPD DÖNEMİ</b>	Preterm doğum riski olan gebeliklerde RDS ve mortaliteyi azalttığı için doğumdan önceki 7 gün içinde antenatal kortikosteroid (betametazon veya deksametazon) uygulanması önerilir	<b>1++ , A</b>
	Maternal sigara maruziyetinin önlenmesine yönelik gerekli bilgilendirme ve önlemlerin alınması önerilir	<b>2++ , B</b>
	Doğum odasında ventilasyon gereksinimi olan ve özellikle gebelik yaşı < 28 hafta olan prematüre bebeklerde T-parça canlandırıcı kullanımı önerilir	<b>1+ , A</b>
	Doğum salonunda spontan soluyan ve solunum desteği gereken prematüre bebeklerde nCPAP 6–8 cmH <sub>2</sub> O, haftasına uygun oksijen konsantrasyonunda, preduktal SpO <sub>2</sub> hedefine göre ayarlanması önerilir	<b>1+ , B</b>
	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi izlemi süresince hedef SpO <sub>2</sub> 'nin % 90-95 aralığında tutulması önerilir	<b>1++ , A</b>
	NSD'de öncelikle önerilen nCPAP için sabit ya da değişken akımlı CPAP sistemlerinden herhangi biri kullanılabilir	<b>1+ , B</b>
	Bubble CPAP, BPD riskini azaltmak amacıyla ilk seçenek olarak önerilmez; ancak NSD başarısızlığını azaltması nedeniyle tercih edilebilir	<b>1+ , B</b>
	Yüksek riskli bebeklerde primer NSD yöntemi olarak nCPAP yerine NIPPV tercih edilebilir	<b>1+ , B</b>
	Uygun ventilatör ve deneyimli ekip varlığında, mekanik ventilatör ile senkronize NIPPV önerilir	<b>1+ , B</b>
	Post-ekstübasyon döneminde yüksek riskli prematüre bebeklerde NIPPV, nCPAP'a oranla ekstübasyon başarısızlığını azaltmak için tercih edilebilir	<b>1+ , B</b>
	Bronkopulmoner displazi riski yüksek prematüre bebeklerde primer NSD yöntemi olarak HHHFNC kullanılması önerilmez	<b>1+ , B</b>
	NHFV'nin primer rutin kullanımı önerilmez, ancak nCPAP/NIPPV ile yeterli ventilasyon sağlanamayan seçilmiş vakalarda, uygun cihaz ve deneyimli ekip varlığında düşünülebilir	<b>1+ , B</b>
	BPD'yi önlemek amacıyla rutin nazal NAVA'nın rutin primer kullanımı önerilmez	<b>1- , B</b>
	En uygun arayüzler, HHHFNC yöntemi hariç, bi-nazal kısa prong ve nazal maskedir	<b>1+ , A</b>
	Post-ekstübasyon döneminde re-entübasyonu azaltmak için NHFV güçlü seçenek olarak değerlendirilebilir	<b>1+ , B</b>
	Bronkopulmoner displazi riski yüksek olan prematüre bebeklerde İMV gereksinimi söz konusu ve konvansiyonel mekanik ventilasyon uygulanacak ise VHV önerilir	<b>1++ , A</b>
	Hasta–ventilatör uyumunu artırmak amacıyla senkronize modlar önerilir	<b>1+ , A</b>
	Primer HFOV, BPD'yi önlemek için rutin olarak önerilmez; seçilmiş hastalarda klinik gereksinimler doğrultusunda değerlendirilebilir	<b>1++ , C</b>
	RDS gelişen prematüre bebeklerde erken dönemde doğal surfaktan preparatlarının LISA yöntemi ile uygulanması BPD'siz sağ kalım oranlarını artıracığı için önerilir	<b>1+ , B</b>
	Geç surfaktan uygulaması (> 48 saat) mortalite veya BPD sıklığı bakımından faydalı görünmemektedir	<b>1+ , B</b>
	Respiratuvar distres sendromu gelişen prematüre bebeklerde (gebelik yaşı > 28 hafta) doğumdan hemen sonra erken dönemde budesonid (0,25 mg/kg) + doğal surfaktan preparatlarının intratrakeal uygulanması BPD sıklığını azaltabilir, ancak rutin kullanımı önerilmez	<b>1+ , B</b>
	BPD ilişkili PH riski taşıyan bebeklerin postnatal 7. günden itibaren EKO ile taranması önerilir	<b>2++ , B</b>
	Mekanik ventilasyondan ayırmayı kolaylaştırmak ve BPD gelişme riskini azaltmak amacıyla gebelik yaşı <32 hafta olan prematüre bebeklerde profilaktik kafein sitrat (20 mg/kg iv yükleme, 24 saat sonra 5-10 mg/kg iv veya po idame) tedavisi önerilir	<b>1++ , A</b>
Erken (< 8 gün) deksametazon, gebelik yaşı < 28 hafta ve İMV gereksinimi devam eden prematüre bebeklerde rutin olarak kullanılmamalıdır	<b>1++ , A</b>	
Erken düşük doz hidrokortizon, gebelik yaşı < 28 hafta olan bebeklerde rutin önerilmez; ancak çok yüksek BPD riski varsa, SİP ve erken sepsis açısından dikkat edilerek düşünülebilir	<b>1+ , C</b>	

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ BRONKOPULMONER DİSPLAZİ ÖNERİLERİ ÖZET TABLOSU-2		
	MÜDAHALE	KANIT VE ÖNERİ DÜZEYİ
ERKEN VE GELİŞMEKTE OLAN BPD DÖNEMİ	Erken inhale kortikosteroidlerin aşırı prematüre bebeklerde BPD'yi önlemede rutin kullanımı önerilmez	1+, B
	BPD riski yüksek ve doğum ağırlığı < 1000 g olan prematüre bebeklerde, IM vitamin A, rutin olarak önerilmez; bireysel uygulanabilirlik dikkate alınarak önerilebilir	2+, B
	"Üreaplazma" pozitifliği saptanan ve BPD riski olan prematüre bebeklerde azitromisin kullanımı düşünülebilir	2+, C
	BPD önlenmesi veya tedavisi için diüretik ve bronkodilatör kullanımı rutin olarak önerilmez	2+, C
	Yüksek BPD riski olan ve İMV'den ayrılamayan seçilmiş olgularda, DART protokolü (0,89 mg/kg kümülatif doz) deksametazon ekstübasyonu kolaylaştırmak amacıyla düşünülebilir	2++, B
	DART protokolüne yanıt alınamayan ve çok yüksek BPD riski taşıyan seçilmiş olgularda, toplam doz 2-4 mg/kg'yi aşmayan deksametazon yalnızca özel durumlarda ve yakın izlem altında bireyselleştirilerek düşünülebilir	2++, B
	Geç gelişmekte olan BPD döneminde (28 gün-PMY 36 hafta) sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmez	2++, B
	Yüksek toplam doz (> 4 mg/kg) deksametazon tedavisi rutin önerilmez	2++, B
	Tekrarlayan veya ardışık kürler, ek yarar kanıtı bulunmadığı ve güvenlik belirsizliği nedeniyle rutin uygulanmamalıdır	2+, B
	Geç inhale kortikosteroidlerin BPD ve BPD/mortalite üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadığı için kullanımı önerilmez	1+, A
BPD ile ilişkili kanıtlanmış PH için kullanım endikasyonu dışında, BPD'yi önlemek için iNO kullanımı önerilmez	2++, B	
YERLEŞİK BPD DÖNEMİ	Ağır BPD'de İMV ayarları, artmış ölü boşluk ve uzun zaman sabitleri dikkate alınarak Ti süresi (en az ≥ 0,5 saniye), uygun Te (beş zaman sabiti olacak şekilde bireysel), daha düşük solunum sayısı (genellikle 15-30/dk), orta Vt (genellikle 6-10 mL/kg), biçimde bireyselleştirilmelidir	3, C
	Yerleşik ağır BPD'de tek bir üstün ventilasyon modu yoktur; yaklaşım hasta-ventilatör uyumu, stabilite ve kronik bakım modeli temelinde belirlenmelidir	3, C
	Permisif hiperkapni, gereksiz ventilasyon yükünü ve kardiyopulmoner stresi önlemek amacıyla tercih edilebilir, hipokapniden kaçınılmalıdır	2++, C
	BPD veya BPD/ek oksijen alan tüm bebeklerin düzeltilmiş yaş 34-36. haftada ve taburculukta EKO ile değerlendirilmesi önerilir	3, C
	Pulmoner hipertansiyon saptanan yenidoğanlarda en etkin tedavi modalitesi olarak iNO + oral sildenafil tedavisi, eğer iNO yoksa alternatif tedavi yöntemi olarak oral sildenafil + iv milrinon kombinasyonu kullanımı önerilir	1+, B
	Yerleşik BPD'de, tedavi veya hastalığın seyrini değiştirmek amacıyla rutin, uzun süreli veya tekrarlayan steroid tedavileri önerilmez. Ancak, akut ve geri dönüşümlü hava yolu sorunlarında, multidisipliner değerlendirme sonrası kısa süreli steroid kullanımı düşünülebilir	2+, B
	Postnatal yaşına uygun aşılama programı tamamlanmalı, RSV profilaksisi uygulanmalıdır	2++, B
	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nden taburculuk aşamasına gelmiş ancak kronik hipoksemisi olan BPD'li hastalarda evde oksijen tedavisi önerilmeli, ancak taburculuk sonrası izlem ve oksijenden ayırılma/sonlandırma süreci pediatri uzmanı (tercihan pediatrik göğüs hastalıkları uzmanı) kontrolünde yapılmalıdır	2-, D
	120 günden uzun süreli invaziv mekanik ventilasyon tedavisi altında olan ve en az 3 kez ekstübasyon başarısızlığı olan, subglottik stenoz gelişme riski yüksek olan ağır BPD'li prematüre bebeklerde trakeostomi açılması düşünülmelidir	2-, D

## 9. KAYNAKLAR

1. Enzer KG, Baker CD, Wisniewski BL. Bronchopulmonary dysplasia. *Clin Chest Med.* 2024; 45 (3): 639–650.
2. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021; 375: n1974.
3. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Anesthesia.* 2022; 32 (2): 174–180.
4. Ambavalanan N, Deutsch G, Pryhuber G, et al. The evolving pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Physiol Rev.* 2026; 106 (1): 197–237.
5. Sahni M, Bhandari V. Recent advances in understanding and management of bronchopulmonary dysplasia. *F1000Research.* 2020; 9: 703.
6. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Long term outcomes of infants with severe BPD. *Semin Perinatol.* 2024; 48 (2): 151891
7. Fattore S, Tirone C, Tana M, et al. Long term respiratory outcomes in preterm infants with (or without) bronchopulmonary dysplasia: what is essential to know to improve their quality of life. *Respir Med.* 2026; 251: 108552.
8. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 181: 12-28.e1
9. Jenkinson A, Dassios T. Follow-up of neonatal chronic respiratory disease: an update based on the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2026; 185 (1): 61
10. 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): 357–368.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (7): 1723–1729.
12. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, et al. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2003; 23 (6): 451–456.
13. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J Pediatr.* 2018; 197: 300-308.
14. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: an evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (6): 751–759.
15. Logan JW, Lynch SK, Curtiss J, et al. Clinical phenotypes and management concepts for severe, established bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev.* 2019; 31: 58–63.
16. Pierro M, Van Mechelen K, Westering-Kroon E, et al. Endotypes of prematurity and phenotypes of bronchopulmonary dysplasia: toward personalized neonatology. *J Pers Med.* 2022; 12 (5): 687.
17. Nuthakki S, Ahmad K, Johnson G, et al. Bronchopulmonary dysplasia: ongoing challenges from definitions to clinical care. *J Clin Med.* 2023; 12 (11): 3864.
18. Ambalavanan N, Deutsch G, Pryhuber G, et al. The evolving pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Physiol Rev.* 2026 January 01; 106 (1): 197–237.
19. Sharma M, Akangire G, Hillman NH. Defining endotypes of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants to improve precision-based therapies. *JCI Insight.* 2025; 10 (20): e193975.
20. Pérez Tarazona S, Rueda Esteban S, Alfonso Diego J, et al. Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84 (1):61.e1-9.
21. Hayes D, Wilson KC, Krivchenia K, et al. Home oxygen therapy for children: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (3): e5–e23.
22. Duijts L, Van Meel ER, Moschino I, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Resp J.* 2020; 55 (1): 1900788.

23. Kapur N, Nixon G, Robinson P. Respiratory management of infants with chronic neonatal lung disease beyond the NICU: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2020; 25 (8): 880-888.
24. Cristea AI, Ren CL, Amin R, 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–e133.
25. Bronchopulmonary dysplasia (BPD): Clinical features and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-clinical-features-and-diagnosis>; 2025 (The last updated Nov 12, 2024).
26. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: can we agree on a definition? *Am J Perinatol*. 2018; 35 (6): 537–540.
27. Jeon GW, Oh M, Lee J, et al. Comparison of definitions of bronchopulmonary dysplasia to reflect the long-term outcomes of extremely preterm infants. *Scientific Reports*. 2022; 12(1): 18095.
28. Perez-Tarazona S, Marset G, Part M, et al. Definitions of bronchopulmonary dysplasia: which one should we use? *J Pediatr*. 2022; 251: 67-73.e2.
29. Wang X, Guo J, Wu YY, et al. Comparing the prognostic value of 3 diagnostic criteria of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2024; 62 (1): 36-42.
30. Katz TA, van Kaam AH, Schuit E, et al. Comparison of new bronchopulmonary dysplasia definitions on long-term outcomes in preterm infants. *J Pediatr*. 2023; 253: 86-93.e4.
31. Vyas-Read S, Logan JW, Cuna AC, et al. A comparison of newer classifications of bronchopulmonary dysplasia: findings from the Children's Hospitals Neonatal Consortium Severe BPD Group. *J Perinatol*. 2022; 42 (1): 58-64.
32. Wang X, Lu YK, Wu YY, et al. Comparison of two novel diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia in predicting adverse outcomes of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023; 23 (1): 308.
33. Gilfillan M, Bhandari V. Pulmonary phenotypes of bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant. *Semin Perinatol*. 2023; 47 (6): 151810.
34. Tracy MC, Cornfield DN. Bronchopulmonary dysplasia: then, now, and next. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2020; 33 (3): 99-109.
35. Wu KY, Jensen EA, White AM, et al. Characterization of disease phenotype in very preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (11): 1398–1406.
36. Kim YJ, Shin SH, Park HW, et al. Risk factors of early pulmonary hypertension and its clinical outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Report*. 2022; 12 (1): 14186.
37. Romijn M, Dhiman P, Finken MJJ, et al. Prediction models for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2023; 258: 113370.
38. Kwok TC, Batey N, Luu KL, et al. Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation. *Pediatr Res*. 2023; 94 (1): 43-54.
39. Greenberg RG, McDonald SA, Laughon MM, et al. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022; 107: F638–F643.
40. Yu Z, Wang L, Wang Y, et al. Development and validation of a risk scoring tool for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants based on a systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023; 11 (5): 778.
41. Moreira A, Noronha M, Joy J, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2024; 25 (1): 219-229.
42. Gilfillan MA, Mejia MJ, Bhandari V. Prevalence, prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Research and Reports in Neonatology*. 2024; 14: 1–33.

43. Xiong P, Li L, Yu Z, et al. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2025; 13: e20202.
44. Jensen E A, Edwards E M, Greenberg L T, et al. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics*. 2021; 148 (1): e2020030007.
45. Silveyra P, Fuentes N, Bauza DR. Sex and gender differences in lung disease. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1304:227–258.
46. Ito M, Kato S, Saito M, et al. Bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review for identifying risk factors. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 553.
47. Zhou D, Wang T, Chen Y, et al. Characteristics and sex differences in bronchopulmonary dysplasia-related pulmonary hypertension. *BMC Pulmy Med*. 2025; 25 (1): 148.
48. van Westering-Kroon E, Hundscheid TM, Mechelen KV, et al. Sex differences in the risk of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a Bayesian meta-analysis. *Pediatr Res*. 2025; 98 (5): 1687-1695.
49. Lingam I, Okell J, Maksym K, et al. Neonatal outcomes following early fetal growth restriction: a subgroup analysis of the EVERREST Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023; 108 (6): 599-606.
50. Kurata H, Ochiai M, Inoue H, et al. Inflammation in the neonatal period and intrauterine growth restriction aggravate bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neonato.l* 2019; 60 (5): 496-503.
51. Jung YH, Park Y, Kim BI, et al. Length at birth z-score is inversely associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants born before 32 gestational weeks: A nationwide cohort study. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0217739.
52. Fernandez-Rodrigueza B, de Albab C, Villalainc C, et al. Obstetric and pediatric growth charts for the detection of fetal growth restriction and neonatal adverse outcomes in preterm newborns before 34 weeks of gestation. *J Matern-Fetal Neonate Med*. 2021; 34 (7): 1112–1119.
53. Sehgal A, Gwini SM, Menahem S, et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J Physiol*. 2019; 597 (4): 1209–1220.
54. Carballala JAF, Prietob MP, Suárezc PAC, et al. Impact on neonatal morbidity of moderate to severe early foetal growth restriction defined by doppler criteria: multicentre study. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2024; 101 (2): 104-114.
55. González-Luis GE, van Westering-Kroon E, Villamor-Martinez E, et al. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Fron Pediatr*. 2020; 8: 160.
56. Yusuf K, Alshaikh B, Silva O, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants exposed to maternal hypertension and cigarette smoking. *J Perinatol*. 2018; 38 (8): 1051–1059.
57. Razak A, Florendo-Chin A, Banfield L, et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2018; 38 (1): 46–53.
58. Lim G, Kim YJ, Chung S, et al. Association of maternal hypertensive disorders during pregnancy with severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2022; 37 (16): e127.
59. Moore MD, Kuo HC, Sinkey RG, et al. Mean arterial pressure and neonatal outcomes in pregnancies complicated by mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 2024; 144 (1): 101-108.
60. Xu Y, Hu J, Huang Y, et al. Maternal Ureaplasma exposure during pregnancy and the risk of preterm birth and BPD: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022; 306 (6): 1863–1872.
61. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, et al. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *JAMA Network Open*. 2019; 2 (11): e1914611.
62. Sarnoa L, Cortea LD, Saccone G, et al. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 34 (22): 3803-3812.

63. Liu W, Zhou Y, Zhang C, et al. Relationship between chorioamnionitis or funisitis and lung injury among preterm infants: meta-analysis involved 16 observational studies with 68,397 participants. *BMC Pediatrics*. 2024; 24 (1): 157.
64. Kovacs K, Kovacs ÖZ, Bajzat D, et al. The histologic fetal inflammatory response and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2024; 230 (5): 493-511.e3.
65. Jain VG, Parikh NA, Rysavy MA, et al. Histological chorioamnionitis increases the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024; 209 (10): 1272-1275.
66. Spronga KE, Mabengeb M, Wright CA, et al. Ureaplasma species and preterm birth: current perspectives. *Crit Rev Microbiol*. 2020; 46 (2): 169-181.
67. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12 (12): CD004454.
68. Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, et al. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 2 (4): 100215.
69. Lin D, Fan D, Chen G, et al. Association of antenatal corticosteroids with morbidity and mortality among preterm multiple gestations: meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021; 11 (9): e047651.
70. Socha P, McGee A, Bhattacharya S, et al. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes in twins: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2022; 140 (1): 20-30.
71. Daskalakis G, Pergialiotis V, Domellöf M, et al. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023; 36 (1): 2160628.
72. Szabo H, Baraldi E, Colin AA. Corticosteroids in the prevention and treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia: Part I. systemic corticosteroids. *Pediatr Pulmonol*. 2022; 57 (3): 600–608.
73. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2025. *Neonatology*. Published online March 9, 2026.
74. Hooper SB, Te Pas AB. Physiology of the transition from fetal to neonatal life. *Clin Perinatol*. 2015; 42 (4): 661-83.
75. Schmörlzer GM, Kamlin COF, O'Donnell CPF, et al. Assessment of tidal volume and gas leak during mask ventilation of preterm infants in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95 (6): F393-7.
76. Roehr CC, Schmalisch G, Wauer RR. Pro and contra T-piece resuscitator. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92 (5): F392–F393.
77. Tribolet S, Hennuy N, Rigo V. Ventilation devices for neonatal resuscitation at birth: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2023; 183: 109681.
78. Donaldsson S, Drevhammar T, Li Y, et al. Comparison of respiratory support after delivery in infants born before 28 weeks' gestational age: the CORSAD randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021; 175 (9): 911-991.
79. Manley BJ, Cripps E, Dargaville PA. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants. *Semin Perinatol*. 2024; 48 (2): 151885.
80. Lemyre B, Deguise MO, Benson P, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 2023 (7): CD005384.
81. Durlak W, Bernard Thébaud. BPD: Latest strategies of prevention and treatment. *Neonatology*. 2024; 121 (5): 596–607.
82. 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: 33-38.

83. de Jesus Brito S, Tsopanoglou SP, Galvao EL, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia compared with CPAP in preterm infants? A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2021; 21 (1): 407.
84. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CPF, et al. High-flow nasal cannula for primary respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2 (2): CD006405.
85. Bamat N, Fierro J, Mukerji A, et al. Nasal continuous positive airway pressure levels for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 11 (11): CD012778.
86. Dekker J, Hooper SB, te Pas AB. Non-invasive ventilation of preterm infants in the delivery room. *Semin Perinatol.* 2025; 49 (5): 152080.
87. Waitz M, Engel C, Schloesser R, et al. Application of two different nasal CPAP levels for the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants-"The OPTTIMMAL-Trial"-Optimizing PEEP To The IMMature Lungs: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 822.
88. Lee HC, Strand ML, Finan E, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2025 American Heart Association and American Academy of Pediatrics Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2025; 152(16 Suppl 2): S385–S423.
89. Tingay DG, Galletta L, Owen LS, et al. Positive end-expiratory pressure levels during resuscitation of preterm infants at birth (POLAR): study protocol for a randomised controlled trial. *Pediatr Res.* Published online May 12, 2026. doi:10.1038/s41390-026-04942-4.
90. Liley HG, Weiner GM, Wyckoff MH, et al. Neonatal Life Support: 2025 ILCOR Consensus on Science With Treatment Recommendations. *Circulation.* 2025; 152 (16 suppl 1): S165-S204.
91. Jiang S, Cui X, Katheria A, et al. Association between 5-minute oxygen saturation and outcomes in very preterm infants. *J Perinatol.* 2025; 45 (8): 1145-1151.
92. Sotiropoulos JX, Oei JL, Schmölder GM, et al. Initial oxygen concentration for the resuscitation of preterm infants born at less than 32 weeks' gestation: a systemic review and individual participant data network meta-analysis. *JAMA Pediatrics.* 2024; 178 (8): 774–783.
93. Oei JL, Kirby A, Travadi J, et al. Targeted Oxygen for Initial Resuscitation of Preterm Infants: The TORPIDO 30/60 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2026; 335 (6): 523-530.
94. Almudares F, Gandhi B, Davies J, et al. Oxygen saturation targeting in the neonatal intensive care unit. *J Clin Med.* 2025; 14(11): 3975.
95. Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA.* 2018; 319: 2190-2201.
96. Nguyen TC, Lakshminrusimha S. Oxygen saturation targets in neonatal care: A narrative review. *Early Hum Dev.* 2024; 199: 106134.
97. Jensen EA, Whyte RK, Schmidt B, et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204 (10): 1192-1199.
98. Abdo M, Hanbal A, Asla MM, et al. Automated versus manual oxygen control in preterm infants receiving respiratory support: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(25): 6069-6076.
99. Stafford IG, Lai NM, Tan K. Automated oxygen delivery for preterm infants with respiratory dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 11 (11): CD013294.
100. De Mauro SB, Jensen EA, Passarella M, et al. Oxygen saturation targeting for infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot randomized trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2025; 22 (4): 560-569.
101. Jensen EA. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: a summary of evidence-based strategies. *Neoreviews.* 2019; 20 (4): e189-e201.
102. Dumpa V, Avulakunta I, Bhandari V. Effect of non-invasive ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2025; 49 (5): 152061.

103. Bharadwaj SK, Alonazi A, Banfield L, et al. Bubble versus other continuous positive airway pressure forms: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105 (5): 526-531.
104. Prakash R, De Paoli AG, Davis PG, et al. Bubble devices versus other pressure sources for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 3(3): CD015130.
105. Mukerji A, Shah PS, Kadam M, et al. Non-invasive respiratory support in preterm infants as primary mode: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025; 7 (7): CD014895.
106. Deguise MO, Lemyre B. NIPPV vs CPAP: Lessons from meta-analyses. *Semin Perinatol.* 2025; 49 (5): 152062.
107. Ramaswamy VV, More K, Roehr CC, et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (11): 2940-2963.
108. Rügger CM, Owen LS, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Clin Perinatol.* 2021;48(4):725-744.
109. Hodgson KA, Wilkinson D, De Paoli AG, et al. Nasal high flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 5 (5): CD006405.
110. Martins C, Pissarra R, Costa S, et al. Comparison between continuous positive airway pressure and high-flow nasal cannula as postextubation respiratory support in neonates: a systematic review and meta-analysis. *Turk Arch Pediatr.* 2022; 57 (6): 581-590.
111. Abdel-Latif ME, Tan O, Fiander M, et al. Non-invasive high-frequency ventilation in newborn infants with respiratory distress. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 5 (5): CD012712.
112. King BC, Gandhi BB, Jackson A, et al. Mask versus prongs for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2019; 116 (2): 100-114.
113. Prakash R, De Paoli AG, Oddie SJ, et al. Masks versus prongs as interfaces for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 11 (11): CD015129.
114. Gong T, Yu JL, Yang H, et al. Prevention of nasal injury in preterm infants during positive pressure ventilation: a systematic review of interface and dressing selection. *BMC Pediatr.* 2025; 25 (1): 423.
115. Bell EF, Hintz SR, Hansenet NI, al. Mortality, in-hospital morbidity, care practices, and 2-year outcomes for extremely preterm infants in the US, 2013-2018. *JAMA.* 2022; 327 (3): 248-263.
116. Löfberg L, Abrahamsson T, Björklund LJ, et al. Respiratory support and bronchopulmonary dysplasia in infants born at 22-26 weeks gestation in Sweden, 2004-2007 and 2014-2016. *Eur Respir J.* 2025; 65 (1): 2401203.
117. Keszler M, 00 MK. Volume-targeted ventilation. *Semin Perinatol.* 2024; 48 (2): 151886.
118. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10 (10): CD003666.
119. Greenough A, Rossor T, Sundaresan A, et al. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9 (9): CD000456.
120. Abubakar K, Keszler M. Effect of volume guarantee combined with assist/control vs synchronized intermittent mandatory ventilation. *J Perinatol.* 2005; 25 (10): 638-642.
121. Keszler M. Novel Ventilation Strategies to Reduce Adverse Pulmonary Outcomes. *Clin Perinatol.* 2022;49(1):219-242.
122. Werther T, Küng E, Aichhorn L, et al. Preterm infants on high-frequency oscillatory ventilation: electrical impedance tomography during lung recruitment. *Pediatr Res.* 2025; 98(6): 2240-2248.
123. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015 (3): CD000104.

124. Yu X, Tan Q, Li J, et al. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation on the chronic lung disease or death in preterm infants administered surfactant: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* 2025; 45 (1): 77-84.
125. Liu W, Zong H, Jiang J, et al. High-frequency oscillatory ventilation with volume guarantee in infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2025; 98 (2): 470-478.
126. Orlandin EAS, Iwashita-Lages T, Oharomari-Junior LK, et al. Volume-targeted on high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2025; 101 (3): 332-340.
127. Miller AN, Kielt MJ, El-Ferzli GT, et al. Optimizing ventilator support in severe bronchopulmonary dysplasia in the absence of conclusive evidence. *Front Pediatr.* 2022; 10: 1022743.
128. Gibbs K, Jensen EA, Alexiou S, et al. Ventilation strategies in severe bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews.* 2020; 21 (4): e226-e237.
129. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2017; 181: 12-28.e1.
130. Sant'Anna GM, Keszler M. Weaning infants from mechanical ventilation. *Clin Perinatol.* 2012; 39 (3): 543-562
131. Logan JW, Nath S, Shah SD, et al. Respiratory support strategies in the management of severe, longstanding bronchopulmonary dysplasia. *Front Pediatr.* 2022; 10: 1016204.
132. Özkan H, Duman N, Tüzün F. Pathophysiologically based ventilatory management of severe bronchopulmonary dysplasia. *Turk Arch Pediatr.* 2022; 57 (4): 385-390.
133. Sindelar R, Shepherd EG, Agren J, et al. Established severe BPD: is there a way out? Change of ventilatory paradigms. *Pediatr Res.* 2021; 90 (6): 1139-1146.
134. Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: a systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2022; 57 (11): 2603-2613.
135. Wong SK, Chim M, Allen J, et al. Carbon dioxide levels in neonates: what are safe parameters? *Pediatr Res.* 2022; 91 (5): 1049-1056.
136. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (9): 879–901.
137. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 5 (5): CD011672.
138. Yeung TY, Zhou Q, Kutman HGK, et al. Surfactant delivery via thin catheter in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023; 18 (4): e0284792.
139. Silveira RC, Panceri C, Munoz NP, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation-surfactant-extubation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analyses. *J Pediatr (Rio J).* 2024; 100 (1): 8-24.
140. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health.* 2021; 26 (1): 35–41.
141. Solis-Garcia G, Elias S, Dunn M, et al. Late surfactant administration after 48 hours of age in preterm neonates with respiratory insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2024; 109 (3): 301-307.
142. Ekraminasab S, Noorishadkam M, Neamatzadeh H, et al. Metaanalysis of budesonide and surfactant combination for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates based on gestational age. *Front Pediatr.* 2025; 13: 1518957.
143. Phattraprayoon N, Tan B, Na Takuathung M. Efficacy of pulmonary surfactant with budesonide in premature infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2025; 20 (1): e0312561.

144. Phattraprayoon N, Koonrunsesomboon N, Takuathung MN. Efficacy of pulmonary surfactant with budesonide in infants born at or less than 28 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2025; 15: 45116.
145. Mascarenhas D, Al-Balushi M, Al-Sabahi A, et al. Pulmonary hypertension in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2025; 110(4): 344-352.
146. El-Saie A, Varghese NP, Webb MK, et al. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: an updated review. *Semin Perinatol*. 2023; 47 (6): 151817.
147. Li B, Qu SS, Li LX, et al. Risk factors and clinical outcomes of pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2024; 59 (12): 3117–3129.
148. Fei Q, Pan J, Zhang F, et al. Comparison of different treatments of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care Med*. 2024; 52 (6): e314-e322.
149. Yuan Y, Yang Y, Lei X, et al. Caffeine and bronchopulmonary dysplasia: Clinical benefits and the mechanisms involved. *Pediatr Pulmonol*. 2022; 57 (6): 1392-1400.
150. Gilfillan M, Bhandari V. Moving bronchopulmonary dysplasia research from the bedside to the bench. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2022; 322 (6): L804-L821.
151. Miao Y, Liu W, Zhao S, et al. Effect of prophylactic caffeine in the treatment of apnea in very low birth weight infants: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023; 36 (1): 2214659.
152. Karlinski Vizentin V, Madeira de Sá Pacheco I, Fahel Vilas Bôas Azevêdo T, et al. Early versus late caffeine therapy administration in preterm neonates: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2024; 121 (1): 7-16.
153. Bruschetti M, Brattström P, Russo C, et al. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 4 (4): CD013873.
154. Oliphant EA, Hanning SM, McKinlay CJD, et al. Caffeine for apnea and prevention of neurodevelopmental impairment in preterm infants: systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2024; 44(6): 785-801.
155. Mürner-Lavanchy IM, Doyle LW, Schmidt B, et al; Caffeine for apnea of prematurity (CAP) trial group. Neurobehavioral outcomes 11 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2018; 141 (5): e20174047.
156. Dankhara N, Holla I, Ramarao S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: pathogenesis and pathophysiology. *J Clin Med*. 2023; 12 (13): 4207.
157. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, et al. Early (<7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 10 (10): CD001146.
158. Boscarino G, Cardilli V, Conti MG, et al. Outcomes of postnatal systemic corticosteroids administration in ventilated preterm newborns: a systematic review of randomized controlled trials. *Front Pediatr*. 2024; 12: 1344337.
159. Doyle LW, Mainzer R, Cheong JLY. Systemic postnatal corticosteroids, bronchopulmonary Dysplasia and survival free of cerebral Palsy. *JAMA Pediatr*. 2025; 179 (1): 65-72.
160. Baud O, Maury L, Lebaill F, 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): 1827-1836.
161. Baud O, Laughon M, Lehert P. Survival without bronchopulmonary dysplasia of extremely preterm infants: a predictive model at birth. *Neonatology*. 2021; 118 (4): 385-393.
162. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006; 117(1): 75-83.
163. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, et al. Late ( $\geq 7$  days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 11(11): CD001145.

164. Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2021; 41 (8): 1783-1796.
165. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, et al. Assessment of postnatal corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021; 175 (6): e206826.
166. Onland W, Cools F, Kroon A, et al. Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321 (4): 354-363.
167. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, et al. Late (>7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10 (10): CD001145.
168. Jensen EA, Wiener LE, Rysavy MA, et al. Assessment of corticosteroid therapy and death or disability according to pretreatment risk of death or bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *JAMA. Netw Open* 2023; 6 (5): e2312277.
169. Onland W, Oringa M, van Kaam A. Late (7 days) inhaled corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 12 (12): CD002311.
170. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2020; 25 (5): 322–326.
171. van de Loo M, van Kaam A, Offringa M, et al. Corticosteroids for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: an overview of systematic reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2024; 4 (4): CD013271.
172. Zhang M, Zhang W, Liao H. Efficacy and safety of different inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia prevention in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med Res*. 2024; 85: 101096.
173. Rakshasbhuvankar AA, Pillow JJ, Simmer KN, et al. Vitamin A supplementation in very-preterm or very-low-birth-weight infants to prevent morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2021; 114 (6): 2084-2096.
174. Ding Y, Chen Z, Lu Y. Vitamin A supplementation prevents the bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (3): e23101.
175. Rysavy MA, Li L, Tyson JE, et al. Should vitamin A injections to prevent bronchopulmonary dysplasia or death be reserved for high-risk infants? Reanalysis of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network Randomized Trial. *J Pediatr*. 2021; 236: 78-85.e5.
176. Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Soonklang K, et al. Oral vitamin A supplementation in preterm infants to improve health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022; 17 (4): e0265876.
177. Kitaoka H, Kobayashi R, Tanaka K, et al. Inhaled nitric oxide for bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a systematic review and narrative synthesis. *Neonatology*. 2025; 122 (4): 467–476.
178. Razak A, Alshehri N. Azithromycin for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2021; 56 (5): 957–966.
179. Joseph M, Krishna MM, Vizentin VK, et al. Azithromycin for prevention of bronchopulmonary dysplasia and other neonatal adverse outcomes in preterm infants: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2025; 123 (1): 74–83.
180. Chen Z, Jiang Z, Liu D, et al. Azithromycin for eradication of *Ureaplasma* and prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2026; 111 (2): F102–F108.
181. O'Connor KL, Cracknell J, Cooper C, et al. Macrolides for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2026; 2 (2): CD015063.

182. Lowe J, Gillespie D, Aboklaish A, et al. Azithromycin therapy for prevention of chronic lung disease of prematurity (AZTEC): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024; 12 (8): 608-618.
183. Gilfillan MA, Kiladejo A, Bhandari V. Current and emerging therapies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatric Drugs.* 2025; 27 (5): 539–562.
184. Sakaria RP, Dhanireddy R. Pharmacotherapy in bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? *Front Pediatr.* 2022; 10: 820259.
185. Briain EQ, Byrne AO, Dowling J, et al. Diuretics use in the management of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Acta Paediatr.* 2024; 113(3): 394–402.
186. Greenberg RG, Lang J, Smith PB, et al. Furosemide safety in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2025; 283: 114629.
187. Ng G, Bruschetti M, Ibrahim J, et al. Inhaled bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2024; 4 (4): CD003214.
188. Chaw PS, Hua L, Campbell H, et al. Respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infections in children with bronchopulmonary dysplasia: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2020; 222 (Suppl 7): S620-S627.
189. Jain D, Feldman A, Sangam S. Predicting long-term respiratory outcomes in premature infants: is it time to move beyond bronchopulmonary dysplasia? *Children (Basel).* 2020; 7 (12): 283.
190. Bhandari A, Panitch H. An update on the post-NICU discharge management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018; 42(7): 471-477.
191. Levin JC, Annesi CA, Williams DN, et al. Discharge practice for infants with bronchopulmonary dysplasia: a survey of national experts. *J Pediatr.* 2023; 253: 72-78.e3
192. Miller AN, Shepherd EG, El-Ferzli G. Multidisciplinary bronchopulmonary dysplasia care. *Expert Rev Respir Med.* 2023; 17 (11): 989-1002.
193. Kielt MJ, Sanlorenzo LA. Interdisciplinary collaboration and innovation in established bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2025; 49 (7): 152148.
194. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2013; 68 (8): 760–766.
195. McGrath-Morrow SA, Agarwal A, Alexiou s, et al. Daycare attendance is linked to increased risk of respiratory morbidities in preterm children with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2022; 249: 22–28.e1.
196. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children: Policy Statement. *Pediatrics.* 2025; 156(5): e2025073923.
197. Pirr S, Peter C. Home oxygen therapy after hospital discharge. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020; 25 (2); 101082.
198. Fitzgerald DA. The infant with bronchopulmonary dysplasia on home oxygen: the oxygen weaning conundrum in the absence of good evidence. *Pediatr Respir Rev.* 2023; 47: 11-15.
199. Zafar A, Hall M. Types of home respiratory support in children with bronchopulmonary dysplasia and factors determining its duration: a scoping review. *Pediatr Pulmonol.* 2024; 59 (4): 834–844.
200. Akangire G, Manimtim W. Tracheostomy in infants with severe bronchopulmonary dysplasia: a review. *Front Pediatr.* 2023; 10: 1066367.
201. Miller AN, Shepherd EG, Manning A, et al. Tracheostomy in severe bronchopulmonary dysplasia-how to decide in the absence of evidence. *Biomedicines.* 2023; 11 (9): 2572.
202. Karkoutli AA, Brumund MR, Evans AK. Bronchopulmonary dysplasia requiring tracheostomy: a review of management and outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaringol.* 2020; 139: 110449.
203. Yallapragada S, Savani RC, Munoz-Blanco S, et al. Qualitative indications for tracheostomy and chronic mechanical ventilation in patients with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2021; 41 (11): 2651-2657.

- 204.** Annesi CA, Levin JC, Litt JS et al. Long term respiratory and developmental outcomes in children with bronchopulmonary dysplasia and history of tracheostomy. *J Perinatol.* 2021; 41(11): 2645-2650.
- 205.** Sher AC, Shamim H, Maynard JM, et al. Tracheostomy outcomes in children with bronchopulmonary dysplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2025; 173 (2): 487–496.
- 206.** Upadhyay K, Vallarino DA, Talati AJ. Outcomes of neonates with tracheostomy secondary to bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatrics.* 2020; 20 (1): 414.