

Bronkopulmoner Displazide Önleme Stratejileri ve Tedavide Değişiklikler

Prevention Strategies and Treatment Changes of Bronchopulmonary Dysplasia: Review

Musa SİLAHLI,^a
Servet ÖZKİRAZ^a

^aNeonatoloji BD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.04.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 11.06.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Servet ÖZKİRAZ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Neonatoloji BD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
sozkiraz@yahoo.com

ÖZET Bronkopulmoner displazi, erken doğan bebeklerde en sık görülen sorunlardan biri olup, sıklığı çok küçük preterm bebeklerin artan yaşam oranı nedeniyle daha sık görülmektedir. Etiyoloji multifaktöriyel olmakla birlikte, ön koşul preterm doğumdur. Zaman içinde hastalığın önlenmesine yönelik ilkeler tanımlanmıştır, ancak hiçbiri bronkopulmoner displazi görülme sıklığının artışı engelleyememiştir. Önleyici yöntemlerin etkisi preterm bebeklerin bakım ilkelerindeki gelişme ve giderek daha immatür bebeklerin yaşatılması, hastalığın önleme tedavi yöntemlerini değiştirmektedir. Bu nedenle sistematik literatür taraması şeklinde yapılan bu derleme ile bilgilerimizi güncellemek amaçlanmıştır. Bronkopulmoner displazi, multisistem bir bozukluktur ve hem prenatal hem de postnatal faktörlerin bronkopulmoner displazi gelişiminde etkileri vardır. Klinikte ventilatör ilişkili akciğer hasarının, oksijen hasarının, enfeksiyonların azaltılması, yeterli beslenme ile büyümenin sağlanması ve postnatal ilk hafta içinde kafein ve A vitamini başlanması bronkopulmoner displazi sıklığını azaltmada faydalıdır. Kök hücre tedavisi bronkopulmoner displazi tedavisinde yeni bir umut olabilir. Spesifik büyüme faktörlerinin ya da kök hücrelerin akciğer matürasyonuna ve bronkopulmoner displazi sıklığına etkisi olup olmadığı araştırılmalıdır. Ufukta bronkopulmoner displaziyi tedavide ve önlemede yeni yöntemler görünmektedir ve bu yöntemler, prematüre bebeklerin uzun dönem sonuçlarının daha iyi olacağı yönünde ümitleri arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi; prematür, bebek; tedavi; yenidoğan

ABSTRACT The prevalence of bronchopulmonary dysplasia, one of the most frequently occurring complications following preterm birth, is increasing due to increased survival of preterm infants. The etiology is multifactorial, with prematurity being a prerequisite for the development of bronchopulmonary dysplasia. Over time, there have been many different and new treatment modalities, some of them have reduced the severity of the disease, but none of them have been able to impact upon the increasing incidence of bronchopulmonary dysplasia. In this review a systematic literature review was performed to update our knowledge about bronchopulmonary dysplasia. Bronchopulmonary dysplasia is multisystem disorder and both prenatal and postnatal factors have an influence on the development of disease. In clinical practice; minimization of ventilatory-induced lung injury, oxygen toxicity and infection, beginning the caffeine citrate and vitamin A at first days of life, and as well as optimization of nutrition should also continue to be pursued. Progress has been made, but problems persist, and additional research is required to improve outcomes. Stem cell treatment may be the beginning of a new era in the treatment of bronchopulmonary dysplasia. New ways of preventing or modulating bronchopulmonary dysplasia are on the horizon, and will hopefully lead to continued improvement of long-term outcome of prematurely born infants.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia; infant, premature; therapy; newborn

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(3):105-15

Preterm doğum, 37 hafta ve altındaki doğumlar olarak tanımlanır. Preterm doğum oranı yaklaşık %12-13 oranındadır. Pretermlere uygulanan girişimler bu bebeklerde mortalite ve morbiditeyi azaltmış ve

yaşatılabilirlik oranlarını arttırmıştır. Ventilatör stratejisindeki gelişmeler, postnatal sürfaktan tedavileri ve antenatal kortikosteroid kullanımı, 1000 g altı bebeklerde daha iyi prognozla sonuçlanmıştır. Bu girişimler perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltmış fakat preterm doğum insidansı artmaya devam etmiştir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde artmış yaşam oranları bronkopulmoner displazi (BPD) insidansında artışa katkıda bulunmuştur. Mevcut BPD vakalarının %97'sini, 1250 g ve altında doğan bebekler oluşturmaktadır.¹ BPD, çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde perinatal bakımdaki ilerlemelere rağmen hâlâ majör morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, bu derleme, BPD ile ilgili son güncel bilgileri paylaşmak amacıyla hazırlanmıştır.

METOT

Derlemede kullanılan makaleler, en son Aralık 2013 tarihine kadar PubMed veri tabanında yer alan yayınlardan seçilmiştir. Veri tabanında MeSH terimleri algoritması kullanılarak kronik akciğer hastalığı, bronkopulmoner displazi, preterm infant, ÇDDA veya aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA), BPD tanımı, epidemiyolojisi, patogenezi, tanısı, tedavisi ve önleme kelimeleri İngilizce olarak girilmiş ve tarama yapılmıştır. Her bir yayının kaynaklar listesi de tek tek gözden geçirilerek yukarıdaki arama kelimeleri ile bulunamayan ancak konuyla ilgili olan diğer yayınlar da derlemede kaynak olarak kullanılmıştır.

SONUÇLAR

TANIM

BPD, ilk olarak 1967 yılında Northway ve ark. tarafından tanımlanmıştır.² Northway ve ark. respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı ile mekanik ventilatörde izlenen kronik akciğer hastalığı olan 32 preterm infantın klinik, radyolojik ve patolojik özelliklerine göre sınıflandırma yapmışlardır. Northway ve ark. BPD'yi klinik ve radyolojik özelliklerine göre dört evreye ayırmıştır.

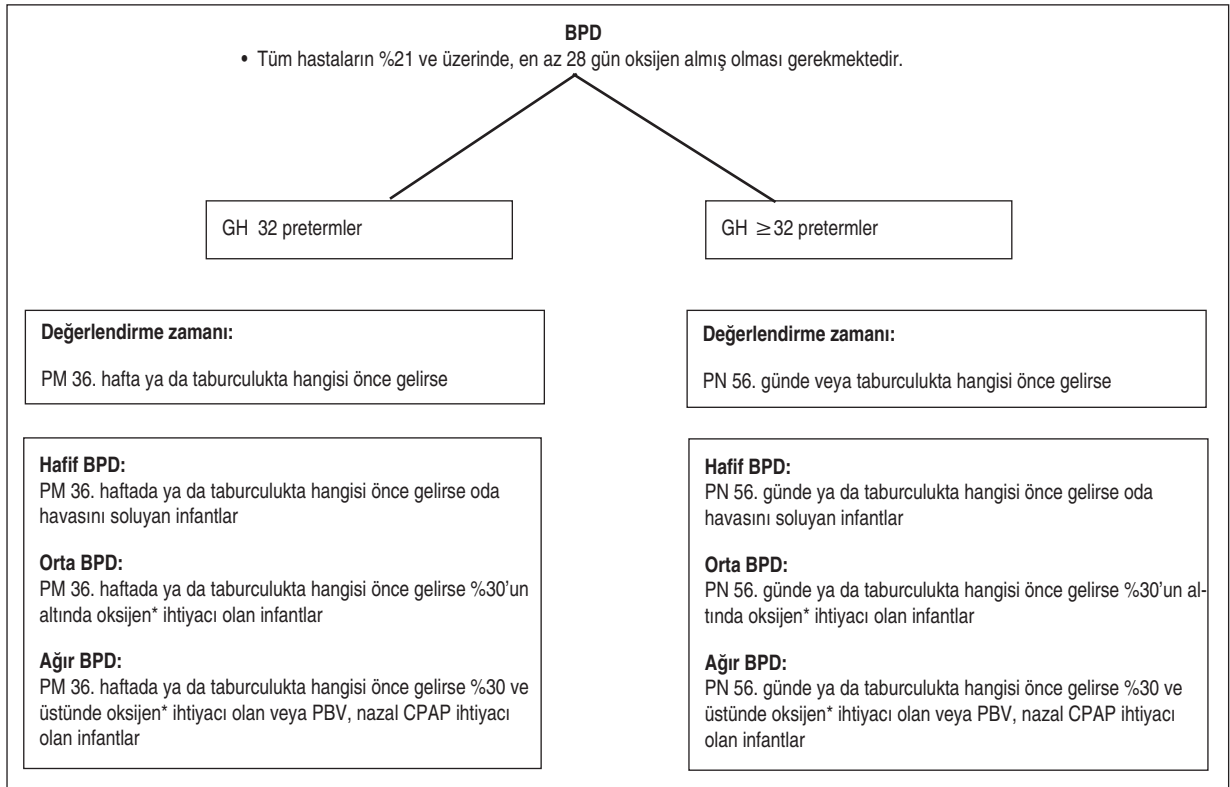
Evre-1: İlk iki-üç gün (RDS).

Evre-2: Rejenerasyon evresi (4-10 gün).

Evre-3: Kronik hastalığa geçiş dönemi (11-20 gün).

Evre-4: Bir ay ve sonrası kronik akciğer hastalığı evresi.

Daha sonra Bancalari ve ark. ilk postnatal haftada en azından üç gün mekanik ventilasyon uygulanan bebekler arasında karakteristik radyolojik bulgular ve postnatal 28. günde hâlâ oksijen ihtiyacının olması şeklinde gözlemlenen bir klinik tablo olarak tanımlamışlardır.³ Karakteristik radyolojik bulgular nadir görülmesi nedeniyle neonatologlar arasında 28 günden fazla oksijen ihtiyacının olması, basitçe kabul gören bir tanımlamadır. Shennan ve ark. oksijen desteğinin postmenstrüel yaş (PMY) 36 haftalık olana kadar devam etmesi olarak tanımlamışlardır ve bu tanımlama klasik tanımlamaya göre pulmoner sonuçları ön görmede daha doğru bir tanımlama gibi gözükmektedir.⁴ 2000 yılında BPD tanımı "National Institute Child Health Development (NICHD)" tarafından konsensus kararı olarak tekrar yapıldı.⁵ Hastalığın ciddiyeti ilk kez postnatal 28. günde hafif, orta ve ağır olarak derecelendirildi. Hafif BPD, oksijen gereksiniminin postnatal 28. günde devam ederken, PMY 36. haftada devam etmesi; orta BPD, postnatal 28. günde oksijen gereksiniminin devam etmesi buna ek olarak PMY 36. haftada %30'un altında oksijen gereksiniminin olması; ağır BPD ise postnatal 28. günde oksijen gereksiniminin devam etmesi ve buna ek olarak PMY 36. haftada %30 ve üzerinde oksijen gereksinimi veya mekanik ventilasyon ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmıştır (Şekil 1).⁵ Burada alınan konsensus kararlarına göre radyolojik bulgular BPD tanımlamasında tanımın bir parçası olmaktan çıkarılmış kronik akciğer hastalığı tanımlaması da kullanılmamaya başlanmıştır. Walsh ve ark., objektif kriterlerin varlığına göre 36. haftada oksijen gereksiniminin olup olmasının fizyolojik bir test olarak kullanılmasını ortaya koymuşlardır.⁶ Fizyolojik test ile ilgili algoritmada, mekanik ventilasyon ihtiyacı veya %30 ve üzerinde oksijen ihtiyacı varsa BPD, %30'un altında oksijen ihtiyacı varsa diğer diagnostik kategorileri kararlaştırılan oksijen "challenge" test gibi testlere geçilmesi önerilmiştir.⁶



ŞEKİL 1: Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.⁵

*Değerlendirme zamanında %21 ve üzerinde oksijen ihtiyacı olanlar veya PBV uygulananlar eğer non respiratuar hastalıklar (örneğin; santral apne veya diyafram paralizi gibi) nedeniyle ise bu grup BPD kapsamına girmez. Değerlendirme zamanında %21 ve üzerinde oksijen alan hasta bir günde 12 saat ve fazla oksijen alıyor olmalıdır.

PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon; PM: Postmenstrüel yaş; PN: Postnatal yaş.

BPD GELİŞİM SEBEPLERİ

BPD gelişmesinin sebepleri multifaktöryel olmasına rağmen, alveolar büyümeyi kesintiye uğratan prenatal ve postnatal faktörler oldukça iyi tanımlanmıştır. Bu faktörler ya bağımsız ya da birbirleriyle aditif veya sinerjistik etki göstererek BPD gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu faktörler iç faktörler (prematürite, cinsiyet, genetik yatkınlık), iyatrojenik faktörler (hiperoksi, mekanik ventilasyon, kan transfüzyonu gibi...) ve eksternal faktörler (antenatal enfeksiyonlar, postnatal enfeksiyonlar) olmak üzere üç ana başlık şeklinde sınıflandırılabilir.

İÇ FAKTÖRLER

Prematürite: Prematürite, BPD gelişiminde risk faktörleri arasında primer belirleyici rolünü oynamaktadır. Sakküler evre gebeliğin 23-32. haftaları

arasında gözlemlenmektedir. Bu evrede prematüre akciğeri hava yolu destek yapıları yönünden oldukça zayıftır ve aynı zamanda sürfaktan eksikliği, azalmış komplians, az gelişmiş antioksidan mekanizmalar ve yetersiz sıvı klirensine sahiptir. Eğer bu evrede doğum olursa akciğerler hasarlanmaya en duyarlı olduğu dönemdedir. Buna ilaveten 28 haftadan önce doğan bebeklerde fetal büyüme kısıtlılığı bağımsız bir risk faktörü gibi gözükmektedir.⁷

Cinsiyet: Hayvan çalışmalarında cinsiyetin hem akciğer gelişimini ve fizyolojisini hem de hastalık insidansını, akciğer hasarının ciddiyetini ve duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir.⁸ Buna ek olarak sürfaktan üretimi dışı yenidoğan akciğerinde erkek cinsiyete göre daha erken oluyor gibi gözükmektedir. Dışı fetüsler 26-36. gebelik haftalarında daha fazla matür fosfolipit oranlarına sahiptirler ve bu da sürfaktan komponentlerinin daha erken üre-

tilmeye başlandığının göstergesi olarak kabul edilir. Erkek fetal akciğer, dişilere göre daha geç gestasyon haftalarında sürfaktan üretimine başlar. Bu gecikme androjenler nedeniyle oluyor gibi gözükmetedir.⁹ Dammann ve ark., farelere verilen kronik androjen tedavisinin, epidermal büyüme faktörü reseptör aktivitesinde down regülasyona yol açtığını ve transforming büyüme faktörü reseptörlerinde up regülasyona neden olduğunu ve bunun da Tip 2 alveolar hücrelerde sürfaktan gen ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir.¹⁰ Maternal östrojen maruziyetinin akciğer maturasyonunu hızlandırdığı ve tavşan fetüslerinde sürfaktan üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir.¹¹ Sürfaktan komponentlerinin daha erken ekspresyonu küçük hava yollarının açık kalmasına yardımcı olur ve hava yollarında akımın artmasını sağlar. Bundan dolayı dişi yenidoğanlar erkek yenidoğanlara göre daha az RDS ve geçici takipne geçirirler. Populasyon tabanlı çalışmalar, erkek cinsiyetin BPD için prediktif bir faktör olduğunu göstermiştir.¹² Fakat kız cinsiyet 22–25. gestasyon haftalarındaki bebekler için koruyucu bir faktör olmamaktadır.¹² Bu sonuçlar erken gestasyon haftalarında ileri derecede immatür bebekler için fizyolojik farklılıkların belirgin olmadığını göstergesi olarak kabul edilebilir.

Genetik yatkınlık: Parker ve ark., genetik faktörlerin ÇDDA prematüre infantlarda BPD'ye yatkınlıkla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹³ İlk doğan ikizde BPD gözlendiğinde, %65 oranında ikinci doğan ikizde de BPD gelişmektedir. Eğer ilk doğan ikizde BPD gözlenmezse, diğer ikizde %8 oranında BPD ortaya çıkmaktadır. Bhandari ve ark., 32 hafta altında doğan ikiz prematürelere BPD sonuçları ve eşlik eden değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizinde BPD'nin aslında temelinde ailesel özellik gösterdiğini bildirmişlerdir.¹⁴ Bu çalışmalar preterm infantlarda BPD'nin genetik yatkınlıkla belirgin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

İYATROJENİK FAKTÖRLER

Hiperoksi: Geleneksel bakış, BPD'nin primer olarak oksidan ve diğer ventilasyon aracılı hasarla ilişkili olduğu şeklinde idi. İlk olarak Northway ve

ark., serbest oksijen radikallerinin varlığını ortaya koydular ve akciğer hasarının majör sebebinin oksijen toksisitesi olduğunu ve BPD gelişimine katkı sağladığını ifade ettiler.² Yenidoğan kemirgenlerin orta derecede hiperoksiye maruziyeti immatür insan akciğerindeki tanımlamaya benzer şekilde akciğer hasarına neden olmaktadır. Bu özellikler alveolarizasyonda duraklama, inflamasyon ve vasküler remodeling'i kapsamaktadır.¹⁵ BPD'deki patofizyolojik olaylar, akciğerlerdeki hiperoksinin indüklediği inflamatuvar yanıt sonucu alveolarizasyonda duraklama şeklinde özetlenebilir.^{15,16} Her ne kadar akciğere zarar veren seviyeler veya maruziyetin süresi tam olarak bilinmese de, solunan havadaki yüksek oksijen konsantrasyonu akciğerlere zarar verebilir. Oksijen saturasyonunu daha üst düzeylere çıkarmak için daha yüksek oranlarda oksijen desteği verilen BPD'li infantlarda akciğer hastalığının daha uzun sürdüğü gözlemlenmiştir.¹⁷ Hüresel hasar aşırı üretilen sitotoksik oksijen radikalleri ve yenidoğanın immatür antioksidan sistemi sebebiyledir.¹⁸ Oksijen toksisitesi reaktif oksijen türleri nedeniyle olmaktadır, dolayısıyla antioksidan tedavinin BPD tedavisinde potansiyel koruyucu ve tedavi edici bir yöntem olarak kullanılabilceği düşünülmüştür. Ancak hem N-asetilsisteinin BPD'yi önlemediği hem de süperoksit dismutazın BPD'yi önlemede etkinliğini gösterecek verilerin yetersiz olduğu belirtilmektedir.¹⁸⁻²⁰

Mekanik ventilasyon: Preterm kuzularda yapılan çalışmalar, uzamış mekanik ventilasyonun akciğer gelişiminde duraklamaya ve BPD'den ölen pretermlerdeki benzer histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.²¹ Sürfaktan verilen preterm infantlarda mekanik ventilasyon kullanımı, proinflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bunun neticesinde preterm akciğerinin her türlü mekanik ventilasyonu akciğere hasar verebileceğini düşündürmüştür.²¹ Ventile edilen preterm akciğerinde genel eğilim anjiyostatik genlerin up regülasyonu ve proanjyogenik genlerin down regülasyonu şeklindedir ve anjiyogenik şift olduğunu düşündürmektedir. Bu anjiyogenik şift anjiyogeneziste bozulma ile birlikte olup, yetersiz alveolarizasyona neden olmaktadır.²² Mekanik ventilasyon süresince uygulanan yüksek tidal volüm küçük

hava yollarında ve alveollerde aşırı distansiyona neden olarak volüt travmaya, uygunsuz “pozitif sonlu ekspiratuar basınç (PEEP)” kullanımı, tekrarlayan açılma ve kapanmaya yani atelektotravmaya, alveolokapiller bütünlükte bozulmaya ve son olarak yüksek FiO₂ oksidatif stres ve akciğer hasarına neden olmaktadır.²³ Albertine ve ark., iki farklı ventilasyon stratejisini karşılaştırdıkları farklı tidal volümlerin akciğer histopatolojisinde nasıl değişikliğe neden olduğunu değerlendirdikleri bir çalışmada, yavaş ve derin ventilasyon hızlı ve yüzeysel ventilasyona göre daha az atelektazi ile daha az alveolar formasyon ve daha fazla elastinle ilişkili bulunmuştur.²⁴ Entübasyondan sakınmak ve doğum odasında “sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP)” kullanarak ventilasyon uygulamasının BPD sıklığını azalttığını bildirmişlerdir.²⁴ Bazı gözlemsel çalışmalarda, entübasyon ve mekanik ventilasyon yerine erken nazal CPAP uygulama sonrası daha az BPD gözlemlendiği vurgulansa da bu sonuçlar meta-analizler tarafından ve bu konuda yapılan son üç randomize kontrollü çalışmada doğrulanamamıştır.²⁵⁻²⁸ Altı randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde, INSURE (intubation, surfactant, extubation) protokolü geç selektif sürfaktan uygulaması ile karşılaştırıldığında, daha az mekanik ventilasyon gerekliliği, daha az hava kaçağı sendromları ve daha az BPD geliştiği ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.²⁹ Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde entübasyondan kaçınarak doğumdan itibaren nazal CPAP (nCPAP)’ın entübe mekanik ventilasyona kıyasla çok küçük pretermelerde ölüm ve BPD’yi azalttığı rapor edilmiştir.³⁰ Erken sürfaktan ve nCPAP uygulamalarının yetersiz kaldığı ve entübe olarak izlenmek zorunda kalınan vakalarda tercih edilmesi gereken mekanik ventilasyon stratejisi, volüm hedefli ventilasyon (VHV)’dur. 2011 ve 2013 yıllarında yapılan meta-analizlerde VHV stratejisi ile basınç limitli ventilasyon stratejisi karşılaştırıldığında; mekanik ventilasyon ihtiyacı olan gün sayısı, Grade 3 intrakraniyal kanama, hipokarbi, pnömotoraks, periventriküler lökomalazi ve BPD sıklığının yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir.^{31,32} Başlangıç ventilasyon stratejisi olarak yüksek frekanslı ossilatuar ventilasyon

(HFOV) seçilmesinin de BPD sıklığını azaltmadığı meta-analizde bildirilmiştir.³³

Kan transfüzyonları: Son çalışmalar, transfüzyon sayısı ile BPD gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmektedir.^{34,35} Kan transfüzyonu dolaşımdaki kan hacmini artırarak pulmoner kan akımını çoğalttığı, bunun sonucu olarak belki BPD riskini yükselttiği veya serbest demir seviyelerinin yükselmesi toksik hidroksil radikallerinin çoğalmasına neden olarak BPD riskini arttırdığı öne sürülmektedir. Hidroksil radikalleri oksidatif stresin bir parçasıdır ve BPD ile sonuçlanan hücresel ve moleküler değişiklikleri tetikleyen bir moleküldür.³⁶

EKSTERNAL FAKTÖRLER

Antenatal enfeksiyonlar: Koriyoamniyonit, uterusun bakteriyel enfeksiyonu ve plasentanın nötrofil infiltrasyonu ile ilişkili prenatal inflamasyonuna yanıt olarak tanımlanmaktadır. Avustralya’da yapılan bir çalışmada, histolojik koryoamniyone neonatal dönemde yaşayan pretermeler arasında daha yaygın olduğu gösterilmiştir.³⁷ Histolojik koryoamniyonitin tüm bebekler arasında ortalama insidansı %31, 20-24 haftalık pretermelerde %66, 34. haftaya gelindiğinde %16’ya kadar düştüğü görülmektedir. Daha sonradan BPD gelişen infantlarda amniyon sıvılarında artmış pro inflamatuar sitokin (interlökin-6, tümör nekrozis faktör α , interlökin-1 β ve interlökin-8 gibi) düzeylerinin BPD gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmüştür.³⁸ Özellikle *Ureoplasma urealitycum* enfeksiyonlarının sürekli ve kontrolsüz inflamatuar yanıtı neden olarak akciğer gelişimini bozduğu ve BPD’ye neden olduğu düşünülmektedir.³⁹ Tüm bunlara rağmen 2012 yılında yapılan bir meta-analizde, koryoamniyonit BPD için istatistiksel olarak bağımsız bir risk faktörü olarak öngörülmemektedir.⁴⁰ Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Ozdemir ve ark. *U. urealitycum* ile enfekte olduğu gösterilen pretermelerin klaritromisin ile tedavisinin BPD sıklığını azalttığını bildirmişlerdir.⁴¹

Neonatal sepsis: Erken neonatal sepsisin prematürelere ölüm ve majör nörolojik sorunları üç kat, BPD riskini 1,7 kat arttırdığı gösterilmiştir.⁴² Benzer şekilde geç neonatal sepsisin de BPD sıklığını arttırdığı bilinmektedir.⁴³

Patent duktus arteriozus (PDA): PDA yoluyla sürekli soldan sağa şant akciğerlerde interstisyel ödeme neden olarak ve akciğer mekaniklerini bozarak mekanik ventilatör ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. PDA'nın erken medikal tedavi ile kapatılmasının pulmoner ve intrakraniyal kanama sıklığını azaltmakla birlikte, BPD gelişimine etkisi tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca erken cerrahi ligasyon tek başına BPD için risk faktörü olarak bulunmuş ve uzak durulması önerilmiştir.⁴⁴

PATOFİZYOLOJİ

BPD patofizyolojisi hakkındaki baskın olan kavramlar oldukça sadedir. Yukarıda tanımlandığı gibi, akciğer gelişim evrelerinden sakküler evre alveolar fazın iskeletini oluşturması yönünden oldukça önemlidir. Alveolar sakkülün terminal yollarında oluşur ve zamanla çapları artar. Akciğerin yapısal olarak bu transformasyona uğraması erken doğuma rağmen oluşmak zorundadır.⁴⁴ Akciğer gelişimi ile eş zamanlı ortaya çıkan mekanik ventilasyon, hiperoksi, kan transfüzyonları, koryoamniyonit ve sepsis nedeniyle hasarlanmalar olmakta ve devam eden gelişim, hasar ve tamir sürecinde BPD ortaya çıkmaktadır.⁴⁵

TEDAVİ VE ÖNLEME

Optimal ventilasyon stratejisi: Son 10 yıldan beri gerek doğum odasında gerekse yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, yaşamın ilk günlerinde özellikle 1500 g altı bebeklerde nCPAP oldukça sık kullanılmaya başlandı. Günümüzde BPD hâlâ multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülse de, mekanik ventilasyon hâlâ patogeneizde en önemli risk faktörlerinden biri olmayı sürdürmektedir. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri hâlâ neonatologların bu işi başarmak için ilgilerini çeken bir konudur. Doğumhanede ve transport esnasında CPAP uygulaması ile entübasyon ve sürfaktan ihtiyacının azaldığı görülmüştür.²⁴ Ayrıca nCPAP ve sonrasında erken selektif sürfaktan uygulanan grupta profilaktik sürfaktan uygulamasına kıyasla BPD %20 oranında daha az görülmüştür.⁴⁶ Senkronize nazal intermitan pozitif basınçlı ventilasyon (SNIPPV) uygulanan pretermelerde nCPAP'a göre BPD daha az görülmüştür.⁴⁷ Ancak bu sonuç daha

geniş bir çalışmada desteklenmemiş olup, SNIPPV ile nCPAP arasında ölüm ve BPD görülme sıklığında fark gösterilememiştir.⁴⁸ Preterm infantların ventilasyonunda yeni bir strateji, volüm hedefli ventilasyondur. Geleneksel basınç limitli ventilasyonla VHV'yi karşılaştıran çalışmalarda VHV'de ölüm ve BPD sıklığının azaldığı gösterilmiştir.^{49,50} Volüm hedefli ventilasyon basınç limitli ventilasyona göre solunum fizyolojisi ile daha uyumlu olduğundan daha az pnömotoraks, hipokarbi, ventilasyon süresi, ölüm, BPD ve intraventriküler hemoraji (İVH) riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{31,49} Bu nedenle preterm yenidoğanlarda ana ventilasyon modu olarak VHV benimsenmesi düşünülmelidir.

Optimal oksijen tedavisi: Optimal satürasyon hedeflerinin belirlenmesi, aktif araştırma alanları olan ve bulunan yeni kanıtlarla rehberlerde sürekli değişikliklere neden olan ilgi çekici bir konudur. Askie ve ark., çok merkezli, randomize, çift kör kontrollü 30 haftanın altında 358 infantın katıldığı çalışmalarında, standart satürasyon hedeflenen grupta (O₂ satürasyon hedefi %91-94), yüksek satürasyon hedeflenen grubu (O₂ satürasyon hedefi %95-98) ikili karşılaştırmışlar ve her iki grup arasında düzeltilmiş yaş 12 aya gelindiğinde ağırlık, boy, baş çevresi ve majör gelişimsel anormallik yönünden anlamlı fark olmadığını, fakat yüksek satürasyon grubunda daha uzun süre oksijen ihtiyacı ve daha sık BPD geliştiğini bildirmişlerdir.⁵⁰ SToP-ROP çalışmasında, beş yıllık dönemde 30 merkezden 649 infantın katıldığı çalışmada yüksek oksijen (O₂ satürasyon hedefi %96-99) hedeflenen grupta daha fazla hastanede yatış ve daha fazla BPD gözlenmiştir.¹⁷ Carlo ve ark., 1316 infantta yaptıkları çalışmada satürasyonun %85-89 ve %91-95 olarak hedeflendiği çalışmada düşük oksijen hedeflenen grupta BPD insidansında azalma olduğunu ancak ciddi retinopati ve ölüm oranlarında istatistik anlamlı düşüş olmadığını, fakat mortalitenin arttığını bildirmişler ve düşük oksijen satürasyonu hedefinin uygulanabilir bir yöntem olmadığını bildirmişlerdir.⁵¹

Optimal ventilasyon ve optimal oksijen stratejileri bir bütün olarak ele alındığında preterm bebeğin yattığı süre boyunca amaç, yeterli düzeyde

oksijenlenme, hafif (izin verilebilir) hiperkarbi ve nazik ventilasyon olmalıdır. Bu hedefler nCPAP ile yakalanabiliyorsa nCPAP ile devam edilmesi, yakalanamıyorsa volüm hedefli ventilasyon ile izlem yapılması daha mantıklı bir strateji olarak görülmektedir.

Postnatal kortikosteroidler: Ventilatörden ayrılamayan BPD'li infantlarda kısa dönem steroid kullanımının pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği ve pulmoner inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir.⁵² Bu bilgiler ışığında sistemik steroidler hem erken (postnatal yedinci günden önce) hem de geç (postnatal yedinci günden sonra) dönemde BPD gelişiminin önlenmesinde kullanılmıştır. Hem erken hem de geç sistemik steroid kullanımı ile BPD sıklığında anlamlı derecede azalma gösterilmiş, fakat erken steroid verilmesinin serebral palsi gibi ciddi yan etkilerle ilişkili olduğu görülmüştür ve kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir.⁵³ Doyle ve ark. tarafından 2010 yılında yayımlanan derlemede, postnatal yedinci günden sonra sistemik steroid kullanımının ölüm ve BPD riskini azalttığı ancak mekanik ventilatörden ayrılamayan prematürelere düşük doz ve kısa süreli olarak verilmesi önerilmiştir.⁵⁴ Sistemik kullanım yerine yan etkilerden sakınmak için inhale steroidlerin denendiği çalışmalarda maalesef BPD'nin önlenmesinde anlamlı faydalar elde edilememiştir.⁵⁵ Cochrane analizlerinde entübe olarak izlenen infantlarda bir-dört hafta süreyle inhale steroid kullanılması, aşıkâr sepsis gibi risk artışı yapmaksızın ekstübasyonu kolaylaştırmakta, fakat BPD insidansında azalmaya neden olmaktadır.⁵⁶ Yapılan son analizde ise ne sistemik ne de inhale steroidlerin ventilatörde izlenen prematürelere önerilemeyeceği bildirilmiştir.⁵⁷ Yedinci gün başlanıp 22 gün süreyle hidrokortizon verilen prematürelere BPD sıklığının değerlendirilmesi planlanan çok merkezli SToP-BPD çalışmasının sonuçlarının 2014 yılı sonunda yayımlanması beklenmektedir.⁵⁸

Kafein: Prematüre apnesi 20 sn ve üzerinde açıklanamayan solunum durması ya da daha kısa nefes durmasıyla birlikte bradikardi, siyanoz, solukluk veya ciddi hipotoni olması durumudur. Kafein, apne atakların azaltılmasında ve tedaviye başlanmasından sonraki ilk iki-yedi gün içinde me-

kanik ventilasyon ihtiyacının azaltılmasında oldukça etkilidir.⁵⁹ Schmidt ve ark., çalışmalarında apne tedavisi için kullanılan kafeinin ÇDDA infantlarda BPD oranlarını azalttığını bildirmişlerdir. Kafein, ÇDDA infantlarda apne tedavisinde ve BPD önlenmesinde ilk seçilecek ilaçtır.⁶⁰

A Vitamini: Prematürelere sürfaktan eksikliği ve antioksidan kapasitenin yetersiz olduğu bilinmektedir. Shenai ve ark., BPD olan infantların BPD olmayan infantlara göre daha az A vitamini düzeyleri olduğunu göstermişlerdir.⁶¹ A vitamini (retinol), BPD'de akciğer hasarının iyileşmesi sürecinde epitelyal rejenarasyonda önemli rolü olan bir moleküldür. Tyson ve ark., 807 ADDA infantın alındığı bir çalışmada 5000 Ü A vitamini dört hafta süreyle uygulandığında ölüm veya BPD sıklığının istatistiki olarak anlamlı düştüğünü ve yüksek doz A vitamini verilmesinin, ADDA infantlarda kronik akciğer hastalığı riskini bir miktar azalttığını bulmuşlardır.⁶² Cochrane analizi de ADDA infantlara A vitamini verilmesinin BPD insidansını azalttığını göstermiştir.⁶³

Antenatal steroidler: Preterm eylem riski olan gebelerde antenatal steroid preterm infantlarda ölüm, RDS ve İVH riskini azalttığından dolayı yapılmaktadır.⁶⁴ Crowley, çok merkezli klinik araştırma meta-analizinde antenatal steroidin BPD insidansına çok etki etmeden RDS gelişimini %50 oranında azalttığını göstermiştir.⁶⁴ BPD insidansında azalma olmamasının sebebi olarak BPD riski olan bebeklerin yaşam oranlarının artması düşünülmektedir. Benzer olarak RDS tedavisinde önemli bir girişim olan sürfaktan tedavisinin de yine benzer teoriyle BPD insidansını azaltmadığı düşünülmektedir.⁶⁵ Maternal glukokortikoid kullanımının maymun fetal akciğeri üzerine hem akut hem de kronik etkileri olduğu 133. gestasyon gününde preterm doğum öncesi anneye uygulanan 0,3 mg/kg betametazon mezenşimal kalınlaşmaya ve maksimal akciğer gaz volümlerinde büyük artışlar sağladığı, sürfaktan proteinleri üzerine minimal etkisi olduğu fakat fetüs terme yakın yani 160. gestasyon gününde doğduğu zaman alveol sayısı, akciğer yüzey alanı ve vücut ağırlığı başına düşen akciğer gaz volümünün azaldığı görülmüştür.⁶⁶ Bu sonuçlar maternal glukokortikoidlerin ak-

ciğer gaz volümünde akut artışa neden olduğunu yani akciğerlerin erken olgunlaştırdığını fakat alveolarizasyon ve akciğer matürasyonu üzerine olumsuz etkiler oluşturduğunu göstermiştir.⁶⁶

Sürfaktan: RDS gelişimi yönünden risk altında olduğu düşünülen preterm infantlara profilaktik sürfaktan tedavisi RDS'nin ciddiyetini sınırlar ve azaltır. Son Cochrane meta-analizinde, erken sürfaktan uygulamasının geç sürfaktan uygulamasına kıyasla BPD sıklığını anlamlı derecede azalttığı bildirilmiştir.²⁹ Profilaktik ve erken sürfaktan tedavilerinin her ikisinin de akut akciğer hasarı ve mortalitenin düşmesi üzerine koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir.²⁹ Sentetik ve hayvan kaynaklı sürfaktanların BPD sıklığı üzerine etkisi bulunmamıştır.⁶⁷ Sürfaktan ile birlikte budesonidin intratrakeal olarak uygulandığı bir pilot çalışmada, sadece sürfaktan uygulanan gruba kıyasla BPD sıklığının azaldığı bildirilmiş olup, Faz 2 ve Faz 4 çalışmalarının ClinicalTrials.gov sisteminde başladığı görülmektedir.⁶⁸

İnositol: Sürfaktan fosfolipitlerinin sentezini ve sekresyonu artırır. İnositol verilmesinin Cochrane meta-analizinde ölüm veya BPD sıklığını azalttığı, ancak bağımsız olarak değerlendirildiğinde BPD sıklığını azaltmadığı belirtilmiştir.⁶⁹ Tek ve çoklu doz inositolün BPD'yi önlemeye etkisini araştıran Faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

Eritropoetin: Eritropoetin BPD gelişimine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, erken eritropoetin başlanmasının BPD sıklığını azalttığı bildirilse de Cochrane meta-analizinde BPD'yi azaltmadığı rapor edilmiştir.^{70,71}

Dokosaheksanoik asit (DHA): İmmünomodülatuar ve antiinflamatuvar özellikleri olduğu bilinen uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitidir. Çok merkezli ve 657 prematüre bebeğin alındığı bir çalışmada, annelerine DHA desteği yapılan prematüre bebeklerde BPD sıklığının daha az olduğu görülmüş, gruplar arasında cinsiyet ve uygulanan tedavi farklılıkları olması nedeniyle sağlıklı bir çalışma olarak kabul edilmemiş, daha sistemli randomize çift kör çalışma planlanarak tekrar değerlendirilmesi önerilmiştir.⁷²

Sitrülin: Argininden nitrik oksit (NO) sentezi sonrasında sitrülin amino asidi oluşmaktadır. Hay-

van çalışmaları, hiperoksi sonrası serum sitrülin düzeylerinin düştüğünü, sitrülin desteğinin de patolojik pulmoner vasküler remodeling ve sağ ventrikül hipertrofisini azalttığını, alveolar ve vasküler büyümeyi iyileştirdiğini göstermiştir.⁷³ Sitrülin desteğinin biyoyararlanımını, güvenilirliğini ve etkinliğini gösteren insan çalışmaları yoktur.

Antioksidan tedaviler: Hem hayvan hem de insan çalışmaları, serbest radikal oluşumu ile antioksidan enzimlerin bir denge içinde olduğunu göstermektedir. Bu dengenin bozulmasının BPD gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüş ve BPD gelişimini önleyebileceği düşüncesiyle birçok antioksidan madde ile çalışmalar yapılmıştır. E vitamini, C vitamini, N-asetil sistein ve süperoksid dismutaz (SOD) ile yapılan çalışmaların hiçbirinde BPD sıklığında azalma görülmemiştir.⁷⁴ Ancak SOD verilen prematürelerin uzun dönem izleminde hastaneye yatış ve astım semptomlarına yönelik tedavi sayısının daha az olduğu bildirilmiştir.⁷⁵

Pulmoner vazodilatörler: İnhale nitrik oksit (iNO) ile yapılan çalışmaların meta-analizinde, 34 haftadan küçük prematürelere erken, erken kurtarma veya geç kurtarma şeklinde kesinlikle iNO önerilmediği ve BPD sıklığını azaltmadığı belirtilmiştir.⁷⁶ **Sildenafil;** fosfodiesteraz 5 enzim inhibisyonu yaparak pulmoner vazodilatasyon yapmakta ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. BPD modelli hayvan çalışmalarında sildenafilin pulmoner inflamatuvar yanıtı ve fibrin oluşumunu azalttığı, alveolar büyümeyi artırdığı ve pulmoner anjiyogenezisi koruduğu gösterilmiştir.⁷⁷ BPD ilişkili pulmoner hipertansiyon gelişen ve sildenafil tedavisi başlanmış olan 21 prematüre bebeğin geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada, pulmoner hemodinamiklerde ve gaz değişiminde anlamlı iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir.⁷⁸ Sildenafil BPD ilişkili pulmoner hipertansiyon gelişen infantlarda uzun dönem etkileri üzerine yapılmış bir çalışma yoktur.

Kök hücre tedavisi: Kök hücreler, büyük oranda kendini yenileyebilme ve başka hücre fenotiplerine farklılaşma gibi potansiyel özellikleri olan primitif hücrelerdir. Kök hücreler, sadece ge-

lişimin erken evrelerinde ya da organogenezis te kritik rolleri olan hücreler olmayıp, aynı zamanda hayat boyu organ tamirinde ve rejenerasyonda önemli görevleri olan hücrelerdir. Birkaç hayvan deneyinde, kök hücrelerin yenidoğan ratlarda oksijen nedenli akciğer hasarında koruyucu ve rejenerasyona yardımcı olduğu gösterilmiştir.⁷⁹⁻⁸¹ Kök hücre tedavisinin klinik kullanıma girmesi için bu tedavinin potansiyel faydalarını ve güvenilirliğini hayvan modelleri ile göstermek gerekmektedir. Yenidoğanlarda kullanıma girmesi için aşılması gereken birçok zorluk hâlâ devam etmektedir.

Uzun dönem sonuçlar: BPD'si olan çocuklar daha yüksek oranda bilişsel, eğitimsel ve davranışsal yetersizliklere sahiptirler. Aynı zamanda çocukluk çağında ve yetişkin dönemde azalmış akciğer fonksiyonları da göstermektedirler. Short ve ark., hem BPD hem de oksijen kullanımının süresinin bağımsız birer faktör olarak uzun dönemde bilişsel ve akademik başarı üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir.⁸² BPD gelişen infantlarla BPD olmayan infantlar karşılaştırıldığında; BPD olanlarda ince-kaba motor alanlarında, bilişsel fonksiyonlarda gerilik ve dilde gecikme olduğu bildirilmiştir.^{82,83} Ağır BPD gelişmiş olan çocuklar hafif ve orta BPD olan vakalarla kıyaslandığında sekiz yaşlarına geldiklerinde daha fazla olumsuz sonuçlara ve daha fazla girişimsel işlemlere maruz kalmaktadır.⁸⁴ Ayrıca BPD'li hastalardaki respiratuar semptomlar okul çağına ve erken yetişkinlik dönemlerine kadar sebat edebildiği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskinin arttığı bildirilmiştir.⁸⁵ Ebeveynlere gelecekteki

respiratuar problemleri azaltmak için egzersiz yapmayı teşvik etmeleri ve adolesan dönemde sigara içimini önlemeleri önerilmektedir.

SONUÇ

Tanımlanmasının üzerinden yaklaşık 40 yıl geçmesine rağmen BPD prematür doğumların majör komplikasyonu ve geleceklerini etkileyen bir durum olmaya devam etmektedir. BPD hâlâ infantlarda gözlenen en yaygın respiratuar hastalık olarak kalmaya devam etmekte ve yüksek maliyetlere neden olmaktadır. Dahası BPD multisistem bir bozukluktur ve hem prenatal hem de postnatal faktörlerin BPD gelişiminde etkileri vardır. İlerlemeler kaydedilmiştir, ancak problemler sebat etmektedir ve sonuçların iyileşmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. BPD insidansının azaltılması hâlâ potansiyel sorunlara rağmen mümkün olabilir. Yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara göre BPD sıklığını azaltmak için prematür doğum önlenmeli, koryoamionit ve sepsis gelişmesine engel olunmalı, mekanik ventilasyon yerine nCPAP tercih edilmeli, entübe olarak izlenmesi zorunlu olan bebeklerde VHV tercih edilmeli, ilk günlerden itibaren kafein ve A vitamini başlanmalıdır. Spesifik büyüme faktörlerinin ya da kök hücrelerin akciğer matürasyonuna ve BPD sıklığına etkisi olup olmadığı araştırılmalıdır. Kök hücre tedavisi BPD tedavisinde yeni bir umut olabilir. Ufukta BPD'yi tedavide ve önlemede yeni yöntemler görünmektedir ve bu yöntemler, prematüre bebeklerin uzun dönem sonuçlarının daha iyi olacağı yönünde ümitleri arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

- Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics* 2006;117(3 Pt 2):S52-6.
- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *Bronchopulmonary dysplasia*. *N Engl J Med* 1967;276(7):357-68.
- Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 1979;95(5 Pt 2):819-23.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988;82(4):527-32.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
- Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003;23(6):451-6.
- Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009;124(3):e450-8.
- Carey MA, Card JW, Voltz JW, Germolec DR, Korach KS, Zeldin DC. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293(2):L272-8.

9. Nielsen HC, Kirk WO, Sweezy N, Torday JS. Coordination of growth and differentiation in the fetal lung. *Exp Cell Res* 1990;188(1):89-96.
10. Dammann CE, Ramadurai SM, McCants DD, Pham LD, Nielsen HC. Androgen regulation of signaling pathways in late fetal mouse lung development. *Endocrinology* 2000;141(8): 2923-9.
11. Khosla SS, Smith GJ, Parks PA, Rooney SA. Effects of estrogen on fetal rabbit lung maturation: morphological and biochemical studies. *Pediatr Res* 1981;15(9):1274-81.
12. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, Evans NJ, Simpson JM, Wright I; Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(1):F40-5.
13. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 1996;20(3):206-9.
14. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al.; Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117(6):1901-6.
15. Dager S, Ferkdadjji L, Saumon G, Vardon G, Peuchmaur M, Gaultier C, et al. Neonatal exposure to 65% oxygen durably impairs lung architecture and breathing pattern in adult mice. *Chest* 2003;123(2):530-8.
16. Auten RL Jr, Mason SN, Tanaka DT, Welty-Wolf K, Whorton MH. Anti-neutrophil chemokine preserves alveolar development in hyperoxia-exposed newborn rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281(2):L336-44.
17. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000;105(2): 295-310.
18. Welty SE. Antioxidants and oxidations in bronchopulmonary dysplasia: there are no easy answers. *J Pediatr* 2003;143(6):697-8.
19. Suresh GK, Davis JM, Soll RF. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1): CD001968.
20. Asikainen TM, White CW. Pulmonary antioxidant defenses in the preterm newborn with respiratory distress and bronchopulmonary dysplasia in evolution: implications for antioxidant therapy. *Antioxid Redox Signal* 2004;6(1):155-67.
21. Ikegami M, Jobe AH. Injury responses to different surfactants in ventilated premature lamb lungs. *Pediatr Res* 2002;51(6):689-95.
22. De Paepe ME, Greco D, Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs. *Exp Lung Res* 2010;36(7):399-410.
23. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):494-8.
24. Albertine KH, Jones GP, Starcher BC, Bohnsack JF, Davis PL, Cho SC, et al. Chronic lung injury in preterm lambs. Disordered respiratory tract development. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):945-58.
25. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD001243.
26. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(7): 700-8.
27. Sandri F, Plavka R, Ancora G, Simeoni U, Stranak Z, Martinelli S, et al.; CURPAP Study Group. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* 2010;125(6):e1402-9.
28. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al.; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970-9.
29. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001456. doi: 10.1002/14651858.CD001456.pub2.
30. Schmölder GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013 Oct 17;347:f5980. doi: 10.1136/bmj.f5980.
31. Wheeler KI, Klingenberg C, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2011; 100(3):219-27.
32. Peng W, Zhu H, Shi H, Liu E. Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99(2):F158-65.
33. Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD000104. doi: 10.1002/14651858.CD000104.pub3
34. Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramírez V, Zapata-Pallagi JA, da Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *Arch Med Res* 2004;35 (6):549-53.
35. Zhang H, Fang J, Su H, Chen M. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in neonates born at ≤ 1500 g (1999-2009). *Pediatr Int* 2011;53(6): 915-20.
36. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatal* 2003;8(1):39-49.
37. Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):147-51.
38. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(4): 825-30.
39. Viscardi RM, Hasday JD. Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatr Res* 2009;65(5 Pt 2):84R-90R.
40. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97(1):F8-F17.
41. Ozdemir R, Erdev O, Dizdar EA, Oguz SS, Uras N, Saygan S, et al. Clarithromycin in preventing bronchopulmonary dysplasia in Ureaplasma urealyticum-positive preterm infants. *Pediatrics* 2011;128(6):e1496-501.
42. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B; Israel Neonatal Network. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010;125(4):e736-40.
43. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126(3):443-56.
44. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37(2):102-7.
45. Jobe AH. What is BPD in 2012 and what will BPD become? *Early Hum Dev* 2012;88(Suppl 2):S27-8.
46. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al.; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011;128(5):e1069-76.
47. Bhandari V. The potential of non-invasive ventilation to decrease BPD. *Semin Perinatol* 2013;37(2):108-14.
48. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS; NIPPV Study Group. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013;369(7):611-20.

49. Morley CJ. Volume-limited and volume-targeted ventilation. *Clin Perinatol* 2012;39(3): 513-23.
50. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003;349(10):959-67.
51. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al.; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21): 1959-69.
52. Yoder MC Jr, Chua R, Tepper R. Effect of dexamethasone on pulmonary inflammation and pulmonary function of ventilator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):1044-8.
53. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1): CD001146.
54. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology* 2010;98(3):217-24.
55. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD001969. doi: 10.1002/14651858.CD001969.pub3.
56. Lister P, Iles R, Shaw BNJ, Ducharme FM. WITHDRAWN. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD002311. doi: 10.1002/14651858.CD002311.pub2.
57. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002058. doi: 10.1002/14651858.CD002058.pub2.
58. Onland W, Offringa M, Cools F, De Jaegere AP, Rademaker K, Blom H, et al.; Systemic Hydrocortisone To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC Pediatr* 2011;11:102. doi: 10.1186/1471-2431-11-102.
59. Henderson-Smart DJ, De Paoli AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12): CD000140.
60. Schmidt B, Roberts R, Millar D, Kirpalani H. Evidence-based neonatal drug therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight infants. *Neonatology* 2008;93(4): 284-7.
61. Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1985;19(2):185-8.
62. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340(25):1962-8.
63. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10): CD000501.
64. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1): 322-35.
65. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8(1):9-17.
66. Johnson JW, Mitzner W, Beck JC, London WT, Sly DL, Lee PA, et al. Long-term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(8):1053-64.
67. Pfister RH, Soll RF, Wiswell T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD006069.
68. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics* 2008;121(5): e1310-8.
69. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD000366.
70. Rayjada N, Barton L, Chan LS, Plasencia S, Biniwale M, Bui KC. Decrease in incidence of bronchopulmonary dysplasia with erythropoietin administration in preterm infants: a retrospective study. *Neonatology* 2012;102(4):287-92.
71. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD004865.
72. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics* 2011;128(1):e71-7.
73. Vadel A, Aschner JL, Rey-Parra GJ, Magarik J, Zeng H, Summar M, et al. L-citrulline attenuates arrested alveolar growth and pulmonary hypertension in oxygen-induced lung injury in newborn rats. *Pediatr Res* 2010;68(6):519-25.
74. Ghanta S, Leeman KT, Christou H. An update on pharmacologic approaches to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013;37(2):115-23.
75. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W; North American Recombinant Human CuZnSOD Study Group. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics* 2003;111(3):469-76.
76. Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, et al. NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics* 2011;127(2):363-9.
77. de Visser YP, Walther FJ, Laghmani el H, Boersma H, van der Laarse A, Wagenaar GT. Sildenafil attenuates pulmonary inflammation and fibrin deposition, mortality and right ventricular hypertrophy in neonatal hyperoxic lung injury. *Respir Res* 2009;10:30. doi: 10.1186/1465-9921-10-30.
78. Nyp M, Sandritter T, Poppinga N, Simon C, Truog WE. Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: any benefits? *J Perinatol* 2012;32(1):64-9.
79. Alphonse RS, Thébaud B. Growth factors, stem cells and bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2011;99(4):326-37.
80. Aslam M, Baveja R, Liang OD, Fernandez-Gonzalez A, Lee C, Mitsialis SA, et al. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(11):1122-30.
81. Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, Aslam M, Vitali SH, Martin T, Mitsialis SA, et al. Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2012;2(2): 170-81.
82. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisenhart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003;112(5):e359.
83. Lewis BA, Singer LT, Fulton S, Salvator A, Short EJ, Klein N, et al. Speech and language outcomes of children with bronchopulmonary dysplasia. *J Commun Disord* 2002;35(5):393-406.
84. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(11):1082-7.
85. Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Carlsen KH, Bakke P. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta Paediatr* 2004;93(10):1294-300.