

**TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**  
**BRONKOPULMONER**  
**DİSPLAZİ KORUNMA ve**  
**İZLEM REHBERİ**  
**2018 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Saadet ARSAN Prof. Dr. Ayşe Korkmaz TOYGAR Doç. Dr. Suna OĞUZ

## EDİTÖRLER

Prof. Dr. Esin Koç  
Prof. Dr. Mehmet Vural  
Prof. Dr. Fahri Ovalı  
Prof. Dr. Eren Özek  
Prof. Dr. Nuray Duman  
Prof. Dr. Ömer Erdeve  
Prof. Dr. Nurullah Okumuş

### TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ 2018 GÜNCELLEMELERİ

Copyright © 2018

Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi 2018'in 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 klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi 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, ilerki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.



# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b>	<b>4</b>
<b>KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ</b>	<b>5</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>7</b>
<b>2. TANIM</b>	<b>9</b>
<b>3. KORUNMA</b>	<b>11</b>
3.1. Doğum Öncesi Dönem	11
3.2. Doğum Odasında Yaklaşım	11
3.3. Doğum Sonrası Dönem	12
3.3.1. Solunum Desteği	12
3.3.1.1. İnvazif Olmayan (Nazal) Solunum Desteği	12
3.3.1.1.a. nCPAP	12
3.3.1.1.b. NIPPV	13
3.3.1.1.c. HHHFNC	13
3.3.1.2. İnvazif Solunum Desteği (Entübe Mekanik Ventilasyon)	13
3.3.2. Sürfaktan Tedavisi	14
3.3.3. Oksijen Desteği ve Oksijenasyon Hedefleri	14
3.3.4. Patent Duktus Arteriyozus (PDA) Yönetimi	14
3.3.5. Sıvı Tedavisi ve Beslenme	15
3.3.6. Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi	15
3.3.7. İlaç Tedavileri	16
3.3.7.1. Metilksantinler (Kafein)	16
3.3.7.2. Postnatal Steroid Tedavisi	16
3.3.7.2.a. Sistemik Steroid Tedavisi	16
3.3.7.2.a.1. Erken (ilk 7 gün içinde) Sistemik Steroid Tedavisi	16
3.3.7.2.a.2. Geç (>7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi	17
3.3.7.2.b. İnhale Kortikosteroid Tedavisi	17
3.3.7.2.b.1. Erken İnhale Kortikosteroid Tedavisi	17
3.3.7.2.b.2. Geç İnhale Kortikosteroid Tedavisi	17
3.3.7.3. Vitamin A	17
3.3.7.4. İnhale Nitrik Oksit (iNO)	18
3.3.7.5. Antioksidanlar	18
3.3.7.6. Makrolid Antibiyotikler	18
3.3.7.7. Diüretikler, Bronkodilatörler, Anti-reflü İlaçları	18

3.3.7.8. Gelecek için Umut Veren Tedaviler	18
3.3.7.8.a. İnositol	18
3.3.7.8.b. Clara Hücre Proteini (rHCC10)	18
3.3.7.8.c. Kök Hücre Tedavisi	18
3.3.7.8.d. Budesonidin Surfaktana Adsorbe Ettirilerek İntratrakeal Uygulanması	19
<b>4. KAYNAKLAR</b>	<b>19</b>

# KISALTMALAR

<b>ADDA</b>	Aşırı düşük doğum ağırlıklı
<b>BPD</b>	Bronkopulmoner displazi
<b>CPAP</b>	Continuous positive airway pressure
<b>ÇDDA</b>	Çok düşük doğum ağırlıklı
<b>HHFNC</b>	Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula
<b>hsPDA</b>	Hemodynamically significant PDA
<b>IVK</b>	İntraventricüler kanama
<b>MV</b>	Mekanik ventilasyon
<b>nCPAP</b>	Nasal Continuous Positive Airway Pressure
<b>NEK</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>PBV</b>	Pozitif basınçlı ventilasyon
<b>PDA</b>	Patent duktus arteriyozus
<b>PEEP</b>	Positive end-expiratory pressure
<b>PH</b>	Pulmoner hipertansiyon
<b>PM</b>	Postmenstrüel
<b>PVL</b>	Periventricüler lökomalazi
<b>RDS</b>	Respiratuar distres sendromu
<b>ROP</b>	Retinopathy of prematurity
<b>YYBÜ</b>	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## KANIT VE ÖNERİ DÜZEYLERİ

Kanıt Düzeyleri	
1 ++	Yüksek kaliteli meta-analizler, RKÇ'ların sistematik derlemeleri veya önyargı riski çok düşük olan RKÇ'lar
1 +	İyi yönetilmiş meta-analizler, sistematik derlemeler veya önyargı riski düşük olan RKÇ'lar
1 -	Yüksek önyargı riski olan meta-analizler, sistematik derlemeler veya RKÇ'lar
2 ++	Vaka kontrol veya kohort çalışmaların yüksek kaliteli sistematik derlemesi Çok düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 +	Düşük önyargı riski olan yüksek kaliteli vaka kontrol veya kohort çalışmaları
2 -	Yüksek önyargı riski olan, iyi yönetilmiş vaka kontrol veya kohort çalışmalar
3	Non-analitik çalışmalar, ör: Vaka sunumları, vaka serileri
4	Uzman görüşü
<b>Öneri Düzeyleri</b>	
A	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	2++ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
C	2+ düzeyindeki çalışmalardan oluşan, hedef kitleye doğrudan uygulanabilen ve sonuçlarda tutarlılık gösteren kanıt kitlesi veya 2++ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt
D	Kanıt düzeyi 3 veya 4 olan çalışmalar veya 2+ düzeyindeki çalışmalardan tahmin edilen kanıt

RKÇ: randomize kontrollü çalışma



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum salonunda başlayan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) devam eden prematüre bebek bakımı ve tedavi süreçlerini ilgilendiren ve günümüzde oldukça yaygın uygulamalara dönüşen birçok yenilik sayesinde, düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebeklerde kan akımı enfeksiyonları, prematürel retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) sıklıklarında önemli ölçüde azalma görülmüştür. Buna karşın, bu grupta bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığında bir azalma sağlanamamıştır. Günümüzde, güncel klinik yaklaşımlarla giderek daha da azalan gebelik haftalarında doğan prematüre bebeklerin sağkalım şansının artmış olması, hastalık patogenezi göz önüne alındığında, BPD'yi kaçınılmaz bir morbidite haline getirmiştir.

Bronkopulmoner displazi, ilk kez 50 yıl önce, Northway ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve o dönemde, çoğunlukla respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle entübe edilerek konvansiyonel ventilasyon desteği almış, görece büyük prematüre bebeklerin fibrozisle karakterli kronik akciğer hastalığı olarak algılanmıştır.<sup>(1)</sup> Günümüzde ise çok daha düşük gebelik haftasındaki prematüre bebeklerde alveoler ve pulmoner vasküler gelişiminin erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenmesi sonucu ortaya çıkan "yeni" bir hastalık olarak ele alınmaktadır.

Halen geçerli olan tanımına uygun olarak, BPD tanısı postmenstrüel (PM) 36. haftada konulmaktadır. "Tedavi", ancak bir hastalığın tanısı konulduktan sonra kullanılabilir bir kavramdır. BPD için söz konusu olan

birçok yaklaşım aslında, tanı zamanı olan PM 36. haftadan önce uygulandığında, BPD'nin görülme riskini ve hastalık şiddetini azaltma potansiyel taşımaktadır. Bu nedenle tedaviden çok korunmayı sağlayabilecek uygulamalar için bir rehber gereksinimi bulunmaktadır.

Geçerli tanımlamaya göre "hafif" ve "orta" klinik ağırlıktaki BPD olgularının taburculuk sonrasında ciddi bir solunum destek gereksinimlerinin olmaması, uzun dönem izlemlerinde solunum sistemi morbiditelerinin önemli bir yer tutmaması nedeniyle, koruyucu yaklaşımlara ilişkin bilimsel araştırma ve uygulamaların yanında, geliştirilecek güncel BPD rehberlerinin "ağır-ölümcül" BPD adayı olan prematüre bebeklere odaklanması daha doğru olacaktır.

Bronkopulmoner displazi konusunda ülkemiz özelinde de bazı sorunlar vardır. Bunların en önemlileri aşağıda sıralanmıştır.

- Yardımlı üreme tekniklerinin yaygın kullanılması, adolesan gebelikler (çocuk gelinler) ve çok sayıda çocuk sahibi olmanın teşvik ediliyor olması, prematüre doğumların önlenmesi ilkesinin korunmasını güçleştirmektedir.
- Antenatal steroid tedavisi konusunda ortak bir görüş birliği bulunmamakta ve uygulama sıklığı değişmektedir.
- Prematüre doğumlarda koriyoamniyonit olasılığı göz ardı edilmekte, tanı ve tedavi protokolleri değişkenlik göstermektedir.
- Küçük prematüre bebeklerin doğumlarında, bebekten

sorumlu olarak doğum salonu stabilizasyonuna katılan ekiplerin niteliği, sayısı ve uygulanan doğum salonu girişimleri değişkenlik göstermektedir.

- BPD riski taşıyan küçük prematüre bebeklerin çoğu hala doğum salonundan entübe olarak çıkmakta ve yenidoğan ünitelerinde ilk seçenek olarak entübe mekanik ventilasyon (MV) desteği almaktadır. Entübe MV desteği bazı merkezlerde çok uzun süreler uygulanmaktadır.
- Sürfaktan preparatları farklı doz, sayı ve pozisyonlarda uygulanabilmektedir.
- BPD'ye eşlik edebilen pulmoner hipertansiyon tanısı gözden kaçabilmektedir.
- Taburculuk sonrası prematüre izlemleri yetersiz olup, evde solunum desteği, beslenme ve özel bağışıklama gereksinimleri henüz standart kurallara bağlı değildir.

BPD'ye yönelik ilk ulusal rehberimiz 2014 yılında Türk Neonatoloji Derneği (TND) web sitesinde yayınlanmıştır. BPD tanımının 50. yılı olan 2017 yılında, bu 50 yıl içinde değişikliğe uğramış olan BPD tanımı, patogenezi, korunma ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin önemli meta-analiz ve sistematik derlemeler yayınlanmış bulunmaktadır.

Yenilenmiş olan 2018 BPD rehberinin başlığı 'Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi' olarak değiştirilmiş, içeriği Aralık 2017 yılı sonuna kadar yayınlanmış ulusal ve uluslararası randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derlemeler ve meta-analizler gözden geçirildikten sonra, en az 1++ ve 1+ düzeyinde kanıt, A ve B düzeyinde öneri oluşturabilecek olanlar göz önüne alınarak güncellenmiştir. Ayrıca, TND tarafından son iki yıl içinde yayınlanmış bulunan BPD'nin alt başlık olarak ele alındığı diğer bakım, tedavi ve izlem rehberlerindeki öneriler dikkate alınarak içerikte tekrarlardan kaçınılmaya çalışılmıştır. Bu doğrultuda, 'TND Yüksek Riskli Bebeklere Yaklaşım ve İzlem Rehberi' (2018) BPD'li prematüre bebeklerin evde izlem ilkelerini de içerdiği için, "Taburculuk Sonrası İzlem" önerilerine 2018 BPD rehberinde yer verilmemiştir.

Bu rehberin amacı, ülkemizde YYBÜ'nde izlenen ve özellikle BPD açısından risk altında olan prematüre bebeklerde BPD'nin engellenebilmesi için, güncel ve kanıta dayalı tıbbi bilimsel veriler temel alınarak ortak ve standart bir görüş birliği oluşturmaktır.

## 2. TANIM

Northway WH Jr'ın 1967'de yapmış olduğu klasik BPD tanımı ve tanı kriterleri geçen 50 yıl içinde çeşitli araştırmacılar tarafından yenilenmiştir. BPD'nin ilk tanımlandığı yıllardan sonra, prematüre bebeklerde başlıcaları RDS için surfaktan tedavisi, daha nazik ve invazif olmayan solunum destek yöntemleri olarak sıralanabilecek çeşitli klinik uygulamaların gündeme gelmesi ile çok düşük gebelik haftasında doğan prematüre bebekler yaşamaya başlamış ve bunlarda görülen kronik solunum yetmezliği "Yeni BPD" olarak tanımlanmıştır<sup>(2)</sup>. Bu tanımlama ile BPD patofizyolojisi değişmiş ve zaman içinde daha iyi anlaşılmiştir.

Yeni BPD tanımı ve sınıflaması daha çok BPD epidemiyolojisi için kullanıma uygun görünmektedir ve bazı sorunlar taşımaktadır. Bu tanım, akciğerlerin hasar ve onarım süreçlerinden etkilenme derecesini nesnel olarak yansıtmamakta, hedef hasta grubu olan "ağır (ciddi-ölümcül) BPD" adayı olan prematürelere PM 36. haftadan olabildiğince erken yani henüz korunma/ tedavi penceresindeyken tanımlayabilmekten uzaktır. Buna karşılık, PM 36. haftada akciğer parankim sorunu olmaksızın prematüre apnesi gibi başka nedenlerle oksijen gereksinimi olan prematürelere BPD tanısı almalarına yol açmaktadır. Yüksek akımlı nazal kanül (HFNC) uygulamalarının günümüzde yaygınlaşması da tanıda güçlükler yol açmaktadır. Örneğin, PM 36. haftada 4L/dk akım hızıyla %21 O<sub>2</sub> almakta olan bir prematüre BPD tanısı almıyorken, 0.1 L/dk akım hızıyla %100 O<sub>2</sub> almakta olan bir diğeri "ağır BPD" tanısı almaktadır<sup>(3)</sup>. Tanı zamanında

uygulanması önerilen Walsh'in "oda havası dayanıklılık testinin" uygulanması pratik bulunmamaktadır<sup>(4)</sup>. Daha duyarlı bir klinik değerlendirmeye ve akciğerlerin durumu hakkında daha nesnel bilgi verebilecek görüntüleme yöntemlerine dayanan ve böylece hedef hasta grubunun olabildiğince erken belirlenebilmesini sağlayacak tanım ve sınıflama için çalışmalar devam etmektedir<sup>(5,6)</sup>.

- 2014 rehberinde önermiş olduğumuz özgün tanımlama da belirtilen sorulara yanıt vermekten uzak olduğu ve uygulamada karışıklığa yol açabileceğinden, bu rehberde alınmamıştır.
- Daha duyarlı ve geçerli bir klinik tanımlama kabul görene dek, Jobe AH. ve Bancalari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştay'ında önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının<sup>(2)</sup> ülkemizde de kullanılması önerilir.

Bu tanıma göre BPD, çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g, ADDA) küçük 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 prematürelere için PM 36. haftada ve gebelik yaşı ≥32 hafta olan prematürelere için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır:

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

PBV: pozitif basınçlı ventilasyon

# 3. KORUNMA

## 3.1. DOĞUM ÖNCESİ DÖNEM

Bronkopulmoner displazi gelişimi doğum öncesi dönemden başlayarak, doğum sırası ve sonrasında ortaya çıkan birden fazla faktörle ilişkilidir. Doğum sonrası dönemde önemli solunumsal morbiditeleri geliştirecek ve PM 36. haftada BPD tanısı alacak olan prematüre bebekleri öngörebilecek başlıca risk faktörlerinin ve belirteçlerin belirlenebilmesi günümüzde en yoğun çalışma alanlardan biridir. Bu çalışmaların amacı, postnatal erken dönemde tedavi endikasyonu konulacak hedef hasta grubunun saptanabilmesidir.

2017'de yayınlanan iki ayrı prospektif, uzunlamasına çalışmada doğumda düşük gebelik yaşı, erkek cinsiyet ve doğum salonunda entübasyon yanında, maternal faktörlerden annenin gebelikte sigara içmesi, hipertansiyon ve intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) PM 36. haftada BPD tanısı ile ilişkili bulunmuştur<sup>(2,7)</sup>. Gebelikte sigara içilmesi BPD ve uzun süreli izlemde prematüre doğum sonrası solunum morbiditelerini geliştirme riskini 2 kat arttırmaktadır.

2014 BPD rehberinde yer verilen koriyoamniyonit-BPD ilişkisi daha sonraki çalışmalarda net olarak gösterilememiştir. Koriyoamniyonitin tanınması ve yönetimi yanında, gebelikte hipertansiyon ve IUGR'nin uygun yönetimi de yenidoğan hekimlerinden çok kadın-doğum hekimlerinin uygulama alanına girmektedir.

## Öneriler

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki yatış ve taburculuk sonrasındaki izlem dönemlerinde prematüre bebeklerin annelerine, sonraki gebeliklerinde sigara içmemeleri ve tütün kullanmamaları için bilgilendirme ve sigara karşıtı savunuculuk yapılması önerilir.

Prematüre doğumların önlenmesi, özellikle ülkemiz için belirtilen koşullar göz önüne alındığında gerçekleştirilmesi güç olan bir öneridir<sup>(8-9)</sup>. Erken gebelik haftalarında doğum sonucu gelişen RDS ve RDS'ye yönelik tedavi yaklaşımları, BPD ile sonuçlanabilen sürece yol açmaktadır.

## Öneriler

- Doğum öncesi bakım, doğum yerinin belirlenmesi ve antenatal steroid uygulamaları konusundaki öneriler için bkz. "TND, Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavisi Rehberi (2018)".

## 3.2. DOĞUM ODASINDA YAKLAŞIM

Aşırı düşük doğum ağırlığı/gebelik haftası olan küçük prematüre bebeklerde BPD ile sonuçlanan akciğer hasarının, doğum salonunda uygulanan büyük tidal hacimli ilk pozitif basınçlı ventilasyon ve oda havasında bile fetal yaşamdakine göre çok yüksek olan oksijen konsantrasyonu ile karşılaşma ile başladığı bilinmektedir.

Küçük prematüre bebeklerin akciğerleri yapısal ve işlevsel olarak çok immatürdür. Akciğerler surfaktan yoksun, sıvı ile dolu ve sağlam bir göğüs duvarıyla korunmadığı için hasara açıktır. Küçük prematürelere doğum salonunda spontan solunum varsa, düşük O<sub>2</sub> konsantrasyonu (%21-30) ile başlayan ve ölçülebilen “positive end expiratory pressure (PEEP)” (5-8 cmH<sub>2</sub>O) ile erken nasal-CPAP uygulanması önerilir<sup>(10,11)</sup>. Bu şekilde fizyolojik bir fonksiyonel rezidüel kapasite ve oksijenasyon sağlanmaya çalışılırken, barotravma, volütravma, atelektotravma ve surfaktan inaktivasyonunun en aza indirilmesi mümkün olabilir.

Doğum sırasında kordonun geç klemplenmesi veya bebeğe doğru sıvazlanması ile gerçekleştirilen plasental transfüzyonun prematüre bebeklerin doğum salonunda stabilizasyonlarını kolaylaştırdığı bilinmektedir<sup>(12)</sup>.

### Öneriler

- Küçük prematüre bebeklerin doğum salonunda stabilizasyonu, oksijenizasyonlarının izlemi ve yönetimi, termal kontrolü, uygulanacak plasental transfüzyon ve invazif olmayan solunum desteğine ilişkin öneriler için bkz. ‘TND Respiratuar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavisi Rehberi (2018)’ ve ‘TND Doğum Odası Yönetimi Rehberi (2016)’.

## 3.3. DOĞUM SONRASI DÖNEM

### 3.3.1. Solunum Desteği

#### 3.3.1.1. İnvazif Olmayan (Nazal) Solunum Desteği

Doğumdan sonra uygulanan solunum desteği sırasında oluşan akciğer hasarı, BPD gelişiminde en önemli rollerden birine sahiptir. Bu nedenle, mümkün olan en az solunum desteği ile yeterli gaz alış-verişinin sağlanması BPD’nin önlenmesindeki temel stratejidir. Bu da en iyi invazif olmayan solunum desteği ile gerçekleştirilir.

Prematüre bebeklerde ilk günlerdeki solunum yetmezliğinde primer solunum desteği için kullanılacak invazif olmayan yöntemler nCPAP ve NIPPV’dir. Son yıllarda ısıtılmış-nemlendirilmiş-yüksek akımlı nazal kanülün (HHFNC) kullanımı da denenmektedir.

#### 3.3.1.1.a. “Nasal Continuous Positive Airway Pressure” (nCPAP)

Büyük randomize kontrollü çalışmaların ve bunların

sistemik derleme/meta-analizlerinin sonuçları, prematüre bebeklerde akciğer hasarını en aza indirmek ve BPD olasılığını azaltmak için nCPAP’ın rutin kullanımını önermektedir.<sup>(11, 13-16)</sup> Tek başına nCPAP bile, surfaktan verilerek veya verilmeksizin uygulanan entübe MV desteği ile karşılaştırıldığında, BPD ve BPD/mortalite sıklığında klinik olarak oldukça önemli azalmaya neden olmakta, MV ve surfaktan gereksinimini de azaltmaktadır<sup>(11)</sup>. Bütün invazif olmayan solunum destek yaklaşımlarının karşılaştırıldığı bir meta-analizde, BPD’nin önlenmesi açısından en olumlu sonucun “Less Invasive Surfactant Administration (LISA)” yöntemiyle elde edildiği gösterilmiştir. Burada LISA, yalnızca, sadece surfaktan verilme yöntemini tanımlamamaktadır. nCPAP ile solunum desteğine başlandıktan sonra, nCPAP sürdürülürken ince bir kateter yoluyla surfaktan verilmesi ve nCPAP desteğinin sürdürülmesi LISA olarak tanımlanmaktadır<sup>(13)</sup>.

BPD’nin azaltılmasını birincil sonuç olarak alan kontrollü randomize çalışmalarda “Bubble” CPAP (bCPAP) tüm nCPAP yöntemleri içinde en etkili nCPAP yöntemi olarak görünmektedir<sup>(17)</sup>. nCPAP uygulamaları için kısa bi-nazal prongların ara yüz olarak kullanılması önerilir<sup>(18)</sup>.

Ülkemizde ve tüm dünyada nCPAP uygulamaları henüz uygun cihaz, devre ve ara yüz yanında, standart başlangıç, ayırma ve nCPAP başarısızlığı kriterleri kullanılarak uygulanmamaktadır. Bu nedenle doğumu izleyen ilk dakikalardan itibaren nCPAP uygulamalarını idealize edebilmek için bazı koşulların yerine getirilmesi önerilmektedir<sup>(16)</sup>:

### Öneriler

- Akciğer hasarına aday küçük prematürelere doğum salonundan itibaren ilk solunum desteği için nCPAP rutin kullanıma girmelidir.
- Doğum salonunda nCPAP uygulamaları için T-parçalı canlandırıcı kullanılarak, uygulanan O<sub>2</sub> karışımı ve PEEP dikkatle ayarlanmalıdır. Bu grup bebekte nCPAP desteği, FiO<sub>2</sub> = %21-30 ve PEEP = 5 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde başlanmalı, FiO<sub>2</sub> oksijen saturasyonu izlenerek hedeflenen O<sub>2</sub> düzeylerine göre, PEEP ise 8 cmH<sub>2</sub>O’yu geçmeyecek şekilde kademeli arttırılmalıdır.
- Doğum salonundan sonraki süreçte küçük prematürelere entübasyondan olabildiğince kaçınılması için, “nCPAP başarısızlığı”ni daha liberal

ölçütlerle tanımlamak uygun olacaktır.  $FiO_2 \geq 40\%$  ve  $PEEP \geq 7$  cmH<sub>2</sub>O nCPAP başarısızlık kriterleri olarak kabul edilebilir.

- Yenidoğan ünitelerinde nCPAP uygulama başarısını arttırabilmek için yeterli sayıda ve arayüzün yerleştirilmesi, hastaya uygun pozisyon verilmesi gibi konularda eğitim görmüş ekiplerin varlığı gereklidir.

### 3.3.1.1.b. “Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV)”

nCPAP ile uygulanan PEEP'in üzerine ayarlanabilen ve ölçülebilen bir (tepe inspirasyon basıncı) PIP'in, hastanın spontan solunumu ile eş zamanlı olan veya olmayan, ayarlanabilen bir hızda eklenmesiyle uygulanan bir invazif olmayan solunum desteği yöntemidir. NIPPV'nin BPD'yi azaltmaktaki etkinliğinin araştırıldığı ilk çok merkezli, büyük hasta grubuna sahip, kontrollü, randomize çalışmada, NIPPV'nin nCPAP'ten daha etkin olduğu gösterilememiştir<sup>(19)</sup>. Bu çalışmada her iki yöntem arasında fark bulunamamasının nedeni, NIPPV kolundaki hasta grubunun önemli bir kısmına iki düzeyli CPAP (BiPAP) uygulanmış olması ve BiPAP ile uygulanabilen üst basıncın en yüksek 8-10 cmH<sub>2</sub>O olmasıdır.

2016 yılında yayınlanan ve 2013'ten sonra yapılan birçok kontrollü randomize çalışmanın incelendiği bir sistematik derleme ve meta-analizin sonuçları, NIPPV'nin BPD ve BPD/mortaliteyi nCPAP'e göre daha fazla azalttığını göstermektedir<sup>(13)</sup>. 2016 yılına ait Cochrane meta-analizinde ise NIPPV'nin BPD üzerine, nCPAP'a göre daha olumlu bir etkisi gösterilememiş olmasına karşın, RDS geliştiren prematüre bebeklerde entübasyon ve MV gereksinimini daha etkin azalttığı bildirilmiştir<sup>(20)</sup>.

NIPPV uygulamalarında senkronizasyonun ek katkısının olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

#### Öneriler

- Oldukça güçlü bir meta-analizde, BPD'yi önleme açısından NIPPV nCPAP'a göre daha etkili gibi görünse de, BPD adayı küçük prematüre bebeklerde primer solunum desteği olarak nCPAP'tan önce tercih edilmesini önermek için yeterli kanıt henüz yoktur.
- Solunum desteğine doğum salonundan itibaren nCPAP ile başlanması, endikasyon doğduğunda erken kurtarma yaklaşımıyla LISA uygulanması, nCPAP'ta

$PEEP \geq 7$  cmH<sub>2</sub>O ve  $FiO_2$  gereksinimi  $>40\%$  ise, spontan solunum yetersizse veya respiratuvar asidoz gelişirse entübasyondan önce NIPPV denenmelidir.

### 3.3.1.1.c. “Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula (HHHFNC)”

Son 10 yıl içinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nCPAP'ın neden olduğu burun hasarına yol açmadığı için, hem primer solunum desteği, hem de ekstübasyon başarısını arttırmak amacıyla HHHFNC kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Primer solunum desteği yöntemi olarak HHHFNC'yi nCPAP ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların çoğu  $\geq 28$  haftalık prematüre bebeklerle yapılmıştır<sup>(21-23)</sup>. Bu çalışmalar yanında, 2500'den fazla ADDA prematüre bebeğin klinik verilerinin incelendiği bir retrospektif çalışmada, primer tedavide nCPAP yerine HHHFNC'nin kullanılmasının BPD veya mortalite sıklığı ile hastanede yatış süresini arttırdığı gösterilmiştir<sup>(24)</sup>. Bu bilgiler ışığında;

#### Öneriler

- BPD adayı olan küçük prematüre bebeklerde primer solunum desteği için HHHFNC kullanılması önerilmez.

### 3.3.1.2. İnvazif Solunum Desteği (Entübe Mekanik Ventilasyon)

Prematüre bebeklerde BPD'nin önlenmesi için temel solunum destek stratejisi, bebeğin mümkünse hiç entübe edilmemesi ve mekanik ventilatöre hiç bağlanmamasıdır. Ancak bir grup bebek invazif olmayan solunum desteğine karşın spontan solunum çabası yetersiz kaldığı için entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanmak zorunda kalırlar.

Konvansiyonel ventilasyon sırasında immatür alveollerin yetersiz hacimde kalması veya aşırı gerilmesi akciğer hasarına yol açtığı için, son yıllarda “tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon” yaygın olarak tercih edilmeye başlanmıştır. 2017 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizi tidal hacim hedefli modların, basınç kontrollü ventilasyon modlarına göre BPD/mortalite, pnömotoraks, hipokarbi, IVK sıklığı ve MV süresini azalttığını bildirmiştir<sup>(25)</sup>.

Primer solunum desteği olarak yüksek frekanslı ventilasyonun (HFOV), konvansiyonel ventilasyonla karşılaştırıldığı kontrollü randomize çalışmaların BPD açısından sonuçları tutarsızdır. HFOV çalışmalarının sonuçlarındaki tutarsızlık hasta, cihaz ve ayarların

seçimindeki farklılıklara bağlı olabilir. Buna rağmen, bu çalışmaların Cochrane meta-analizi, akut solunum yetmezlikli prematüre bebeklerde primer solunum desteği olarak seçilen HFOV'nun konvansiyonel ventilasyonla karşılaştırıldığında BPD sıklığını çok az da olsa azalttığını göstermiştir<sup>(26)</sup>.

Yüksek MV ayarları alveollerde aşırı gerilme yaratarak akciğer hasarını arttırmaktadır. Bu nedenle, MV sırasında hızlı ayar artırılmasını önleyebilmek için yüksek CO<sub>2</sub> değerlerine izin verilmesi (permisif hiperkarbi) yaklaşımı uzun yıllar boyunca kabul görmüştür. Ancak, 2015 yılında yayınlanan, çok merkezli, büyük bir randomize kontrollü çalışmada, doğum ağırlığı 400-1000 g, gebelik haftası 23-28 hafta arasında olan prematüre bebeklerde permisif hiperkarbinin BPD'yi azaltmadığı gösterilmiştir<sup>(27)</sup>. Bu yaklaşımın akciğer koruyucu bir strateji olarak kabul görmesine kuşku ile yaklaşılmalı, MV sırasında pCO<sub>2</sub> düzeyi 45-60 mmHg arasına hedeflenmeli, hem hipo-, hem de hiperkarbiden kaçınılmalıdır.

Mekanik ventilasyon süresi ile BPD ilişkisi iyi bilinmektedir. Entübe edilen prematüre bebeklerde mümkün olan en kısa sürede ekstübasyon denenmeli, MV'den ayırma protokolleri ile MV süresinin kısaltılması hedeflenmelidir. Tüm invazif olmayan solunum desteği yöntemleri ekstübasyon başarısını arttırmaktadır<sup>(28)</sup>.

### Öneriler

- Entübasyon gereksinimi varsa, "tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon" önerilir.
- HFOV, tidal hacim hedefli senkronize ventilasyonla ventile edilemeyen bebeklerde kurtarıcı yaklaşım olarak denenebilir.
- MV sırasında hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınmak gerekir.
- MV süresinin olabildiğince kısa tutulması, ekstübasyon başarısını arttırmak için MV'den ayırma sonrasında invazif olmayan solunum desteği verilmesi önerilir.

### 3.3.2. Sürfaktan Tedavisi

#### Öneriler

- Doğumu izleyen ilk günlerdeki surfaktan tedavisi için bkz "TND Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi (2018)".

TOLSURF çalışmasında gebelik yaşı  $\leq 28$  hf. ve 7-14. günleri arasında, hala invazif MV desteği yanında, inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi almakta olan prematüre bebeklerde, 1-3 gün aralarla, toplam beş doza kadar çoklu surfaktan tedavisi verilmesinin, PM 36-40. haftalarda BPD'yi azaltmadığı gösterilmiştir<sup>(29)</sup>.

### Öneriler

- "TND, Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi (2018)" ile önerilen erken kurtarma tedavisi ve akut dönemde tanımlanan endikasyonla uygulanabilen tekrar dozları dışında, ünite yatışı boyunca yinelenen surfaktan tedavisinden kaçınılması önerilir.

### 3.3.3. Oksijen Desteği ve Oksijenasyon Hedefleri

Gebelik yaşı  $< 28$  hf. olan prematüre bebeklerin, ek oksijen gereksinimi devam ettiği sürece, doğumdan PM 36. haftaya kadar oksijen saturasyonlarının hangi düzeyde tutulması gerektiğine yönelik kanıt düzeyi yüksek, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar bulunmaktadır<sup>(30-33)</sup>. Oksidatif hasarın akciğer hasarını arttırabileceği öngörüsüyle %85-89 aralığında tutulan oksijen saturasyonu hedefleri ile %90-95 aralığındaki oksijen saturasyon hedeflerinin karşılaştırıldığı bu büyük çalışmalar ve NeoProM meta-analizi<sup>(34)</sup> ile düşük hedef oksijen saturasyon grubunda BPD ve ROP sıklığında bir azalma olmamasına karşın, mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

### Öneriler

- Ek oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde hedef oksijen saturasyon aralığının %90-94 olması, hedef aralığında kalabilmek için monitör alarm limitlerinin %89-95 olarak ayarlanması önerilir.

### 3.3.4. Patent Duktus Arteriyozus (PDA) Yönetimi

Hemodinamik olarak önemli PDA'nın (hemodynamically significant PDA, hsPDA) soldan sağa şant yoluyla akciğer kanlanmasını ve ödemi artıracağı, bu durumun da akciğer hasarını arttıracak MV gereksinimine yol açabileceği bilinmektedir. "TND Prematüre Bebekte PDA'ya Yaklaşım Rehberi (2016)" gebelik yaşı  $< 28$  hafta olan ADDA bebeklerde, ilk 72 saat içinde PDA'nın ekokardiyografi ile taranmasını ve hsPDA'nın non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlarla tedavi edilmesini önermektedir.

2017 yılında bu öneriyi BPD açısından destekleyen bir, desteklemeyen üç önemli çalışma ve bir büyük meta-analiz yayınlanmıştır.

Gebelik yaşı <28 hafta olan ADDA bebeklerin tek merkezli prospektif kohortunda, 2011 yılından önce doğup, yaşamın ilk günü profilaktik indometazin (PINDO) alanlarda, almayanlara göre PM 36. haftada BPD ve BPD/mortalitenin daha az görüldüğü bildirilmiştir<sup>[35]</sup>.

Buna karşılık, yaklaşık 8000 prematüre bebeğin alındığı, daha büyük, çok merkezli bir retrospektif kohortta erken indometazin tedavisinin BPD sıklığına etki etmediği gösterilmiştir<sup>[36]</sup>.

Kore'den tek merkezli retrospektif bir kohortta ise, PDA'nın tedavi edilmeyip spontan kapanmaya bırakıldığı grupta BPD sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir<sup>[37]</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2006-2015 yılları arasında, 280 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ve gebelik yaşı 23-30 hf arasında olan 61500 prematüre bebeğin kayıtları incelendiğinde, yıllar içinde PDA için non-steroid anti-enflamatuvar tedavi ve cerrahi ligasyon sıklığında istatistiksel olarak önemli bir azalma görülmesine karşın, BPD sıklığının %20 civarında sabit kaldığı belirlenmiştir. <sup>[38]</sup>.

Son olarak 2006-2013 yılları arasında, toplam 25 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen gebelik yaşı <28 hf. olan 12000 prematüre bebeği içeren büyük bir meta-analizde, PDA'nın tedavi edilip edilmemesinin orta-ağır BPD üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>[39]</sup>.

### Öneriler

- hsPDA varlığı, maruziyet süresi ve tedavisi BPD gelişiminde tek başına ve doğrudan etkili görünmemekte olduğu için, diğer prematürel morbiditeleri göz önüne alınarak, güncellenene kadar "TND, Prematüre Bebeğe PDA'ya Yaklaşım Rehberi (2016)" önerileri dikkate alınmalıdır.

### 3.3. 5. Sıvı Tedavisi ve Beslenme

#### Öneriler

- Bkz. "TND, Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi (2016)", Özel Durumlarda Sıvı ve Elektrolit Dengesi, Bronkopulmoner Displazi ve "TND Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi (2018)"

### 3.3.6. Pulmoner Hipertansiyon Yönetimi

Prematüre bebeklerde pulmoner hipertansiyon (PH), BPD gelişimine %20-25 sıklıkta eşlik eder. PH varlığı gelişmekte olan BPD'nin şiddeti ve olumsuz prognozla ilişkilidir. 2016'da Avrupa Pediatrik Pulmoner Vasküler Hastalıklar Network'ü ve 2017'de Amerikan Pediatrik Pulmoner Hipertansiyon Network'ü (PPHNet) BPD aday ve BPD'li prematüre bebeklerde PH yönetimine ilişkin birbiriyle uyumlu iki uluslararası rehber yayınlamıştır<sup>[40,41]</sup>. Bu rehberler incelenmiş ve BPD'de PH yönetimine ilişkin önerilerimiz oluşturulmuştur:

#### Öneriler

- Prematüre bebekte: 1) Yaşamın ilk haftası içinde gerekli tüm tıbbi tedaviye karşın persistan fetal dolaşımı düşündüren ağır hipoksemik solunum yetmezliği varsa, 2) Yaşamın 7. gününde hala MV gereksinimi devam ediyorsa, 3) Yatışının herhangi bir döneminde, özellikle yineleyen hipoksik ataklar nedeniyle MV gerektiriyorsa, PM 36. haftada ekokardiyografik değerlendirme yapılması önerilir.
- Ekokardiyografide: 1. Pulmoner venler, şantlar ve anatomik yapı, 2. Ventriküllerin büyüklüğü, sistolik ve diyastolik fonksiyonları, 3. İnterventriküler septumun sistolik ve diyastolik konumu, 4. Triküspid ve pulmoner kapak regurjitasyon hızları değerlendirilmeli, 5. Eş zamanlı sistemik kan basıncı ölçülmelidir.
- Ekokardiyografi ile PH tanısı konulduysa, bazal BNP ve NT-pro-BNP düzeyleri alınmalıdır. Bu parametreler primer tanı için ekokardiyografi ve anjiyografinin yerini tutmaz ancak klinik izlemde yararlıdır.
- PH'a özgü tedaviye başlanmadan önce gaströsefageal reflü, aspirasyon, pulmoner arteriyel veya pulmoner venöz darlık, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, aortopulmoner kollateral varlığı ekarte edilmelidir.
- Ekokardiyografi ile karar verilemeyen hastalarda kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi planlanmalıdır.
- PH tanısı almış BPD'li hastalarda oksijen satürasyonunu %92-95 aralığında tutacak oksijen desteği sağlanmalıdır.
- Akut PH ataklarında iNO uygulanmalı, stabilizasyon sonrasında kesilmelidir. iNO kesilirken "sildenafil" başlanması iNO kesilmesini kolaylaştırır.

- Çok yüksek pulmoner vasküler direnç ve sol kalp hastalığı veya pulmoner kapak darlığı olmaksızın sağ ventrikül hipertrofisi/disfonksiyonu olan hastalarda PH'a özgü tedavi seçenekleri gözden geçirilmeli, tedavi başlanacak olursa etkinlik ve yan etkiler yakından izlenmelidir.
- Tedavi seçenekleri olarak şu ilaçlar önerilir: Sildenafil, Bosentan, (inhale) İloprost, (İV) Epoprostenol, (İV veya SC) Treprostinil, (İV) Milrinon

### 3.3.7. İlaç Tedavileri

#### 3.3.7.1. Metilksantinler (Kafein)

Metilksantinler prematürel apnesinin tedavisinde kanıta dayalı olarak kullanılan ilaçlardır<sup>[42]</sup>. Kafeinin bu endikasyonla başlandığı prematüre bebeklerde BPD ve tedavi gerektiren PDA sıklığını azalttığı, 18. ayda nörogelişimsel olarak engelsiz sağkalımı arttırdığı belirlenmiştir. Aynı hasta grubunun beş yaşına kadar izleminde kafeinin bu olumlu etkisinin ortadan kalktığı belirlenmesine rağmen küçük prematüre bebeklerde kafein kullanımı yaygınlaşmıştır<sup>[43]</sup>. Prematüre bebeklerde kafein sitrat tedavisinin BPD sıklığını azalttığına dair bir meta-analiz bulunmamaktadır. Kafein sitrat BPD'nin önlenmesinde etkili görünse de etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.

#### Öneriler

- Doğum ağırlığı <1250 g, gebelik yaşı <28 hf. olan ve BPD riski taşıyan prematüre bebeklerde doğumdan sonraki ilk günde başlanarak, PM 36. haftaya kadar kafein sitrat kullanımı önerilir:
- Kafein sitrat yükleme dozu: 20 mg/kg, İV 30 dak. infüzyon
- Kafein sitrat idame dozu: 5-10 mg/kg/gün, İV yavaş puşe veya oral (Yükleme dozundan 24 saat sonra)

#### 3.3.7.2. Postnatal Steroid Tedavisi

Kortikosteroidler BPD adayı ve BPD tanılı hastalarda en sık kullanılan, üzerinde en çok çalışılan, ancak hala standart bir kullanım rehberi bulunmayan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar uzun dönemde iyi bilinen olumsuz nörolojik ve pulmoner yan etkilerine karşın, akciğer hasarı nedeniyle MV'den ayrılamayan prematüre bebeklerin ekstübasyonu için bilinen en etkili ilaçlardır. Kullanımlarına ilişkin bazı belirsizliklere karşın, son 3-4 yıl içinde yayınlanmış birçok

önemli prospektif, randomize, kontrollü çalışma yanında, sistematik derleme ve meta-analizler konuya bir miktar açıklık getirmiştir.

Kortikosteroidler genel olarak parenteral veya enteral yoldan sistemik olarak ya da inhalasyonla lokal olarak uygulanabilir. Hangi yoldan uygulanırlarsa uygulansınlar, kullanım kararı verilirken etkinlik ve yan etkileri her zaman göz önüne alınmalıdır.

#### 3.3.7.2.a. Sistemik Steroid Tedavisi

##### 3.3.7.2.a.1. Erken (ilk 7 gün içinde) Sistemik Steroid Tedavisi

Yaşamın ilk yedi günü içinde sistemik deksametazon kullanımıyla ilgili 20 ve hidrokortizon kullanımıyla ilgili dokuz prospektif randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren bir Cochrane meta-analizi bulunmaktadır<sup>[45]</sup>. Erken sistemik deksametazon tedavisi ekstübasyonu kolaylaştırmakta, MV'de kalış süresini kısaltmakta ve BPD'yi azaltmaktadır. Başlıcası gastrointestinal perforasyon olan kısa dönemdeki ve başlıcası serebral palsy (SP) olan uzun dönemdeki olumsuz yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmemektedir<sup>[46]</sup>.

Baud ve arkadaşlarının 2016'da yayınladıkları ve gebelik yaşı 24-27 hf. olan 500'den fazla prematüre bebeği içeren çok merkezli, prospektif, çift-kör, randomize, kontrollü klinik araştırmasından (PREMILOC)<sup>[47]</sup> önce, "erken sistemik hidrokortizon" kullanımıyla ilgili çalışmalarda hasta sayıları herhangi bir öneriye izin verecek ölçüde yeterli değildi. PREMILOC çalışmasında, ilk 24 saatten itibaren 7 gün 2x0.5 mg/kg/gün, 3 gün 1x0.5 mg/kg/gün dozda parenteral uygulanan sistemik hidrokortizonun önemli bir akut yan etki oluşturmaksızın PM 36. haftada BPD'yi ve BPD/mortaliteyi azaltması ve ardından düzeltilmiş 22. ayda nörogelişimsel sonuçların da olumlu rapor edilmesi nedeniyle, erken düşük doz sistemik hidrokortizon kullanımı konusunda umut doğmuştur. Ancak önerilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmaya gereksinim vardır.

#### Öneri

- BPD'yi önlemek için erken sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmez.

### 3.3.7.2.a.2. Geç (>7 gün) Sistemik Steroid Tedavisi

Geç sistemik kortikosteroid tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların hemen hepsinde deksametazon kullanılmıştır. Geç sistemik hidrokortizon kullanılan iki büyük prospektif, randomize, kontrollü çalışma devam etmektedir (SToP-BPD ve ClinicalTrials.gov. NCT013533137).

Geç sistemik deksametazon kullanımı PM 36. haftada BPD, BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavi gereksinimini azaltırken, hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrofik kardiyomyopatiye neden olmaktadır<sup>(49)</sup>. Uzun dönem nörogelişimsel yan etkileri erken tedavideki gibi olumsuz değildir<sup>(46)</sup>.

Kullanılacak kümülatif doza, kullanım süresine ve 7. günden sonra kullanıma ne zaman başlanılacağına karar verecek nitelikte çalışma henüz yoktur<sup>(50)</sup>.

#### Öneriler

- Geç sistemik deksametazon tedavisi, akut ciddi yan etkileri göz önüne alınarak, en az 2 haftadır >%40 FiO<sub>2</sub> ile ventilatöre bağımlı durumdaki, geç neonatal sepsis, PDA, İVK gibi durumların ekarte edilmiş olduğu, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve “ağır” BPD adayı olan prematüre bebeklerde, ekstübasyon için mümkün olan en düşük kümülatif dozda ve sürede verilebilir.
- Tedavi başlangıcından itibaren 72. saatte hasta hala ekstübe edilemediyse deksametazonun kesilmesi önerilir.

### 3.3.7.2.b. İnhalasyon Kortikosteroid Tedavisi

2017 yılında; erken ve geç inhale kortikosteroid tedavisi ile ilgili, kanıta dayalı, nitelikli bilgi sunamasa da iki ayrı Cochrane meta-analizi,<sup>(51,52)</sup> 2015 yılında; erken inhale kortikosteroid tedavisi ile ilgili olan ve meta-analizlere girerek sonucu değiştirecek güçte nitelikli, prospektif, randomize kontrollü bir klinik araştırma<sup>(53)</sup> ve 2016 yılında; yine bu çalışmanın öncülük ettiği erken inhale kortikosteroid tedavisi ile ilgili bağımsız bir meta-analiz<sup>(54)</sup> yayınlanmıştır.

#### 3.3.7.2.b.1. Erken İnhalasyon Kortikosteroid Tedavisi

Bassler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik yaşı 23-27 hf olan 863 prematüre bebekte, yaşamın ilk 14 günü 2x400 mikrogram, 14. günden PM 32. haftaya kadar 2x200

mikrogram dozdan inhale yolla verilen “Budesonid”, BPD ve BPD/mortaliteyi anlamlı olarak azaltmıştır. Hastaların entübe edilmeyen ve invazif olmayan solunum desteği alan üçte birinde BPD/mortalitedeki azalma daha da anlamlı bulunmuştur. Uygulama sırasında komplikasyonlar açısından çalışma ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır<sup>(53)</sup>. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçları izlenmektedir.

Bassler’in çalışmasının dahil edilmesiyle hem Cochrane<sup>(51)</sup> hem de Shinwell’in meta-analizin<sup>(54)</sup> sonuçları erken inhale kortikosteroid tedavisinin BPD’yi azaltmada olumlu etkisini gösterir şekilde değişmiştir.

#### Öneri

- İnhalasyon kortikosteroidlerin uzun dönem güvenilirliği konusunda çok yeterli kanıt bulunmamasına karşın, erken inhale “Budesonid”in, gebelik yaşı <28 hf. olan prematüre bebeklerde BPD’yi azaltmak için kullanımı önerilebilir.

### 3.3.7.2.b.2. Geç İnhalasyon Kortikosteroid Tedavisi

#### Öneri

- Geç inhale kortikosteroidlerin BPD ve BPD/mortalite sıklığı üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadığı için kullanımı önerilmez.

### 3.3.7.3. Vitamin A

Vitamin A normal akciğer büyümesi, tamiri ve solunum yolu epitelinin bütünlüğünün sağlanması için gereklidir. Aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. 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. Birçok randomize, kontrollü çalışmada prematüre bebeklerde rutin dozların üstünde vitamin A verilmesinin BPD, diğer morbiditeler ve mortalite riski üzerine etkileri incelenmiştir. Son Cochrane meta-analizinde erken ve geç yan etki yaratmaksızın BPD’yi az da olsa azaltabildiği gösterilmiştir<sup>(55)</sup>.

Vitamin A uygulaması İM olduğu için zordur. Oral vitamin A, zayıf emilim ve düşük RBP düzeyleri nedeniyle önerilmemektedir. Uygun enteral uygulama çalışmaları devam etmektedir<sup>(56)</sup>.

### Öneri

- Vitamin A'nın doğum ağırlığı <1000 g olan prematüre bebeklerde, doğumdan itibaren 4 hafta süreyle, haftada 3 gün, 5000 IU, İM uygulanması önerilir.

### 3.3.7.4. İn hale Nitrik Oksit (iNO)

iNO, alveoler ve vasküler gelişim için gereklidir ve eksikliği BPD'ye neden olabilir. BPD'nin önlenmesi için iNO kullanılması birçok çalışmaya konu olmuştur ancak bu çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Cochrane sistematik derlemesinde iNO tedavisinin BPD'yi önleme etkisinin olmadığını göstermektedir<sup>(57)</sup>. Amerikan Pediatri Akademisi'nin prematüre bebeklerde iNO tedavisi ile ilgili önerisinde, tek bir çok merkezli çalışmada postnatal 2. haftada yüksek doz (>20 ppm) iNO tedavisinin BPD oranında küçük bir azalma sağladığı ancak bu çalışmanın başka çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır<sup>(58)</sup>. Sonuç olarak;

### Öneri

- BPD ile ilişkili kanıtlanmış pulmoner hipertansiyon tedavisi dışında, BPD'yi önlemek için iNO kullanımı önerilmez.

### 3.3.7.5. Antioksidanlar

### Öneri

- Prematüre bebeklerde antioksidan etkili ilaçlar olan süperoksit dismutaz (SOD), N-asetil sistein, vitamin E ve vitamin C BPD gelişimini önlemediği için rutin olarak kullanımları önerilmemektedir.

### 3.3.7.6. Makrolid Antibiyotikler

Hava yolunun "üreaplazma" ile kolonize olması BPD gelişimiyle ilişkili bulunduğu için, BPD'nin önlenmesinde makrolid antibiyotiklerin kullanımı gündeme gelmiştir<sup>(59)</sup>. Bir meta-analizde azitromisin tedavisi BPD sıklığını azaltmada etkili bulunmuştur<sup>(60)</sup>. Ancak uzun dönem güvenliği, uygun doz ve farmakokinetiği için büyük bir randomize kontrollü çalışma devam etmektedir (Clinical.Trials.gov: NCT01778634).

### Öneri

- Solunum yolunda "üreaplazma" varlığı mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilmiş olan BPD adayı prematüre bebeklerde makrolid antibiyotik (azitromisin) kullanımı önerilir.

### 3.3.7.7. Diüretikler, Bronkodilatörler, Anti-reflü İlaçları

### Öneri

- Yaygın olarak kullanılan diüretikler, bronkodilatörler ve anti-reflü ilaçların semptomatik hastalardaki endikasyonları dışında, BPD adayı prematüre bebeklerde BPD'yi önlemek için rutin kullanımı önerilmez. Bu grup ilaçların çoğu potansiyel olarak zararlıdır<sup>(61)</sup>.

### 3.3.7.8. Gelecek için Umut Veren Tedaviler

#### 3.3.7.8.a. İnositol

İnositol fetal ve neonatal yaşam için kritik görevi olan bir fosfolipiddir ve surfaktan sentez ve sekresyonunu artırarak pulmoner fonksiyonları iyileştirir. Tip II pnömositlerde bir surfaktan fosfolipidi olan fosfatidilinositol üretiminin hücre dışı inositol konsantrasyonuna bağlı olduğu ve inositol desteğinin surfaktan olgunlaşmasını arttırdığı gösterilmiştir<sup>(62)</sup>.

Bir faz 3 çalışmasında, inositolün 10 hafta boyunca intravenöz veya enteral olarak, 80 mg/kg/gün dozunda verilmesinin, herhangi bir yan etki gelişmeden, yeterli serum düzeyini sağladığı gösterilmiştir<sup>(63)</sup>.

2015 yılında yayınlanan Cochrane meta-analizinde, dördü tamamlanmış ve biri devam eden randomize kontrollü klinik çalışmaya atıf yapılarak, inositolün BPD dahil birçok erken dönem neonatal morbidite sıklığında azalmaya neden olduğu ve umut verici bir ilaç olduğu bildirilmiştir<sup>(64)</sup>.

#### 3.3.7.8.b. Clara Hücre Proteini (rHCC10)

"Clara Hücre Proteini" solunum yolu kirpiksiz epiteli tarafından salgılanan immünomodülatuar ve antienflamatuvar özellikleri olan bir protein molekülüdür. Çok sayıda hayvan çalışması ve küçük bir pilot çalışma ile olumlu etkisi gösterilmiş olmuştur<sup>(65)</sup>, etkinlik ve güvenliliği için büyük bir randomize kontrollü klinik çalışma devam etmektedir.

#### 3.3.7.8.c. Kök Hücre Tedavisi

BPD'nin önlenmesi için mezanşimal kök hücre uygulamalarına ilişkin 10 yıldan fazla devam eden prelinik çalışmaların sonuçları çok olumludur<sup>(66)</sup>. Yayınlanmış sonuçları yine olumlu olan tek bir Faz 1 klinik çalışma<sup>(67)</sup> ve Clinical.Trials.gov'da kayıtlı, devam eden birçok çalışma vardır.

Uygulama zamanı, dozu ve yoluna ilişkin pek çok konu tartışmalı olsa da, kök hücreler, gelecekte BPD için tek korunma ve tedavi aracı olacak gibi görünmektedir<sup>(68, 69)</sup>.

### 3.3.7.8.d. Budesonidin Sürfaktana Adsorbe Ettirilerek İntratrakeal Uygulanması

RDS tanısı almış 265 ÇDDA prematürede, %50 üzerinde  $FiO_2$  gereksinim koşulunda ilk 4 saat içinde 100 mg/kg dozda surfaktana adsorbe edilmiş 0.25 mg/kg dozda budesonidin,  $FiO_2$  gereksinimi <%30 olana dek 8 saat aralarla intratrakeal uygulanmasına ilişkin bir randomize kontrollü klinik çalışma bulunmaktadır<sup>[70]</sup>. Çalışmanın sonuçları BPD açısından olumlu olsa da uzun dönem sonuçları yayınlanmamıştır. Bu konuda öneri getirmek için yeterli kanıt henüz bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967;276:357-368.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Care Med 2001;163:1723-1729.
3. Pointdexter BB, Feng R, Schmidt B, Aschner JL, Ballard RA, Hamvas A, et al. Comparisons and limitations of current definitions of bronchopulmonary dysplasia for the prematurity and respiratory outcomes program. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1822-1830.
4. Walsh MC, Wilson-Castello D, Zadell A, et al. Safety, reliability and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol 2003;23:451-456.
5. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. JAMA Pediatr 2017;171:271-279.
6. Jobe AH, Steinhorn R. Can we define bronchopulmonary dysplasia? J Pediatr 2017;188:19-23
7. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Pointdexter BB, Schibler K, Cotton CM, et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. Am J Respir Care Med 2017;196:364-374.
8. Norman JE, Marlow N, Norrie J, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double blind trial. Lancet 2016;387(10033):2106-2116.
9. Howson CP, Kinney M, Lawn JE. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth[R]. Geneva: World Health Organization 2012.
10. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. Resuscitation 2015;95:249-263.
11. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, CD001243.
12. Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H, McAdams R, Mercer JS. Placental transfusion: a review. J Perinatol 2017;37:105-111.
13. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr 2016;316:611-624
14. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102:F17-F23.
15. Picarillo AP, Carlo W. Using quality improvement tools to reduce chronic lung disease. Clin Perinatol 2017;44:701-712.
16. Wright CJ, Polin RA, Kirpalani H. Continuous Positive Airway Pressure to Prevent Neonatal Lung Injury: How Did We Get Here, and How Do We Improve? J Pediatr 2016;173:17-24
17. Poli JA, Richardson CP, DiBlasi RM. Volume oscillations delivered to a lung model using 4 different bubble CPAP systems. Respir Care 2015; 60:371-380.
18. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, CD002977.
19. Kirpalani H, Millar D, Lemyr B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS (NIPPV Study Group). N Engl J Med 2013;369:611-620.
20. Lemyr B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous

- positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, CD005384.
21. Yoder BA, Stoddard RA, Abbasi S, et al. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics*, 2013;131: e1482-e1490.
  22. Wilkinson D, Andersen C, Manley BJ, et al. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, CD006405.
  23. Roberts CT, Owen LS, Davis PG, et al. HIPSTER Trial Investigators. Nasal high-flow therapy for primary respiratory support in preterm infants. *N Engl J Med*, 2016; 375:1142-1151.
  24. Taha DK, Kornhause M, Greenspan JS, Dysart KC, Aghai ZH. High Flow Nasal Cannula Use Is Associated with Increased Morbidity and Length of Hospitalization in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr* 2016;173:50- 55.
  25. Klingenberg C, Wheeler K, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD003666.
  26. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, CD000104.
  27. Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Hummler HD, et al. PHELBI Study Group. Permissive hypercapnia in extremely low birth weight infants (PHELBI): a randomized controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:534-543.
  28. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD003212
  29. Ballard RA, Keller RL, Black DM, Ballard PL, Merrill JD, et al. and the TOLSURF Study Group. Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr* 2016;168:23-29.
  30. BOOST II United Kingdom Collaborative Group; BOOST II Australia Collaborative Group; BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(22):2094-2104.
  31. Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, et al. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(20):2111-2120.
  32. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362:1970-1979.
  33. Darlow BA, Marschner SL, Donoghoe M, et al. Benefits Of Oxygen Saturation Targeting-New Zealand [BOOST-NZ] Collaborative Group. Randomized controlled trial of oxygen saturation targets in very preterm infants: two year outcomes. *J Pediatr*. 2014 Feb 19. pii: S0022-3476(14)00023-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.017.
  34. Askie LM, Darlow BA, Davis PG et al. Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD011190.
  35. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr* 2017;187:119-126.
  36. Jensen EA, Dysart KC, Gantz MG, Carper B, Higgins RD, et al. Association between Use of Prophylactic Indomethacin and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr* 2017;186:34-40.
  37. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *J Pediatr* 2016;177:66-71.
  38. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr* 2017;189:105-112.
  39. Slaughter J, Reagan PB, Newman TB, Klebanof MA. Comparative Effectiveness of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Treatment vs No Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA Pediatr* 2017;171:e164354
  40. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 2016;102:ii49-ii56
  41. Krishnan U, Feinstein J, Adatia I, Austin ED, Mullen MP, et al. for PPHNet. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017;188:24-34.
  42. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD000140.
  43. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2112-2121.
  44. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW et al. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*. 2012;307(3):275-82
  45. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, CD001146.
  46. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia e Who might benefit? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017;22:290-295.
  47. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016;387:1827e36.
  48. Baud O, Trousson LC, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, for the Premiloc Trial Group. Association between early low-dose hydrocortisone therapy in extremely preterm neonates and neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *JAMA* 2017;317:1329e37.
  49. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, CD001145.
  50. Onland W, De Jaegere APMC, Offringa M, va Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD010941.
  51. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD001969.
  52. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (>= 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD002311.
  53. Bassler D, Halliday HL, Plavka R, Hallman M, Shinwell ES, Jarreau PH, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015;373:1497-1506.
  54. Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ, Karen T, Bassler D. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: A meta-analysis. *Pediatrics* 2016;138: e20162511.
  55. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long- term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD000501.

56. Meyer S, Gortner L. NeoVitA Trial Investigators. Early postnatal additional high- dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology* 2014;105:182-188.
57. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, CD000509.
58. Kumar P Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. *Pediatrics* 2014;133:164-170.
59. Viscardi RM, Kallapur SG. Role of Ureaplasma respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: Current concepts and update. *Clin Perinatol*, 2015;42:719-738.
60. Nair V, Loganathan P, Soraisham AS. Azithromycin and other macrolides for prevention of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta- analysis[J]. *Neonatology*, 2014;106:337-347.
61. Donn SM. Bronchopulmonary dysplasia: Myths of pharmacologic management. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2017;22:354-358.
62. Hallman M, Epstein BL. Role of myo-inositol in the synthesis of phosphatidylglycerol and phosphatidylinositol in the lung. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1980;92:1151-1159.
63. Phelps DL, Ward RM, Williams RL, Nolen TL, Watterberg KL, et al. Safety and Pharmacokinetics of Multiple Dose myo-Inositol in Preterm Infants. *Pediatr Res* 2016;80:209-217.
64. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, CD000366.
65. Levine CR, Gewolb IH, Davis JM, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti- inflammatory effects of intratracheal recombinant human Clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*, 2005;58:15-21.
66. Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D, Thébaud B. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6:2079-2093.
67. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, Park WS. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr* 2014;164:966-972.
68. Thebaud B, Kourembanas S. Can we cure bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr* 2017;191:12-14.
69. Mobius MA, Thebaud B. Bronchopulmonary Dysplasia - Where have all the Stem Cells gone? Origin and (potential) function of resident lung stem cells. *Chest* 2017; doi: 10.1016/j.chest.2017.04.173.
70. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:86-95.



ISBN: 978-605-68344-0-0

