

BRONKOPULMONER DİSPLAZİYE GÜNCEL YAKLAŞIM

CURRENT APPROACH TO BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Arzu AKDAĞ, Nurdan URAŞ, Uğur DİLMEN

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği/ANKARA

ÖZET

Yenidoğan bakım kalitesinin artması çok küçük prematüre bebeklerin yaşatılmasına olanak sağlamış olmakla birlikte bu bebeklerde “Yeni Bronkopulmoner Displazi” (BPD) olarak tanımlanan klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları daha hafif seyirli olan BPD nin yeni bir şekli ortaya çıkmıştır. Yeni BPD şekli, esas olarak akciğer gelişiminde duraksama ve pulmoner fonksiyonların bozulması ile ilişkilidir. Akciğer gelişiminin kanaliküler ve sakküler fazında doğan prematüre yenidoğanlarda çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle alveol ve damar gelişimi sekteye uğramakta böylece alveolar ve kapiller hipoplazi ortaya çıkmaktadır. Surfaktan yetersizliği, yenidoğanın ventilasyonu, oksijen tedavisi, reaktif oksijen ürünleri, akciğer ödemi, fetal ve neonatal enfeksiyonlar ve akciğer damar gelişiminde bozulma ile bazı antenatal etmenler akciğer hasarlanmasından sorumlu tutulmaktadır. Bu yazıda prematüre yenidoğanlardaki akciğer hasar mekanizmaları, yeni BPD tanımı, klasik BPD tablosundan farklılıkları, BPD den korunmaya yönelik güncel yaklaşımlar incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bronkopulmoner displazi, yenidoğan, prematürite

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Arzu Akdağ
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın
Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yenidoğan Kliniği/ANKARA

e-posta: arzuakdag@hotmail.com

ABSTRACT

Improvements in antenatal and neonatal care have resulted in an increase in the survival of very preterm infants, whereas new form of Bronchopulmonary displasia (BPD) that has mild clinical course, radiological, and histopathological findings has occurred in these babies.. This new form of BPD is mainly related with a disruption of lung organogenesis and impaired pulmonary function. In premature infants born at the intersection of the canalicular and saccular phases of lung development, alveolar and capiller development are inhibited following exposure to the noxious effects of different risk factors. As a result, alveolar and capiller hypoplasia occur in these premature babies. These risk factors include surfactant deficiency, neonatal ventilation, oxygen therapy, reactive oxygen species, lung oedema, fetal and neonatal infections, disruption of vasculogenesis, and some antenatal factors that dysregulate subsequent lung development. In this article, mechanisms of lung injury in the preterm infants, the definition of new BPD, the difference between “old” and “new” BPD, and the current approaches to prevent BPD have been reviewed.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, newborn, prematurity.

GİRİŞ:

İlk kez 1967’de Northway ve ark. tarafından tanımlanan Bronkopulmoner Displazi (BPD), ciddi Respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği olarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan büyük prematüre bebeklerde (30–37 hafta) görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (1). Son 4 dekattaki teknolojik ilerlemeler, daha az hasar verici olan ventilasyon yöntemlerinin kullanılması, yenidoğan bakım kalitesinin artması, prenatal steroid ve postnatal surfaktan uygulanması ile daha küçük ve daha immatür yenidoğanların (25–28 hafta) yaşatılmasına olanak sağlanmış bu

nunla birlikte bu bebeklerde “yeni BPD” olarak tanımlanan klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguları daha hafif seyirli olan BPD nin yeni bir şekli ortaya çıkmıştır. Yeni BPD, başlangıçta minimal solunum desteği sağlanan veya hiç oksijen gereksinimi olmayan çok küçük prematürelere zaman içinde oksijen gereksiniminin arttığı ve akciğer fonksiyonlarının bozulduğu bir tablodur. Bu hastaların çoğunda başlangıçta RDS bulguları yoktur veya çok hafiftir ve surfaktan tedavisine hızla yanıt verir. Apne veya zayıf solunum çabası nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi olan bu hastalar gerçekte yüksek havayolu basıncı veya yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalmamaktadırlar (2). Ancak birkaç gün veya hafta sonra bakteriyel-viral enfeksiyonlar veya patent duktus arteriosus (PDA) a bağlı akciğer ödeminin klinik bulgularının eklenmesi ile akciğer hasarı dolayısıyla hastada

oksijen ihtiyacı ve/veya ventilatör gereksinimi artmakta ve BPD klinik bulguları ortaya çıkmaktadır (3). Radyolojik bulgular daha hafiftir, yaygın puslu bir görünüm vardır.

Bu makalede preterm yenidoğanlardaki akciğer hasar mekanizmaları, yeni BPD tanımı ve prematüre akciğerini korumaya yönelik yeni yaklaşımlar incelenecektir.

Tanımlama: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri(NIH) tarafından düzenlenen “workshop” da tanı kriterleri geliştirilmiş, BPD 36. haftadaki oksijen bağımlılığının devam etmesi ayrıca en az 28 gün oksijen ihtiyacı olması şeklinde tanımlanmıştır (4). BPD, oksijen ve/veya solunum desteği düzeyine göre hafif, orta ve ağır şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

Sıklık: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü(NICHHD) BPD sıklığı, doğum ağırlığı 501-750g arasında olan bebekler için %52, 751-1000g için %34, 1001-1200g için %15 ve 1201-1500g için %7 olarak bildirmiştir (5).

Histopatoloji: Klasik BPD nin histolojik özellikleri; belirgin interstiyel fibrozis, atelektazi ve alveolar aşırı havalanma, squamöz metaplaziyi içeren havayolu anormallikleri iken yeni BPD de daha az sayıda geniş, basitleşmiş alveol yapısı, hafif vasküler lezyonlar ve değişken oranda fibroproliferasyon varlığı göze çarpmaktadır (6).

Risk faktörleri: Prematüre yenidoğanlarda akciğer gelişiminin bozulmasına ve akciğer yapısında kalıcı anormalliklere yol açan mekanizmalar iyi anlaşılama-

makla birlikte surfaktan yetersizliği, ventilatör ilişkili akciğer hasarı, oksijen toksisitesi, akciğer ödemi, inflamasyon ve akciğer damar gelişiminde bozulma BPD patogenezinde yer alan önemli faktörlerdir. Yeni BPD ise daha ziyade immatür akciğerin erken hava solumasına cevabına bağlanmaktadır.

Prematürite: En önemli risk faktörlerindedir. Görülme sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. 32–34 haftadan büyük bebeklerde nadiren rastlanır.

Genetik faktörler: Yeni BPD nin kalıtsal olduğuna dair güçlü deliller vardır. Bu konuda en çok çalışılan, normal akciğer gelişimi ve alveolarizasyon için önemli olan surfaktan proteinleri (SP) ile ilişkili genlerdir. Özellikle SP-B nin 4. intronunda delesyon olduğunda BPD riskinin belirgin olarak arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7,8,9). Bir başka çalışmada ise akciğerlerdeki damar yapılanmasını uyaran ve alveol gelişiminde rol oynayan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gen polimorfizmi (460T alelini taşıyan) saptanan bebeklerde BPD riskinin %9 oranında arttığı rapor edilmiştir (10).

Prematüre yenidoğanların gelişimi sürecinde hücrenin enerji gereksinimi ve DNA tamiri ile ilgili gen yolları etkilenmektedir. Cohen J ve ark, histon asetilasyon ve kromatin remodeling yolu ile hücre büyümesini düzenleyen yolların yeni BPD gelişen prematüre yenidoğanlarda farklı şekilde ifade edildiğini rapor etmişlerdir

Tablo 1: Bronkopulmoner displazi tanı ve sınıflaması

Toplam 28 günden fazla oksijen ihtiyacı olan infantlarda		
	<32hafta	≥32hafta
Değerlendirme zamanı	36.hafta veya taburcu edilirken, hangisi önce gelirse	>28gün,<56 gün veya taburcu edilirken, hangisi önce gelirse
Hafif BPD	Oda havası	Oda havası
Orta BPD	<%30 Oksijen gereksinimi	<%30 O2 gereksinimi
Ağır BPD	≥%30 Oksijen gereksinimi ve/veya Pozitif basınçlı ventilasyon/nCPAP	≥%30 Oksijen gereksinimi ve/veya Pozitif basınçlı ventilasyon/nCPAP

(11). Hayvan modellerinde, noninvaziv nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (nCPAP) veya yüksek frekanslı jet ventilasyon(HFJV) ile histon asetilasyon yolunun korunabildiğini; ayrıca mekanik ventilasyon uygulanması sırasında histon deasetilaz inhibitörleri (valproik asit veya trikostatin A gibi) ile destek sağlanırsa akciğer hasarının önlenemediği gösterilmiştir (12,13).

Enfeksiyon ve inflamasyon: Pulmoner inflamasyon, BPD patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. İnflamatuvar cevap, pre ve postnatal enfeksiyonlar yanısıra enfeksiyon dışı durumlar (serbest oksijen radikalleri, pozitif basınçlı ventilasyon, PDA ya bağlı akciğer kan akımında artış) ile de uyarılır. Bu süreçte havayollarında ve akciğer dokusunda inflamatuvar hücreler, sitokinler ve humoral mediatörler toplanmaktadır. Bu mediatörler, hücre bütünlüğünü etkileyerek ve apoptozisi uyararak akciğer yapısı üzerine doğrudan zararlı etkiye neden olmaktadır.

Hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar antenatal inflamasyon veya enfeksiyonun BPD ye yol açabileceğini düşündürmektedir. Fetal preterm kuzularda tek doz intrauterin endotoksine maruz kalındığında çeşitli inflamatuvar değişikliklerle birlikte alveolar büyüme ve akciğer damar gelişiminin etkilendiği gösterilmiştir (14). BPD gelişen prematüre yenidoğanlarda ilk 72 saat içinde yüksek IgM düzeylerinin saptanması bu yenidoğanların prenatal dönemde enfeksiyona maruz kaldığını düşündürmektedir (15). Bu yenidoğanların trakeobronşial sekresyonlarında inflamasyon göstergeleri olan nötrofil, makrofaj, lökotrien, IL-6, IL-8, TNF- α düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu göstergelerin özellikle doğumdan sonraki ilk gün yüksek olması inflamatuvar sürecin doğumdan önce veya hemen sonra başladığı varsayımını desteklemektedir. Özellikle kord kanında yüksek oranda IL-8 düzeyi tespit edilen infantlarda BPD riskinin arttığı, hatta IL-8 düzeyi ile BPD şiddeti arasında ilinti olduğu rapor edilmiştir (16).

Antenatal enfeksiyon ve inflamasyonla ilgili olarak en çok çalışma koryoamniyonit modellerinde yapılmıştır. Koryoamniyonit, prematüre doğumların en önemli sebebi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca koryoamniyonit varlığında prematüre akciğerinin daha sonraki girişimlere karşı savunmasız hale geldiği ve çeşitli faktörlerin araya girmesiyle de BPD geliştiği düşünülmektedir. Koryoamniyonit ve BPD gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendir-

meye yönelik çok sayıda çalışmalar yapılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Watterberg ve ark, histolojik koryoamniyoniti olan prematüre yenidoğanlarda BPD sıklığının daha yüksek olduğunu rapor ederken; Van Marter ve ark, ise bu sıklığın daha düşük olduğunu göstermişlerdir (17,18). Diğer çalışmalarda ise koryoamniyonit ve BPD arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (19,20).

Goldenberg ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 23-32hafta arasındaki yenidoğanların %23 ünün umbilikal kan kültürlerinde genetal Mycoplasma (Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis) üretilmiş ve bunun yenidoğanın sistemik inflamatuvar cevabı dolayısıyla BPD gelişimi ile ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür (21). Bu mikroorganizmanın trakeal kolonizasyonu ile BPD arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik yapılan diğer çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir (22-24).

Hastane enfeksiyonlarının da BPD gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Özellikle de PDA ile birlikte olduğunda bu risk belirgin artmaktadır (25). Ayrıca perinatal adenovirus ve cytomegalovirus enfeksiyonlarının da BPD riskini artırabileceği rapor edilmiştir (26).

Sonuç olarak, antenatal inflamasyon, doğrudan akciğer parankim hasarı yaparak, akciğer damar gelişimini etkileyerek ve akciğerdeki immun hücreleri aktive ederek akciğerdeki inflamatuvar cevabı artırmaktadır. Bu durumda fetal akciğer gelişimi etkilenmekte ve postnatal dönemde gelişebilecek hasarlara açık hale gelmektedir. Perinatal ve postnatal dönemdeki inflamasyon da aynı etkiye neden olmaktadır.

Ventilatör ilişkili akciğer hasarı: İmmatür akciğerin mekanik olarak gerilmesi, büyüme faktörlerini ve inflamatuvar mediatörleri etkileyerek havayolunda ve gelişmekte olan akciğerde hasara neden olmaktadır (27,28). Burada en zararlı faktörün yüksek tidal volüme maruz kalınması olduğu gösterilmiştir.

Ventilatör ilişkili akciğer hasarını göstermek için, akciğer gelişiminin kanaliküler evresinde olan fetal kuzular uteroplasental fetal dolaşım devam ederken inutero ventile edilmiş, böylece akciğer patolojisine yol açabilecek diğer etmenler devre dışı bırakılmıştır. Akciğer sıvı takviyesi yapılan bu kuzuların akciğerinde zamanla BPD benzeri değişiklikler geliştiği gösterilmiştir (28)

Günümüzde ventilatör ile ilişkili akciğer hasarını önlemek için daha az travmatik olan ventilasyon teknikleri

kullanılmaya başlanmıştır. Pas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum odasında CPAP ve mekanik ventilasyon (MV) karşılaştırılmış ve CPAP grubunda BPD insidansının daha düşük olduğu rapor edilmiştir (29). Bir diğer çalışmada ise, iki grup arasında 36.haftadaki ölüm ve BPD oranlarında farklılık görülmemiştir (30). Verder ve arkadaşları ise profilaktik surfaktan tedavisinden hemen sonra nCPAP uygulamış ve uygulanmayan gruba göre MV ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir (31). Benzer çalışmalarda da oksijen, mekanik ventilasyon veya hastanede kalış süresinin azaldığı fakat BPD riskinin değişmediği ileri sürülmüştür (32-34).

Diğer az invaziv ventilasyon yöntemi ise HFV'dur. Preterm koyunlarda nazal HFV kullanıldığında öncesinde entübasyon ve surfaktan gereksinimi olsa da, daha düşük havayolu basıncı ve daha az oksijen gereksinimi ortaya çıkmış ve 3 günlük uygulama sonrası akciğer morfolojisi normale yakın korunmuştur (35). Fakat, uzun dönem etkisi diğer hayvan modellerinde ve insanlarda gösterilmemiştir. HFV ve MV'yu karşılaştıran iki çalışmada ise farklı sonuçlar elde edilmiştir (36-38). Günümüzde HFV nun rutin olarak kullanımı önerilmemektedir. Ancak volüm garantili ventilatörlerle ilgili az sayıda çalışma olmasına rağmen BPD sıklığını azalttığı bildirilmektedir (39).

Vaskulogenezin bozulması: Yeni BPD de akciğer damarlanması azalır ve alveol yapısı basitleşir. Deneysel çalışmalarda alveol gelişimi ile damarsal gelişimin yakın ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. BPD gelişen prematüre yenidoğanlarda pulmoner hipertansiyon ve pulmoner vasküler reaktivite olduğu bilinmektedir. Klinik çalışmalar VEGF düzeyindeki azalmanın BPD patogenezi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (40). VEGF düzeyi arttığında ise hasar gelişmiş olsa bile iyileşme olduğu gözlenmiştir (41). Yapılan çalışmalarda sıçanlar VEGF inhibitörleri ve diğer antianjiyogenik ajanlarla (fumagillin, talidomid) tedavi edildiğinde BPD de olduğu gibi hem damarsal büyüme hem de alveol sayısında azalma olduğu ve pulmoner hipertansiyon geliştiği gösterilmiştir (42,43). VEGF inhibitörü sonrası aynı sıçanlara inhale nitrik oksit (NO) uygulanmış ve akciğerdeki patolojinin düzeldiği görülmüştür (44).

Oksijenin toksik etkisi: Prematüre yenidoğanlar, yüksek oranda oksijene maruz kaldıklarından oksidatif

strese yatkındırlar. Ayrıca antioksidan savunma mekanizmaları da yetersizdir. Bunun yanı sıra reaktif oksijen ürünlerinin artışına yol açan inflamatuvar durumlarla sıklıkla karşılaşılırlar. BPD ilk tanımlandığında oksijen toksisitesi ile ilişkisi net olarak gösterilmiştir. Ancak günümüzde görülen yeni BPD li hastalarda çok küçük prematüre yenidoğanların daha düşük oksijen düzeyleri ile tedavi ediliyor olması bu klinik bulgularda oksijen toksisitesinin rolünün sorgulanmasına neden olmuştur. Elimizdeki veriler, reaktif oksijen ürünlerinin, yeni BPD de gözlenen patolojik değişikliklerin sebebi olabileceğini düşündürmektedir. Bu değişiklikler daha yoğunluklu olarak akciğer gelişiminde bozulmaya daha az olarak da oksidatif zedelenmeye bağlıdır.

Hiperoksi, hayvan modelleri ve hücre kültürlerinde akciğer dallanma yapısını bozmaktadır. Deneysel modellerde prematüre akciğeri %100 O₂ ile ventile edildiğinde alveol sayısının belirgin azaldığı; orta düzeyde hiperoksiye (\geq %35) maruz kaldığında ise dallanma yapısı ve akciğer büyümesinin sekteye uğradığı gösterilmiştir. (45,46). Akciğerin dallanma yapısı normal olarak düşünülen oksijen düzeylerinden bile etkilenebilmektedir. Göbek arterinin parsiyel oksijen basıncının(PaO₂) 12-18 mmHg olduğu göz önünde bulundurulursa gerçekte akciğerin oldukça hipoksik bir çevrede geliştiği ortaya çıkmaktadır. Hayvan modellerinde hipoksik ortamda (%3-20 O₂) akciğerde dallanmanın artması bu teoriyi desteklemektedir (47). İn utero ventilasyon uygulanan deneysel modellerde oksijen verilmediğinde sadece alveolarizasyonun azaldığı, buna karşın %21 oranında bile olsa oksijen uygulandığında elastin depolanması, myofibroblastların farklılaşması ve apoptozis geliştiği görülmüştür (48). Prematüre yenidoğanlardaki güvenli oksijen saturasyon düzeyi(SaO₂) bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda daha düşük Sa O₂ (%91-94) düzeyi ile izlenen küçük prematürelere daha yüksek SaO₂(%95-98) düzeyleri ile izlenenlere oranla BPD riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (49). Üstelik gerek Pa O₂ gerekse SaO₂ ölçümünün, dokuların ve solunum epitelininin karşı karşıya kaldığı oksijen seviyesini göstermede yetersiz olduğu bilinmektedir. Eğer fetus rölatif olarak hipoksik bir ortamda ise, doku oksijenizasyonu sandığımızdan daha fazla olabilir. Bu nedenle, prematüre yenidoğanların günümüzde kullandığımızdan daha az miktarda O₂ verilmesi ile yeterli doku oksijenizasyonunu idame ettirebilecekleri düşünülmektedir.

Prematüre bebeklerdeki antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu bilindiğinden BPD gelişimini önlemek için antioksidan tedavi yaklaşımları denenmiştir ve A vitamini uygulanması ile 36.haftadaki BPD sıklığının azaldığı gösterilmiştir (50,51). Diğer antioksidan ajanlar olan E vitamini, süperoksit dismutaz, N-asetilsistein (glutasyon prekürsörü) uygulamasının BPD yi önlemede faydalı olmadığı görülmüştür (52-56).

Antenatal faktörler: Klinik ve deneysel modellerde antenatal glukokortikoid ve histolojik koryoamniyonitin erken akciğer matürasyonuna yol açtığı ancak alveolarizasyonu azalttığı (daha az sayıda ve duvarları kalınlaşmış alveoller) gösterilmiştir (57-59). Bu nedenle, bu hastalarda RDS sıklığı azalırken BPD gelişmeye devam etmektedir.

Pulmoner ödem ve PDA: Hayatın ilk günlerinde fazla sıvı uygulanan veya fizyolojik tartı kaybını gerçekleştiremeyen RDS li yenidoğanlarda BPD sıklığının arttığı gösterilmiştir (60). Fazla sıvı uygulanmasının PDA gelişimine yol açarak bu riski taşıdığı düşünülmektedir. PDA, BPD gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. PDA ya bağlı olarak akciğerde kan akımının artması interstisyel sıvıyı artırarak akciğer kompliyansını azaltmaktadır (61). Bu durumda havayolu direncinin artması ile birlikte akciğer ventilasyon ihtiyacı artmakta, daha fazla oksijen ve basınca maruz kalmakta böylece BPD gelişimine eğilim ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, pulmoner kan akımının artması nötrofilleri uyurarak inflamatuvar kaskadın ilerlemesine yol açmakta, böylece BPD gelişimine katkıda bulunmaktadır (62).

Diğer Faktörler: Perinatal asfiksi, akciğer hastalıkları (pnömotoraks, pnömoni), hipokarbi, yetersiz beslenme, erken adrenal yetmezlik, erkek cinsiyet, ailede astım öyküsü olması BPD riskini artıran faktörler olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak; yenidoğan bakım kalitesinin artması ile çok küçük prematüre yenidoğanların hayatta kalma oranı artmakta ancak kalıcı olarak akciğer gelişimleri sekteye uğramaktadır. Bu hastalarda fetal ve neonatal infeksiyonlar, ventilasyon, surfaktan yetersizliği, oksijen tedavisi, reaktif oksijen ürünleri, beslenme yetersizliği ve belki de bilinmeyen mekanizmalarla akciğer hasarı meydana gelmekte, bunun neticesinde de akciğer gelişim programı değişmektedir. Prematüre yenidoğanlar

rın günümüzde kullandığımızdan daha az O₂ verilmesi ile yeterli doku oksijenizasyonunu idame ettirebilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle, oksijen maruziyetini en aza indirmek için, klinik O₂ uygulanmasında doku oksijenizasyonunu ölçen teknikler kılavuz olarak kullanılmalıdır. Akciğer koruma mekanizmaları ile ilgili çelişkili verilere rağmen, günümüzde daha az yenidoğan MV gereksinimi duymakta, surfaktan sonrası non-invaziv ventilasyonla tedavi edilmektedir. iNO ve noninvaziv ventilasyonun birlikte kullanımı pulmoner ve vasküler gelişimi korumada etkili olabilmektedir. Aynı şekilde alveoller ve vasküler gelişimi düzenleyen karışık yolları koruyan yeni farmakolojik tedaviler (Histon deasetilasyon inhibitörleri gibi) de hayvan modellerinde test edilmekte ve pulmoner ve vasküler morfogenezi koruyan yeni farmakolojik girişimler olarak sunulmaktadır. Akciğer hasarının moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması gelecekte yeni tedavi yaklaşımları sunacaktır

KAYNAKLAR:

- 1 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.
- 2 Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003;8(1):63-71.
- 3 Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr 1996;128(4):470-8.
- 4 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(7):1723-9.
- 5 Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2005;116(6):1353-60.
- 6 Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol 2003;8(1):73-81.
- 7 Haataja R, Rova M, Marttila R, Hallman M. TDT analysis of surfactant protein B gene intron 4 deletion variants in Finnish preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. ATS 2005 International Conference, 2005, May 20-25
- 8 Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt A, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? Eur J Pediatr 2002;161(11):604-8.

- 9 Hallman M, Haataja R. Surfactant protein polymorphisms and neonatal lung disease. *Semin Perinatol* 2006;30(6):350-61.
- 10 Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Legutko M, Pietrzyk JJ. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2008;64(16):682-8.
- 11 Cohen J, Van Marter LJ, Sun Y, Allred E, Leviton A, Kohane IS. Perturbation of gene expression of the chromatin remodeling pathway in premature newborns at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Genome Biol* 2007;8(10):R210.
- 12 Albertine K, Amundsen S, Metcalfe D, Wint AI. Histone acetylation in the lung is affected by ventilation mode in preterm lambs. Publication 3060.2. Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Honolulu, 3 May 2008.
- 13 Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):345-57.
- 14 Moss TJ, Newnham JP, Willett KE, Kramer BW, Jobe AH, Ikegami M. Early gestational intra-amniotic endotoxin: lung function, surfactant, and morphometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):805-11.
- 15 Fujimura M, Takeuchi T, Kitajima H, Nakayama M. Chorioamnionitis and serum IgM in Wilson-Mikity syndrome. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1379-83.
- 16 Paananen R, Husa AK, Vuolteenaho R, Herva R, Kaukola T, Hallman M. Blood cytokines during the perinatal period in very preterm infants: relationship of inflammatory response and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2009;154(1):39-43.
- 17 Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97(2):210-15.
- 18 Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140(2):171-6.
- 19 Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2002;52(5):713-9.
- 20 Kaukola T, Tuimala J, Herva R, Kingsmore S, Hallman M. Cord immunoproteins as predictors of respiratory outcome in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(1):100-8.
- 21 Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(1):43-5.
- 22 Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, John E, Blyth K, Gilbert GL. Role of *ureaplasma urealyticum* in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(3):162-7.
- 23 Ollikainen J, Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Heinonen K. Chronic lung disease of the newborn is not associated with *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(4):303-7.
- 24 Castro-Alcaraz S, Greenberg EM, Bateman DA, Regan JA. Patterns of colonization with *Ureaplasma urealyticum* during neonatal intensive care unit hospitalizations of very low birth weight infants and the development of chronic lung disease. *Pediatrics* 2002;110(4):e45.
- 25 Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126(4):605-10.
- 26 Couroucli XI, Welty SE, Ramsay PL, Wearden ME, Fuentes-Garcia FJ, Ni J, et al. Detection of microorganisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2000;47(2):225-32.
- 27 Harding R, Hooper SB. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J Appl Physiol* 1996;81(1):209-24.
- 28 Allison BJ, Crossley KJ, Flecknoe SJ, Davis PG, Morley CJ, Harding R, et al. Ventilation of the very immature lung in utero induces injury and BPD-like changes in lung structure in fetal sheep. *Pediatr Res* 2008;64(4):387-92.
- 29 Te Pas AB, Lopriore E, Engbers MJ, Walther FJ. Early respiratory management of respiratory distress syndrome in very preterm infants and bronchopulmonary dysplasia: a case-control study. *PLoS One* 2007;2(2):e192.
- 30 Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(14):700-8.
- 31 Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundström K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(16):1051-5.
- 32 Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004;113(6):560-3.
- 33 Reiningger A, Khalak R, Kendig JW, Ryan RM, Stevens TP, Reubens L, et al. Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2005;25(11):703-8.
- 34 Escobedo MB, Gunkel JH, Kennedy KA, Shattuck KE, Sánchez PJ, Seidner S, et al. Early surfactant for neonates with mild to moderate respiratory distress syndrome: A multicenter, randomized trial. *J Pediatr* 2004;144(6):804-8.
- 35 Reyburn B, Li M, Metcalfe DB, Alvord J, Wint A, Dahl MJ, et al. Nasal ventilation alters mesenchymal cell turnover and improves alveolarization in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):407-18.
- 36 Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-frequency oscillatory ventilation versus con-

- ventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347(9):643–52.
- 37 Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002;347(9):633–42.
- 38 Marlow N, Greenough A, Peacock JL, Marston L, Limb ES, Johnson AH, et al. Randomised trial of high frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation in babies of gestational age 28 weeks or less: respiratory and neurological outcomes at 2 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(5):320–6.
- 39 Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD003666.
- 40 Lassus P, Turanlahti M, Heikkilä P, Andersson LC, Nupponen I, Sarnesto A, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1981–7.
- 41 Kunig AM, Balasubramaniam V, Markham NE, Morgan D, Montgomery G, Grover TR, et al. Recombinant human VEGF treatment enhances alveolarization after hyperoxic lung injury in neonatal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289(4):529–35.
- 42 Jakkula M, Le Cras TD, Gebb S, Hirth KP, Tuder RM, Voelkel NF, et al. Inhibition of angiogenesis decreases alveolarization in the developing rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279(3):600–7.
- 43 Le Cras TD, Markham NE, Tuder RM, Voelkel NF, Abman SH. Treatment of newborn rats with a VEGF receptor inhibitor causes pulmonary hypertension and abnormal lung structure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283(3):555–62.
- 44 Tang JR, Markham NE, Lin YJ, McMurtry IF, Maxey A, Kinsella JP, et al. Inhaled nitric oxide attenuates pulmonary hypertension and improves lung growth in infant rats after neonatal treatment with a VEGF receptor inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287(2):344–51.
- 45 Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):640–6.
- 46 Wilborn AM, Evers LB, Canada AT. Oxygen toxicity to the developing lung of the mouse: role of reactive oxygen species. *Pediatr Res* 1996;40(2):225–32.
- 47 Van Tuyl M, Liu J, Wang J, Kuliszewski M, Tibboel D, Post M. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288(1):167–78.
- 48 Allison BJ, Crossley KJ, Flecknoe SJ, Davis PG, Morley CJ, Hooper SB. Ventilation and oxygen: dose-related effects of oxygen on ventilation-induced lung injury. *Pediatr Res* 2010;67(3):238–43.
- 49 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.
- 50 Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short-and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4) CD000501.
- 51 Wardle SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(1):9–13.
- 52 Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-lowbirth infants. *N Engl J Med* 1999;340(25):1962–8.
- 53 Suresh G, Davis JM, Soll R. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001968.
- 54 Rosenfeld W, Evans H, Concepcion L, Jhaveri R, Schaeffer H, Friedman A. Prevention of bronchopulmonary dysplasia by administration of bovine superoxide dismutase in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984;105(5):781–5.
- 55 Davis JM, Rosenfeld WN, Richter SE, Parad MR, Gewolb IH, Spitzer AR, et al. Safety and pharmacokinetics of multiple doses of recombinant human CuZn superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1997;100(1):24–30.
- 56 Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Jonsson B, et al. N-Acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003;143(6):713–9.
- 57 Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8(1):9–17.
- 58 Kallapur SG, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Jobe AH, Ikegami M, et al. Maternal glucocorticoids increase endotoxin-induced lung inflammation in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284(4):633–42.
- 59 Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res* 2000;48(6):782–8.
- 60 Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116(6):942–9.
- 61 Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate* 1980;38(1-2):96–105.
- 62 Varsila E, Hallman M, Venge P, Andersson S. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 1995;67(3):167–71.