

Bronkopulmoner Displazi

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Dr. Elif Ülker AKYILDIZ^a

^aAdalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, İSTANBUL

Özet

Bronkopulmoner displazi (BPD) tipik olarak çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda hayatın erken döneminde mekanik ventilasyonun neden olduğu barotrauma ve oksijen toksisitesi sonucunda meydana gelen kronik bir akciğer hastalığıdır. Doğum ağırlığı ve gestasyon süresi azaldıkça bronkopulmoner displazi gelişim riski artar. Karakteristik morfolojik özellikler düzensiz havalanma (dilate alanlar ve kollabe alanlar), alveolar septaların mononükleer iltihap hücreleri ve fibroblastların varlığı ile kalınlaşmasıdır.

BPD, yüksek mortalite ve morbidite riskine sahip bir hastalıktır. BPD'li bebeklerde ani ölüm riski, BPD tanısı almamış bebeklere göre 7 kat fazladır. BPD olgularında ani ölüm, tıbbi uygulama hatası suçlamasına neden olabilmektedir. Bu olgularda histopatolojik inceleme hiç şüphesiz ölüm nedenini aydınlatmada en önemli basamaklardan birini oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: İnfant, bronkopulmoner displazi, prematür doğum

Türkiye Klinikleri J Foren Med 2007, 4:74-80

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease that develops in very low birth weight infants who sustain lung damage as a result of oxygen toxicity and barotrauma from mechanical ventilation early in life. The risk of BPD increases with decreasing birth weight and gestation period. Characteristic features are irregular aeration (some areas dilated and others collapsed) and alveolar septa thickened by mononuclear inflammatory cells and fibroblasts.

BPD has high mortality, morbidity rates. The incidence of sudden infant death syndrome is seven times greater in infants with bronchopulmonary dysplasia when compared with a group of control infants without bronchopulmonary dysplasia. Sudden death can lead to malpractice allegation. Histopathological examination has undoubtedly a very important place in clarifying cause of death in BPD.

Key Words: Infant; bronchopulmonary dysplasia; premature birth

Bronkopulmoner displazi (BPD), uzun süre yüksek oksijen konsantrasyonu ve yüksek basınçlı mekanik ventilasyon uygulanan yenidoğanlarda görülen kronik bir akciğer hastalığıdır.¹ Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören infantlarda izlenen bu hastalık yüksek mortalite hızına sahiptir. Tedavi görmekte iken kaybedilen bebeğin ailesinin sağlık personelinin mahkemeye vermesi sonucunda bu olgular adli nitelik kazanabilmekte ve adli otopsi istenebilmektedir. İlk kez

1967 yılında Northway tarafından tarif edilmesinden bu yana hastalığın tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve morfolojisi hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Northway BPD'yi klinik, patolojik ve radyolojik bulguların tümünü birlikte değerlendirerek tanımlarken, 1970'lerin sonu 1980'lerin başlarında, patolojik bulgular dışarıda bırakılıp klinik ve radyolojik bulgular göz önüne alınarak yeni tanımlamalar yapılmıştır. Bazı yazarlar BPD'yi "28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişiklikler olması" olarak tanımlarken bazıları "postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijene ihtiyaç duyulması" şeklinde tanımlamışlardır.¹⁻⁷ Northway ve ark. 1990 yılında yayınladıkları bir makalede, en az 1 hafta mekanik ventilasyon uygulanmış prematür infantın 1 aylık olduğunda halen oksijen desteğine ihtiyacı varsa ve akciğer

Geliş Tarihi/Received: 18.12.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.03.2007

B.03.1.ATK.0.01.00.08/538 sayılı no'lu yazı ile Adli Tıp Kurumu'ndan izin alınmıştır.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Elif Ülker AKYILDIZ
Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu,
İSTANBUL
ulker33@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

grafisinde radyolusen alanlar mevcutsa bu olguya BPD tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁸ Nihayet, 2000 yılının Haziran ayında, National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD)/National Heart, Lung and Blood Institute tarafından BPD tanımını belirlemek amacıyla düzenlenen bir toplantıda şu sonuçlar ortaya çıkmıştır:

a) BPD terimi "yenidoğanın kronik akciğer hastalığı" anlamında kullanılmalıdır.

b) BPD tanısı konulabilmesi için postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi, oksijen bağımlılığının toplam 28 günden fazla sürmesi gerekmektedir.⁹

Uzun yıllardır tanımı dahil bir çok yönden tartışılan bu hastalığın ilk tarif edildiği dönemde, infantların ortalama ağırlığı 1900 gr ve yaşları ortalama 32. gestasyonel hafta iken günümüzde antenatal steroid tedavisi, postnatal surfaktan tedavisi, daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin gelişmesi gibi nedenlerle artık 30. gestasyonel haftayı aşmış infantlarda klasik BPD nadiren görülmektedir.¹⁰ Bununla birlikte tıptaki gelişmelere paralel olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılabilmekte, bu infantlarda "yeni BPD" adı verilen ve klasik BPD'den farklı klinik ve patolojik özelliklere sahip bir BPD formu izlenmektedir. Klinik seyri daha hafif olan bu formun ortaya çıkışı BPD tanımını daha da karmaşık hale getirmiştir. Yeni BPD, yüksek basınçlı ve yüksek konsantrasyonda oksijen ile mekanik ventilasyon uygulanmayan infantlarda da ortaya çıkabilmektedir.¹⁰⁻¹²

BPD gelişen infantlarda hipoksi, hiperkapni, takipne, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kilo almada azalma, apne, kalp yetmezliği bulguları (hepatomegali, ödem) izlenmekte, hastalık kronikleştikçe pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Bu hastalarda akciğer enfeksiyonları, gastroözofageal reflü sık görülmektedir.¹³ Hastalarda inflamasyon nedeni ile artan hava yolu direnci, bronşiyal hiperreaktivite ve sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ağır pulmoner morbiditeye yol açmaktadır.^{13,14}

Sıklık

BPD'nin tanımı ilk tariflendiği günden bu yana sürekli değiştiğinden literatürde BPD sıklığı ile

ilgili oldukça farklı rakamlar verilmektedir.¹⁵ BPD "36. postkonsepsiyonel haftada oksijen desteğine ihtiyaç duymak" şeklinde tanımlandığında şu sıklıkta görülmektedir:¹⁶

501-750 gr ağırlıktaki infantlarda %52

751-1000 gr ağırlıktaki infantlarda %34

1001-1250 gr ağırlıktaki infantlarda %15

1251-1500 gr ağırlıktaki infantlarda %7

Smith ve ark., 28 günden fazla oksijen desteğine ihtiyaç duyan infantları BPD olarak tanımladıkları çalışmalarında, yoğun bakım ünitelerinde solunum yetmezliği nedeni ile ventile edilen tüm yeni doğanlar içinde BPD oranını %8.2 bulunmuş, respiratuar distres sendromu (RDS) ile izlenenler arasında bu oranın %41'e çıktığını saptamışlardır.¹⁷

Etyoloji ve Patogenez

Oksijenin toksik etkisi, immatürite, bronşial drenajın yetersizliği, mekanik ventilasyonun neden olduğu travma gibi faktörler akciğerde akut hasara neden olmakta ve bunun sonucunda akciğerde yapısal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir.¹⁸ Önceleri hyalen membran hastalığı (HMH) izlenen infantta mekanik ventilasyon ve yüksek konsantrasyonlu oksijen solunması ile meydana geldiği ileri sürülen BPD'nin yüksek konsantrasyonlu olmayan oksijen vermekle de meydana gelebileceği gösterilmiştir.^{19,20} BPD gelişimi açısından risk faktörlerini araştıran çalışmalarda öncelikle prematürite/immatürite, mekanik ventilasyon, oksijen toksitesi üzerinde durulmakla birlikte prenatal enfeksiyon, şiddetli RDS, patent duktus arteriozus (PDA), akciğer ödemi, erkek cinsiyet ve genetik gibi başka risk faktörleri de mevcuttur.²¹

Prematürite/immatürite: Prematür doğumlar ve bunu takip eden olaylar (oksijen verilmesi, mekanik ventilasyon, enfeksiyonlar) akciğer gelişimi bozar, alveolar ve vasküler gelişim arasındaki denge bozulur.²² BPD gelişiminin doğum haftası ve ağırlığı ile neden ilişkili olduğunu anlamak için akciğerin prenatal gelişim evrelerini bilmek yararlı olacaktır (Tablo 1).^{13,23} Akciğer doğum öncesinde 5 gelişim evresi geçirir ve doğum sonrasında da

Tablo 1. Akciğer gelişim evreleri.^{13,23}

Embriyonik dönem: Gestasyonun 3-7. haftalarını içerir, büyük hava yolları gelişir.

Psödoglanduler dönem: Gestasyonun 5-16. haftalarını içerir, bronşial ağaç ve asiner tübüller gelişir.

Kanaliküler dönem: Gestasyonun 16-28. haftalarını içerir, hava ile kan arasındaki mezankim doku ve kan damarları gelişir, bronşiol ve alveol epitelinde farklılaşma tamamlanır, surfaktan fosfolipidleri depolanmaya başlar.

Sakküler dönem: 28-36. gestasyonel haftaları içerir, alveol keseleri gelişir, interstisyel doku kalınlığı azalır, sekretuar formda sürfaktan meydana gelir.

Alveolar dönem: 36. gestasyonel haftasından itibaren başlar 3-8 yaşa kadar devam eder. İnce sekonder alveolar septa gelişiminin olduğu, alveol sayısının giderek arttığı dönemdir.

gelişimine devam eder. Prematür doğum nedeni ile zamanından önce gaz alışverişinin başlaması, normal alveolar ve distal vasküler gelişmeyi kesintiye uğratar. Sakküler evre başlamadan doğan infantlarda akciğerlerde hipoplazi benzeri görünüm mevcuttur, sakküler evrede doğan bebeklerde ise alveol sayısı az ve alveol yapıları basit olmakla birlikte izlenen patoloji daha hafif olacaktır.²²

Yip ve ark. 110 düşük doğum ağırlıklı infantı inceledikleri serilerinde 501-750 gr ağırlığındaki olguların tümünde BPD gelişirken 1250 gr'dan fazla ağırlıktaki bebeklerde bu oranın %6.25'e düştüğünü, 30. gestasyonel haftayı geçmiş bebeklerin hiçbirinde BPD gelişmediğini saptamışlardır.²⁴

Mekanik ventilasyon (Barotravma): BPD oluşumunda en önemli faktörlerden biri olan barotravma, akciğerin basıya karşı cevabıdır. Mekanizma tam bilinmemekle birlikte barotravma akciğerde aşırı gerilmeye ve endotel hasarına neden olmaktadır. Surfaktan yetersizliğinde ve daha önceden inflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde bu zarar daha da belirgindir.^{22,25}

Hiperoksi: Yüksek konsantrasyonlu oksijen biyokimyasal yolla akciğere toksik etki yapmaktadır.²⁵ Oksijen hücre içinde oksidatif metabolizma ile serbest radikallere dönüşür ve hücre membranına zarar verir. Ayrıca yüksek konsantrasyonda oksijen polimorf nüveli lökositlerin

migrasyonuna ve proteolitik enzimlerin salınımına neden olarak akciğer dokusunda inflamasyona neden olur.^{13,26} Deneysel hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan incelemelerde, prematür doğumlarda toksik oksijen metabolitlerini durduran enzimatik sistemlerin henüz gelişmediği, bu nedenle infantın oksijen hasarına karşı daha hassas olduğu saptanmıştır.^{26,27} Bu yüzden verilen oksijen yüksek konsantrasyonda olmasa da prematür akciğerde zedelenmeye neden olabilmektedir.

Prenatal enflamasyon/ enfeksiyonlar: Prematür infantlarda kanda dolaşan nötrofiller RDS ve BPD gelişim riskini artırır.²⁸ İntrauterin enfeksiyonlar özellikle koryoamniyonit, fetal akciğeri oksijen ve basıncın meydana getirdiği travmaya karşı daha hassas hale getirmektedir.^{23,28}

RDS şiddeti: Surfaktan eksikliğinde alveoller kollabe olmakta, yüzey gerilimi artmakta, alveollerini doldurmak için daha fazla basınca ihtiyaç duyulmaktadır.¹³

Erkek cinsiyet: 3. trimesterde erkek fetusların olgunlaşması kız fetuslara göre 1 hafta geriden gelmektedir. Bu durumun androjenik hormonların etkisi sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Erkek infantlarda bu nedenle RDS daha sık görülmektedir.¹³

PDA ve ödem: PDA'lı infantların uzun süren ventilasyon ihtiyaçları nedeni ile BPD geliştirdikleri ileri sürülmektedir.¹⁷ PDA, akciğerden geçen kan akımının artmasına ve akciğer ödemeine neden olmaktadır. Oluşan sekonder akciğer ödemi, hava yolu direncinin artmasına, akciğerlerde artmış nötrofil birikimine neden olmakta, sonuçta ventilasyon süresinin, dolayısı ile havayollarının oksijene ve basınca maruz kalma süresinin uzamasına yol açmaktadır.²⁹

Genetik: Ailesinde astım hikayesi olan infantlarda BPD gelişimine yatkınlık olduğu bildirilmekte, akciğer hasarına karşı toleransta genetik bir azalmanın söz konusu olabileceği ileri sürülmektedir.¹⁹

Morfolojik Bulgular

Northway'in BPD'yi tarif etmesini takip eden yıllarda, hastalığın morfolojik özellikleri ile ilgili

çok sayıda çalışma yapılmış, hastalığı farklı dönemlerde inceleyen değişik sınıflandırmalar ileri sürülmüştür. BPD'yi kabaca 3 dönemde özetlemek mümkündür:

1- Zedeleyici etkiye karşı bronş, bronşiol ve alveol epitelinde nekroz, rejeneratif hiperplazi, buna eşlik eden metaplazi

2- Havayollarında ve alveollerde süre giden interstisyel ödem ve bunu takiben granülasyon dokusu oluşumu

3- İlerleyen fibrozis ve hava-kan bariyerinin giderek kalınlaşması

Diffuz alveolar hasar ve bronşiollerde nekroz hastalığın erken dönemlerinde görülürken interstisyel fibrosis geç dönemin bulgusudur.¹⁹

Akut dönemde izlenen nekrotizan bronşiolit, yeterli ventilasyona engel olarak suretiyle asini yapısını mekanik ventilasyonun ve yüksek yoğunlukdaki oksijenin travmatik etkisinden korur. İyileşme döneminde alveolar septal fibrosis, kardiak hipertrofi gelişir. Bu hastalarda sonuçta hem asini kaybı olmakta hem de gelişmenin durması nedeniyle asini sayısı azalmaktadır.³⁰⁻³²

Stocker ve Dehner³¹ morfolojik değişikliklere göre BPD'yi 3 dönemde incelemiştir:

- 1- Akut dönem
- 2- Reperatif dönem (*healing*)
- 3- İyileşmiş dönem (*healed, longstanding*)

Akut Dönem

Bu dönemde akciğerin ağırlığı artar, kıvamı sertleşir. Makroskopik incelemede plevrada atalektazinin neden olduğu çökük alanlar izlenir. Bu dönemde izlenen mikroskopik bulgular:

Trakea ve bronşlarda:

- Silya kaybı
- Displastik epitelyal hücreler (sitolojik atipi gösteren rejener bronş epiteli)
- Ödem
- Akut veya kronik inflamasyon
- Submukozada glanduler hipertrofi
- Trakeada sıklıkla entübasyon sonrasında gelişen ülserasyon

Bronşiolerde ve alveolar duktuslarda:

- Akut ve kronik inflamasyon ile birlikte skuamöz metaplazi
- Hyalen membranın fibroblastik organizasyonu
- Alveol, bronş ve bronşiolerde epitelde rejeneratif hiperplazi (bronşiol epitelinde sitolojik atipi gösteren epitel rejenerasyonu diğer bir deyişle displazi izlenebilir).
- Bazı bronşiolerde nekrotizan obstrüktif bronşiolit
- Distal hava yollarını döşeyen küboidal Tip II pnömositler veya atipik elonge hücreler (Tip I pnömosite dönen Tip II pnömositler)

İyi ventile edilen alveolleri küboidal şekilli hiperplastik tip II pnömositler döşer, bu epitel hücreleri bazal membrandan ayrı dururlar ve bu görünüm oksijen toksitesinin bir özelliğidir. İnterstisyel bağ dokusu içine hava akabilir ve bu intersisyel amfizeme neden olur.^{26,33}

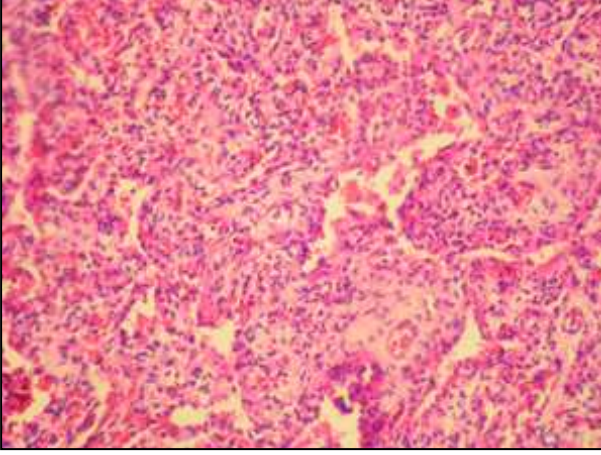
Reperatif Dönem

Makroskopik incelemede fazla havalanmış alanlar ile atalektazi veya fibrosis sonucu gelişen retraksiyon alanları yan yana olduğundan akciğer yüzeyi ince nodüler (kaldırımtaşı) görünümündedir. Bu dönemde mikroskopik incelemede görülebilen başlıca değişiklikler:

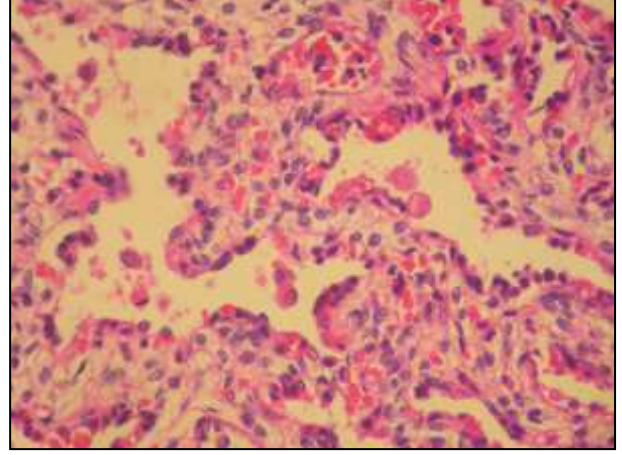
- Trakeada varolan skuamöz metaplazinin duktuslara ve submukozal glandlara doğru ilerlemesi
- Bronşiol lümeninde ve çevresinde fibrozis
- Bazı bronşiolerde matür (keratinizasyon gösteren) skuamöz metaplazi,
- Alveoler dokuda yama tarzında interstisyel fibrosis, inflamasyon (Resim 1).
- Alveollerde küboidal metaplazi (Resim 2).
- Pulmoner arterlerde müküler hiperplazi.²⁶

Kronik Dönem

Plevral yüzey, yamalar tarzında yerleşen fibrotik havasız alanlar ve amfizematöz alanlar



Resim 1. Alveoler dokuda yama tarzında interstisyel fibrosis, inflamasyon (HEEx100) (Adli Tıp Kurumu'nda yapılan bir otopsiye ait mikroskopik resim).



Resim 2. Alveollerde kuboidal metaplazi (HEEx200) (Adli Tıp Kurumu'nda yapılan bir otopsiye ait mikroskopik resim).

nedeni ile kaba nodüller hale gelir.³⁴ Mikroskopik incelemede izlenebilen bulgular:

- Normal görünümde bronşlar, bazı bronşlarda fokal rezidüel skuamöz metaplazi alanları
- Bronşiollerde submukozal fibrosis ve müköler hiperplazi (obliterasyon gelişimi)
- Alveollerin bazılarında normal yapı, bazılarında fibrosis ile obliterasyon (önceki dönemde o bölgede meydana gelen değişikliklere bağlı olarak)
- Kapiller damarlarda proliferasyon
- Küçük arterlerde intimal kalınlaşma, medial hiperplazi (pulmoner hipertansiyonun morfolojik bulguları)
- 1 yıldan fazla yaşayan bebeklerde sağ ventrikül hipertrofisi.^{19,26,34}

Fazla havalanmış alanların oluş nedeni tam olarak bilinmemektedir, bu alanların küçük hava yollarının kaybı sonucu havanın hapsolmesi nedeni ile ya da destrüktif amfizem gelişiminin sonucunda oluştuğu ileri sürülmektedir.³⁵

Yüksek konsantrasyonda ve uzun süreli oksijen tedavisi alveolar hücre hiperplazisi, nekrotizan bronşiolit ve sonunda alveolar septal fibrosise neden olurken düşük seviyede (%25-35) oksijen ile tedavi epitelyal hücrelerde bu derecede belirgin hasar yapmaz ancak çok düşük doğum ağırlıklı

infantlarda akciğer gelişimini önler, yeni duktus ve alveoller gelişemez. Bu nedenle yeni tekniklerle yaşatılan çok düşük doğum ağırlıklı infantlarda izlenen yeni form BPD'de daha az epitelyal hasar ve daha az interstisyel fibrosis izlenirken en dikkat çekici bulgu alveol sayısının azlığı ve alveol yapısının basitleşmesidir.^{20,36,37}

Prognoz

BPD'de görülebilecek komplikasyonlar; viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, entübasyona bağlı trakeada skar ve stenoz gelişimi, nekrotizan trakeobronşit, apne nöbetleri, siyanoz, aspirasyon ve gastroözefageal reflü gibi beslenme problemleri, intravenöz hiperalimentasyona bağlı yağ embolisi, ani beklenmeyen ölüm, gelişme geriliği, pulmoner hipertansiyon, myokardial hipertrofi, ergenlik ve genç erişkinlikte solunum problemleri, astım gelişimidir.^{13,14,29,38-43}

Surfaktan kullanımına rağmen BPD %30-40 oranında ölümle sonuçlanmaktadır. Ölüm nedeni sıklıkla hastalığa eşlik eden kor pulmonale, enfeksiyon ve apnedir.³⁸ Mayes ve ark. yenidoğan servisinde yatan BPD tanısı almış 22 hastayı inceledikleri çalışmalarında hastaneye yatış sonrası ilk yılda meydana gelen ölüm oranını %36 olarak saptamışlardır.²⁹

BPDli hastaların takip edildiklerinde %40-86 oranında viral enfeksiyon nedeni ile tekrar hastaneye yatırıldıkları, gelişme geriliği, akciğer fonksi-

yon bozuklukları ve retinopati gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür. Taburcu edilen hastalarda ölüm oranı %11-20 olup hastalar pnömoni, gastroenterit gibi tedavi edilebilir hastalıklar nedeni ile kaybedilmektedir.¹⁷

Yaşayan bebeklerde belirgin pulmoner sekeller izlenebilmektedir. Bu hastalar genç erişkin olduklarında solunum fonksiyonlarında bozulma, respiratuar rezervde azalma görülür. Northway ve arkadaşları bebekliklerinde BPD tanısı almış 26 adolesan ve genç erişkini inceledikleri çalışmalarında bu hastaların %25'inde halen akciğer fonksiyon bozuklukları olduğunu, normal popülasyona göre daha sık pnömoni atakları geçirdiklerini göstermişlerdir.⁸

Sonuç

BPD, mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen veya uzun süreli oksijen desteğine ihtiyaç duyan infantlarda izlenen bir kronik akciğer hastalığı şeklindedir.³⁶

Tıpta sağlanan gelişmeler düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama oranlarını arttırmıştır ancak bu bebeklerde uzun dönemde morbidite sıklığı ve en önemli komplikasyon BPD'dir. Egzojen surfaktan tedavisi, prenatal steroid tedavisi BPD nedeni ile meydana gelen ölümleri azalttığından artık mikroskopik inceleme bulgularının bir kısmı otopsi değil biyopsi kaynaklıdır. Ancak bu biyopsi sonuçları incelenirken çok hasta olan bebeklerin öldüğünü, yaşayan bebeklerin akciğer biyopsi sonuçlarının hastalığın tüm bulgularını yansıtmayabileceğini akıldan çıkarmamak gerekir.²³ Bu nedenle otopside alınan akciğer doku örneklerinin patolojik incelemesi hastalığın temel özelliklerini anlamada önemli bir bilgi kaynağıdır.

Düşük doğum ağırlıklı BPD'li bebeklerde ani beklenmedik ölüm riski, düşük doğum ağırlıklı ancak BPD tanısı almamış bebeklere göre 7 kat fazladır.⁴³ Bu infantlar hem yoğun bakım ünitesinde tedavi sırasında hem de taburcu edildikten sonra yüksek mortalite ve morbidite riski altındadır.⁴⁴ Ani beklenmedik ölüme yol açması durumunda BPD olguları, ailenin tıbbi uygulama hatası suçlanması ile adli nitelik kazanabilmektedir. Otopsi sırasında yapılacak yeterli doku örnekleme ve

ayrıntılı histopatolojik inceleme, doğru karara varmada en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır.

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;276:357-68.
2. Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-5.
3. Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: Selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990;86:728-36.
4. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999;104:1345-50.
5. Palta M, Sadek M, Barnet JH, et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. *Newborn Lung Project. J Pediatr* 1998;132:57-63.
6. Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002;140:555-60.
7. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004;144:799-803.
8. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1793-9.
9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
10. Sahni R, Ammari A, Suri MS, et al. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol* 2005;25:41-6.
11. 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;126:605-10.
12. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: Changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71.
13. Günlemez A. Surfaktan protein-B gen polimorfizminin respiratuar distres sendromu ve kronik akciğer hastalığı gelişimindeki rolü. *Yan dal tezi*, 2003.
14. Eber E, Zach MS. Long term sequelae of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy). *Thorax* 2001;56:317-23.
15. Pezzani FM, Montali S, Lazzerini M, Bini F. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr Med Chir* 1982;4:497-500.

16. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107(1).
17. Smith J, Kling S, Gie RP, et al. Bronchopulmonary dysplasia in infants with respiratory distress syndrome in a developing country: A prospective single centre-based study. *Eur J Pediatr* 1996;155:672-7.
18. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976;82:241-64.
19. Aksin F. Respiratory tract disorders in the fetus and neonate. In: Wigglesworth JS, Singer DB, eds. *Textbook of Fetal and Perinatal pathology*. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1991. p.666-71.
20. Maitra A, Kumar V. Diseases of infancy and childhood. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, eds. *Pathologic Basis Of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.137.
21. Chang LY, Subramaniam M, Yoder BA, et al. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:57-64.
22. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
23. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
24. Yip YY, Tan KL. Bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *J Paediatr Child Health* 1991;27:34-8.
25. Toti P, Buonocore G, Tanganelli P, et al. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: An immunohistochemical study. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:22-8.
26. Reyes-Mugica M, Gonzales-Crussi F. Pulmonary Disease in the pediatric age group. In: Saldana M, ed. *Pathology of Pulmonary Disease*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p.95-7.
27. Frank L, Sosenko IR. Failure of premature rabbits to increase antioxidant enzymes during hyperoxic exposure: increased susceptibility to pulmonary oxygen toxicity compared with term rabbits. *Pediatr Res* 1991;29:292-6.
28. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:466-72.
29. Mayes L, Perkett E, Stahlman MT. Severe bronchopulmonary dysplasia: A retrospective review. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:225-9.
30. Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: the pulmonary pathologic sequel of necrotizing bronchiolitis and pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 1976;7:643-66.
31. Stocker JT. Pathologic features of long-standing "healed" bronchopulmonary dysplasia: A study of 28 3- to 40-month-old infants. *Hum Pathol* 1986;17:943-61.
32. Margraf LR, Tomashefski JF Jr, Bruce MC, Dahms BB. Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:391-400.
33. Stocker JT, Dehner LP. Acquired neonatal and pediatric diseases. In: Dail DH, Hammar SP, eds. *Pulmonary Pathology*. New York: Springer-Verlag; 1988. p.73.
34. Corrin B. *Pathology of the Lungs*. London: Churchill Livingstone; 2000. p.40-1.
35. Sobonya RE, Logvinoff MM, Taussig LM, Theriault A. Morphometric analysis of the lung in prolonged bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1982;16:969-72.
36. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* 2004;31:613-28.
37. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:179-84.
38. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: Avery GB, Fletcher AM, MacDonald MG, eds. *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 509-31.
39. Boros SJ, Mammel MC, Lewallen PK, Coleman JM, Gordon MJ, Ophoven J. Necrotizing tracheobronchitis: a complication of high-frequency ventilation. *J Pediatr* 1986; 109:95-100.
40. Overstreet DW, Jackson JC, van Belle G, Truog WE. Estimation of mortality risk in chronically ventilated infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1991;88:1153-60.
41. Alpert BE, Allen JL, Schidlow DV. Bronchopulmonary dysplasia. In: Hilman BC, ed. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1993. p.440-57.
42. Stocker JT. The respiratory tract. In: Socker JT, Ehner LP, eds. *Pediatric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p.474-80.
43. Werthammer J, Brown ER, Neff RK, Taeusch HW Jr. Sudden infant death syndrome in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1982;69:301-4.
44. Abman SH, Burchell MF, Schaffer MS, Rosenberg AA. Late sudden unexpected deaths in hospitalized infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1989;143: 815-9.