

Bronkopulmoner Displazide İnhaled Kortikosteroid Kullanımı

Use of Inhaled Corticosteroids in Bronchopulmonary Dysplasia

Özden TURAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZ

Bronkopulmoner displazi, preterm bebeklerde alveoler gelişimde duraksama ve akciğer hasarına bağlı gelişen kronik bir akciğer sorunudur. Bronkopulmoner displazi gelişiminde mekanik ventilasyonun neden olduğu travma, oksijen toksisitesi, azalmış surfaktan üretimi, enfeksiyon ve inflamasyon rol oynamaktadır. Primer mediatör olan inflamatuvar sürecin durdurulması için sistemik ve inhale kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu yazıda, bronkopulmoner displazinin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidler gözden geçirilerek son önerilere yer verilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bronkopulmoner displazi, İnhaled kortikosteroid, Yenidoğan

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia is a chronic lung problem caused by pause and lung damage in alveolar development in preterm infants. Trauma caused by mechanical ventilation, oxygen toxicity, decreased surfactant production, infection and inflammation play a role in the development of bronchopulmonary dysplasia. Systemic and inhaled steroids are used to stop the inflammatory process, which is the primary mediator. Herein, inhaled steroids used in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia are reviewed and recent recommendations are given.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia, Inhaled corticosteroids, Newborn

GİRİŞ

Bronkopulmoner displazi (BPD), preterm bebeklerde alveoler gelişimde duraksama ve akciğer hasarına bağlı gelişen kronik bir akciğer sorunudur. BPD gelişimini etkileyen doğumdan önce, doğum sırasında ve sonrasında birden fazla risk faktörü vardır ve bunlar tek başına veya birden fazlası aynı anda etkili olabilmektedir. Doğum salonundan itibaren akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinin kullanılması, sürfaktan, antenatal steroid ve kafein tedavisi, uygun sıvı ve beslenme gibi son yıllarda yaygınlaşan uygulamalar nedeniyle klasik "eski BPD" olguları azalmıştır (1,2). Yeni BPD olarak adlandırılan ve halen respiratuvar distres sendromu (RDS) geçirmiş bir çok preterm bebeği etkileyen bu tablo önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu bebeklerin yaşamın ilk yılında 2 kat daha sık hastaneye yattıkları ve BPD'si olmayan

preterm bebeklere göre ölüm riskinin arttığı bildirilmektedir (3). Yaşayan BPD'li preterm bebeklerde ise nörogelişimsel gerilik ve adolesan dönemde solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir (3).

En fazla kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır. Bu kriterlere göre BPD hem hafif / orta / ağır olarak, hem de 32 gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebekler ayrı olarak sınıflandırılmıştır. Daha çok aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde RDS veya başka nedenlere bağlı gelişen solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, gebelik haftası <32 hafta olan pretermelerde postmenstrüel (PM) 36. haftada ve gebelik haftası ≥ 32 hafta olan pretermelerde postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır (4).



Özden TURAN : 0000-0002-7707-1881

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar adına, ilgili yazar çıkar çatışması olmadığını belirtir.

Atıf yazım şekli / How to cite : Turan Ö. Bronkopulmoner Displazide İnhaled Kortikosteroid Kullanımı. Türkiye Çocuk Hast Derg 2021;15:345-348.

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Özden TURAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: drozdent@yahoo.com

Geliş tarihi / Received : 02.12.2020

Kabul tarihi / Accepted : 05.03.2021

Elektronik yayın tarihi : 08.07.2021

Online published

DOI: 10.12956/tchd.834902

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

Kortikosteroidler, uzun süre mekanik ventilatörden ayrılmayan preterm bebeklerin ekstübasyonunda en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, sistemik olarak oral veya intravenöz yoldan veya inhalasyonla lokal olarak uygulanabilmektedir. Etkisini akciğerdeki inflamasyonu azaltarak ve genlerin transkripsiyonunda değişiklik yaparak gösterirler. Sonuçta, bir çok proinflamatuvar proteini azaltırken antinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırlar.

Sistemik Steroid Tedavisi

Yüksek riskli preterm bebeklerde BPD'nin azaltılmasında ve hem pulmoner sonuçların hem de kısa dönem akciğer fonksiyonlarının iyileştirilmesinde sistemik postnatal steroidlerin etkisi ile ilgili pek çok klinik çalışma yapılmıştır. 2014 yılındaki Cochrane metaanalizinde postnatal ilk 7 gün içinde verilen sistemik deksametazon kullanımıyla ilgili prospektif randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, ekstübasyonu kolaylaştırdığı, mekanik ventilatörde kalış süresini kısalttığı ve BPD'yi azalttığı gösterilmiştir (5). Kısa dönem yan etkileri olarak gastrointestinal kanama, intestinal perforasyon, hiperglisemi, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomyopati ve gelişme geriliğine neden olabileceği ve özellikle deksametazonun erken kullanımındaki yararlarının yan etkilerine göre fazla olmadığı bildirilmiştir (5). Yine 2017 yılındaki yayında erken deksametazon kullanımı başlıca kısa dönemde gastrointestinal perforasyon ve uzun dönemde serebral palsy başta olmak üzere yan etkileri nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (6). Hidrokortizon kullanımını içeren 9 çalışmanın metaanalizinde de hidrokortizon kullanımı önerilmemektedir (5).

PREMILOC çalışmasında intravenöz olarak verilen hidrokortizonun akut bir yan etkiye neden olmadan PM 36. haftada BPD'yi ve BPD/mortaliteyi azalttığı ve düzeltilmiş 22. haftadaki nörogelişimsel sonuçların olumlu olduğu bildirilmiştir (7). Ancak, erken düşük doz sistemik hidrokortizon tedavisinin kullanımının önerilmesi için daha çok klinik çalışma gerekmektedir. Onland ve ark. (8) 2019'da yayınladıkları gebelik haftası <30 hafta ve/veya doğum ağırlığı <1250 g olan çok merkezli, çift-kör, prospektif randomize kontrollü çalışmada mekanik ventilatörde olan ve postnatal 7-14. gün hidrokortizon alan preterm bebekler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ölüm veya 36. haftada BPD sonuçları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Sonuçlara göre hidrokortizon tedavisinin bu endikasyonla kullanımı desteklenmemiştir.

Güncel 2018 yılı Türk Neonatoloji Derneği (TND) Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde de erken sistemik steroid tedavisi önerilmemektedir (9).

Geç sistemik steroid tedavisi (>7 gün) olarak deksametazon kullanılan çalışmalarda PM 36. haftada BPD, BPD/mortalite sıklığı ve PDA tedavisinin azaldığı gösterilmiştir (10). Uzun dönem nörogelişimsel yan etkileri erken sistemik kullanımındaki gibi olumsuz değildir (6). TND Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde geç sistemik deksametazon tedavisinin mekanik ventilatörde olup en az 2 haftadır > %40 O₂ alan, ekstübasyon olasılığı çok düşük ve ağır BPD adayı olan prematüre bebeklerde en düşük dozda ve sürede verilmesi önerilmektedir. Tedavi başladıktan sonraki 72. saatte ekstübe olamayan hastalarda ise deksametazonun kesilmesi önerilmektedir (9).

İnhale Kortikosteroid Tedavisi

İnhale kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri ve sistemik steroidlere göre daha az yan etkiye neden olmaları preterm bebeklerde BPD'nin önlenmesinde ve tedavisinde artan sayıda çalışmalara yol açmıştır. Bu amaçla, budesonid, beklometazon ve flutikazon propiyonat kullanılmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da sistemik steroidlerin nörogelişimsel yan etkileri nedeniyle Kuzey Amerika ve Avrupa'da inhale kortikosteroidlerin yenidoğan ünitelerinde yaygın olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 35 yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gebelik haftası <29 hafta ve doğum ağırlıkları <1500 g doğan bebeklerin %25'inde inhale kortikosteroidlerin kullanıldığı bildirilmiştir (11). Almanya'da ise preterm doğan bebeklerin %46'sında inhale kortikosteroidlerin BPD'nin profilaksi veya tedavisinde kullanıldığı yayınlanmıştır (12).

Erken ve Geç İnhale Kortikosteroidlerin Kullanımı

Cole ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan randomize, çok merkezli çalışmada doğumdan sonra 3-14. günler arası başlanılarak 4 haftada kesilen inhale beklometazon tedavisinin postnatal 28. gün ve PM 36. haftada BPD insidansını etkilemediği, ancak sistemik steroid kullanımını ve postnatal 1. ayda mekanik ventilatör bağımlılığını azalttığı gösterilmiştir (13). Bir diğer çalışmada da postnatal 10. günde başlanılan beklometazon tedavisinin BPD'nin önlenmesinde etkili olmadığı bildirilmiştir (14).

RDS nedeniyle mekanik ventilatörde izlenen, gebelik haftası <32 hafta ve doğum ağırlığı <1500 g olan bebeklere yaşamın ilk 24 saati içinde başlanılan inhale flutikazon propiyonat tedavisi sistemik steroid kullanımını, BPD sıklığını ve mortaliteyi azaltmamıştır (15). Postnatal 3. gününde ventilatördeki preterm bebeklere inhale budesonid tedavisi verilmesi de ventilatörde kalış süresini azaltmamış ve oksijen desteğinde azalma sağlamamıştır (16).

Ciddi RDS'si ve doğum ağırlığı <1500 g olan 265 bebeği içeren çalışmada, doğumdan sonra ilk 4 saat içinde bir gruba budesonid (0.25 mg/kg) ve sürfaktan (100 mg/kg) ve diğer gruba sadece sürfaktan (100 mg/kg) verilerek randomize edilmiştir. Sürfaktan ve budesonid verilen grupta BPD insidansında veya mortalitede anlamlı azalma ve daha az tekrarlayan sürfaktan dozu gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca, ilk 12 saatteki trakeal aspiratta interlökin (IL) düzeyleri (IL-1, IL-6, IL-8) ve 3-5 ile 7-8. günlerdeki IL-8 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (17).

Cochrane verilerine göre erken inhale budesonid kullanımının BPD'yi azalttığı bildirilmiştir (18). NEUROSIS (Neonatal European Study of Inhaled Steroids) araştırmasında gebelik haftası 230/7-276/7 ve doğum ağırlığı <1500 g olan 863 preterm bebeğin yer aldığı çalışmada doğumdan sonra ilk 24 saat içinde inhale steroid verilen gruba kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Yaşamın ilk 14 günü 2x400 mikrogram, 14. günden PM 32. haftaya kadar 2x200 mikrogram doz inhaler budesonid tedavisinin BPD ve BPD/mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Entübe edilmeyen ve invazif olmayan solunum desteği alan bebeklerin üçte birinde BPD/mortalitedeki azalma daha da anlamlı bulunmuştur. NEUROSIS çalışmasında profilaktik inhale budesonidin BPD ve PDA'yı azalttığı ancak taburculuktan önce mortalitede artış endişesine neden olduğu bildirilmiştir (19). 2018 yılında yayınlanan NEUROSIS uzun dönem verilerinde ise düzeltilmiş 18-24. ayda erken inhale budesonid alan bebeklerde nörogelişimsel bozukluk (serebral palsy, kognitif gerilik, sağırılık, körlük) açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmazken, yine mortalite de artış kaygısı belirtilmiştir (20).

TND Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde inhale steroidlerin uzun dönem güvenilirliği konusunda çok yeterli kanıt olmamasına karşın, erken inhale steroid tedavisi olarak budesonidin, gebelik haftası <28 hafta olan preterm bebeklerde BPD'yi azaltmak için kullanımının önerilebileceği bildirilmiştir (9).

Onland ve ark. (21) çalışmasında geç inhale steroid (≥ 7 gün) kullanımının BPD ve BPD/ölüm sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir. Shah ve ark. (18) doğum ağırlığı <1500 g olan ve ventilatördeki bebeklerde <2 haftada başlanan inhale steroid tedavisinin BPD insidansında azalmada etkisiz olduğunu bulmuşlardır. TND Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi'nde geç inhale steroidlerin BPD ve BPD/mortalite sıklığı üzerinde herhangi bir etkisi saptanmadığı için kullanımı önerilmemektedir (9).

RDS Yönetimi Avrupa Uzlaşma Kılavuzunda (2019) erken ve geç inhale kortikosteroid alan 1807 preterm bebeğin dahil olduğu 17 çalışmanın metaanalizinde mortalitede artış olmaksızın BPD'de

anlamlı azalma olduğu ve inhale steroidlerin mevcut tedaviye eklenebileceği yayınlanmıştır (22).

İnhale Kortikosteroid ile Sistemik Steroid Tedavisinin Sonuçlarının Karşılaştırılması

İnhale ve sistemik steroid verilen preterm bebekleri içeren metaanaliz sonuçlarında (4 çalışma, 747 yenidoğan) BPD gelişimi açısından fark saptanmamıştır. Yine, 5 çalışmanın metaanalizinde mortalite oranları bakımından da fark bulunmamıştır. Sistemik steroid kullanımı daha az mekanik ventilatör kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. İn hale steroidlerin daha az hiperglisemi yaptığı, ancak enfeksiyon, nekrotizan enterokolit, PDA, periventriküler lökomalazi (PVL) ve prematüre retinopatisi (ROP) açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Nörogelişimsel gerilik ve serebral palsy açısından inhale ve steroid tedavileri arasında fark saptanmamıştır (23).

2017 yılı Cochrane verilerine göre, ventilatörde izlenen doğum ağırlığı <1500 g olan preterm bebeklerde yaşamın ilk haftası içinde inhale kortikosteroid ve sistemik kortikosteroid alan grupların karşılaştırılmasında BPD'nin önlenmesinde veya mortalitede erken inhale kortikosteroidlerin üstünlüğü saptanamamıştır. İn hale steroid verilenlerde mekanik ventilatör kullanım süresi daha uzun bulunmuştur. Subgrup analizinde 7 yaşında astım tanısı alanlar inhale steroid grubunda daha düşük bulunmuştur (24). Cochrane metaanalizinde BPD tedavisinde ise, 1 haftadan sonra inhale ve sistemik kortikosteroid alan preterm bebekler karşılaştırılmış, PM 36. haftada BPD ve mortalite insidansı arasında fark bulunmamıştır (25).

İnhale Kortikosteroid Tedavisinin Sekonder Sonuçları

Metaanaliz verilerinde inhale steroidler mekanik ventilatörde kalış süresini anlamlı olarak azaltmıştır. Enfeksiyon, hiperglisemi, intraventriküler kanama, PVL ve ROP açısından inhale steroid tedavisi alanlarda fark görülmemiştir. İn hale steroid kullanımı ile sistemik steroid kullanımının azaldığı, ancak subgrup analizinde sadece beklometazon verilenlerde sistemik steroid ihtiyacının kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir. Nörogelişimsel gerilik ve serebral palsy insidansı açısından inhale steroid alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (23).

Budesonid ve kalfaktant kullanımının güvenilirliği ile ilgili Faz I/II çalışması devam etmektedir (26). Yine, <30 gebelik haftası olan ve 14. günden sonra CPAP ve % 25 \geq O₂ gereksinimi olan preterm bebeklerde yapılan tek merkez Faz 2 çalışması devam etmektedir. Bu çalışmada budesonidin O₂ desteğine etkisi, BPD, reentübasyon oranları, mekanik ventilasyon ve CPAP süresi ile yan etkiler değerlendirilecektir (27).

Sonuç olarak, inhale kortikosteroidlerin BPD'nin önlenmesinde ve tedavisinde kanıt değeri yüksek, risk/yarar oranlarını belirleyecek farklı teknikler ve doz şemalarını içeren ve başta nörogelişimsel sonuçlar olmak üzere uzun dönem etkilerinin gösterileceği çalışmalar gerekmektedir. Şu anki literatür bilgilerimize göre inhale kortikosteroidler BPD'nin önlenmesi ve tedavisi amacıyla rutin olarak kullanılmamalıdır (28).

KAYNAKLAR

1. Eichenwald EC, Stark AR. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. Up to Date, 2019.
2. Thekkeveedu RK, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* 2017; 132: 170-7.
3. Bassler D. Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2015; 107: 358-9.
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
5. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 13: CD001146.
6. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 290-5.
7. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al . PREMILOC trial study group. 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; 30;387:1827-36.
8. Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. STOP-BPD Study Group. Effect of hydrocortisone therapy initiated 7 to 14 days after birth on mortality or bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants receiving mechanical ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 29; 321: 354-63.
9. Arsan A, Toygar Korkmaz A, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği, Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzlem Rehberi, 2018.
10. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;13: CD001145.
11. Slaughter JL, Stenger MR, Reagan PB, Jadcherla SR. Utilization of inhaled corticosteroids for infants with bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* 2014; 9: e106838.
12. Maas C, Poets CF, Bassler D: Survey of practices regarding utilization of inhaled steroids in 223 German neonatal units. *Neonatology* 2010; 98: 404-8.
13. Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL, Demissie S, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999;1; 340: 1005-10.
14. Denjean A, Paris-Llado J, Zupan V, Debillon T, Kieffer F, Magny JF, et al. Inhaled salbutamol and beclomethasone for preventing broncho-pulmonary dysplasia: a randomised double-blind study. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 926-31.
15. Fok TF, Lam K, Dolovich M, Ng PC, Wong W, Cheung KL, et al. Randomised controlled study of early use of inhaled corticosteroid in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F203-8.
16. Merz U, Kusenbach G, Häusler M, Peschgens T, Hörnchen H. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study. *Biol Neonate* 1999; 75: 46-53.
17. 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;1; 193: 86-95.
18. 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 Syst Rev* 2017; 1: CD001969.
19. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. NEUROSIS Trial Group Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1497-506.
20. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Plavka R, Carnielli V, et al. Neonatal European Study of Inhaled Steroids Trial Group. Long-term effects of inhaled budesonide for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 2018; 378: 148-57.
21. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 24; 8: CD002311.
22. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115: 432-50.
23. Zhang ZQ, Zhong Y, Huang XM, Du L. Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 207.
24. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD002058.
25. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD002057.
26. Steroids and surfactant in extremely low gestation age infants dose escalation trial. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907593>.
27. Inhale budesonide for non-ventilated infants at high risk of bronchopulmonary dysplasia: the i-BUD pilot study. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01895075>.
28. Eichenwald EC, Stark AR. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: Postnatal use of corticosteroids. Up to Date, 2019