

Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler

S. Ümit Sarıcı

Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Pediatri Doçenti

SUMMARY: Sarıcı SÜ. (Department of Pediatrics, Gülhane Military Medical Academy, Ankara, Turkey). Bronchopulmonary dysplasia: new insights about the definition, pathogenesis, epidemiology and pathology. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 60-70.

Epidemiology, presentation, clinical course, and radiological and pathological findings of bronchopulmonary dysplasia (BPD) have recently changed with the effects of technological progression in the field of neonatology, and this change has also affected the nomenclature and definition of BPD. In this article new insights about the changing definition, pathogenesis, epidemiology and pathology of BPD have been reviewed. There are several risk factors for BPD, of which some are preventable. Immaturity, baro/volutrauma, oxidative stress, infection/inflammation and proteolytic tissue injury mechanisms that might have intrauterine onset and some antenatal factors are considered highly responsible and are under intense investigation. Seemingly healthy premature newborns who do not have respiratory distress syndrome (RDS) at birth may develop oxygen dependency and chronic lung disease in days in contrast to “old BPD”, which has a classical course following RDS. This “new BPD” has mild histopathological findings, including mild vascular lesions, alveolar simplification and arrest in lung development when compared with and in contrast to “old BPD”, which has fibrosis with severe parenchymal injury, and severe epithelial, smooth muscle, cellular and vascular hypertensive lesions.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease, newborn, new BPD, old BPD, prematurity.

ÖZET: Neonatolojideki modern ve güncel uygulamaların etkisiyle bronkopulmoner displazinin (BPD) epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, kliniği, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiş ve bu değişim BPD'nin isimlendirme ve tanımlamasına da yansımıştır. Bu yazıda BPD'nin değişen tanımlaması, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisi hakkındaki son görüşler gözden geçirilmiştir. BPD'e neden olan birden çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin bir kısmı önlenabilir olmakla beraber immatürite, baro/volotrauma, oksidan stres, intrauterin başlangıcı da olabilen enfeksiyon/enflamasyon ve proteolitik zedelenme mekanizmaları ve bazı antenatal faktörler yoğun olarak sorumlu tutulmakta; araştırmalar bu konulara yoğunlaşmış bulunmaktadır. Respiratuvar distres sendromu'nun (RDS) sonra ortaya çıkan klasik gidişli BPD'den farklı olarak başlangıçta RDS'si olmayan, sağlıklı görünen prematüre bebeklerde günler içerisinde oksijen bağımlılığı ve akciğer hastalığı gelişebilmekte, bu “Yeni BPD” tablosunda “Eski BPD”deki ağır parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal, düz kas ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlardan farklı olarak hafif vasküler lezyonlar, alveolar yapıda basitleşme ve akciğer gelişiminde duraklama ile karakterli daha hafif histopatolojik bulgular görülmektedir.

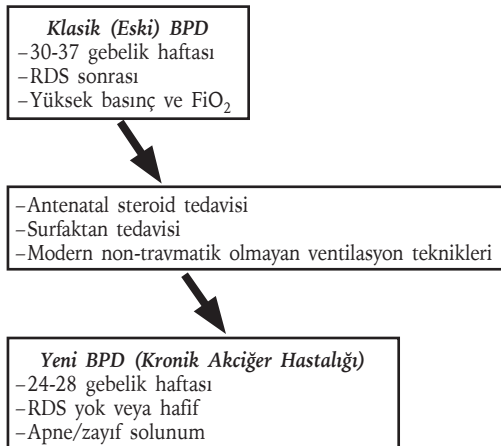
Anahtar kelimeler: bronkopulmoner displazi, eski BPD, yeni BPD, kronik akciğer hastalığı, prematürite, yenidoğan.

Bronkopulmoner displazi (BPD), esasen prematüre bebeklerin bir problemi olmakla beraber tanım olarak zamanında doğan

bebeklerde, büyük çocuklarda, hatta erişkinlerde akciğerlerin kronik hastalıklarını ifade etmek için kullanılabilir. Neonatolojideki tam

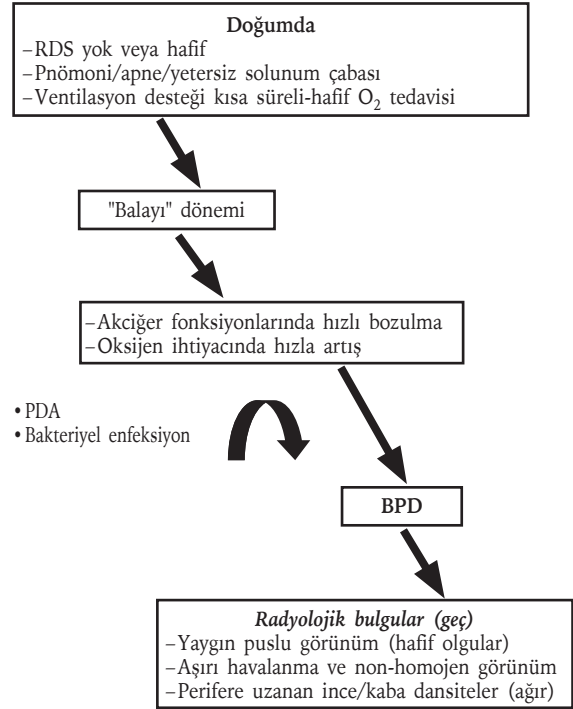
karşılığı yenidoğan bir bebekte akciğerlerden kaynaklanan nedenlerle oksijen bağımlılığı ve/veya yardımcı ventilasyon ihtiyacının devam etmesidir.

İlk olarak Northway ve arkadaşları¹ tarafından yapılan BPD (Klasik BPD) tanımlamasında 30-37 gebelik haftasında doğmuş bebeklerin respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile ventile edildikleri, bu seyri takiben BPD geliştiği dikkat çekmektedir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları ile surfaktanın kullanıma girmesi ve modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli ve çehresi değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek ve ancak düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülür hale gelmiştir (Şekil 1). Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen bu tablo "yeni BPD" veya "kronik akciğer hastalığı" olarak isimlendirilmiştir^{2,3}. Başlangıcı sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle



Şekil 1. Bronkopulmoner displazinin ortaya çıkış bulgularındaki değişiklikler.

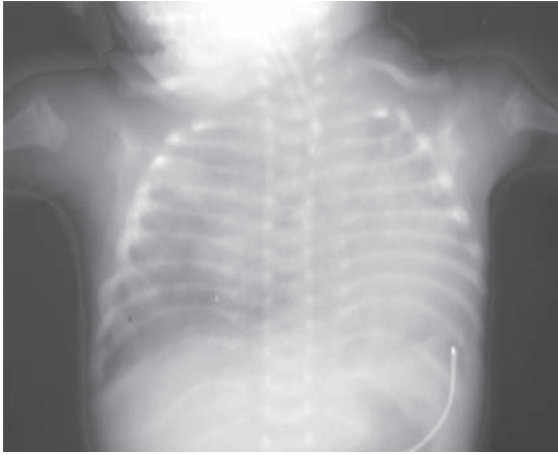
sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya patent duktus arteriyozus (PDA) eşlik eder ve böylece BPD tablosu oturur⁴ (Şekil 2). Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm (Şekil 3), ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve non homojen görünüm (Şekil 4) saptanır.



Şekil 2. Yeni bronkopulmoner displazinin ortaya çıkışı.



Şekil 3. Hafif bronkopulmoner displazi (yaygın puslu görünüm).



Şekil 4. Ağır bronkopulmoner displazi (Aşırı havalanma ve non-homojen görünüm).

Sıklık

Sıklık tanıma göre çok değişkenlik gösterdiğinden, BPD sıklığının tanımlanması güçtür. Oksijen bağımlılığının postnatal 28. günde mi, postkonsepsiyonel 36. haftada mı devam ediyor olduğu, ilk 28 gün veya postkonsepsiyonel 36. haftaya kadar her gün mü yoksa zaman zaman mı devam etmekte olduğu BPD sıklığında belirleyicidir. Ayrıca sıklık, BPD'nin tüm yenidoğan bebeklerde mi, yaşayanlarda mı yoksa sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda mı hesaplandığına göre de değişiklik gösterir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi

Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında doğum ağırlığı 500 ile 1500 gr arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3 ile %43 arasında bulunmuştur⁵.

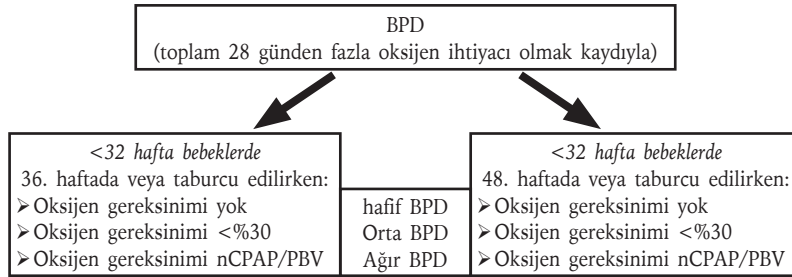
Tanımlama

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından bir "workshop" ortamında geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır⁶. Buna göre kronik akciğer hastalığı terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada "BPD" teriminin tercih edilmesi gerektiği ve tanımlamada mutlaka hafif/orta/ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir. BPD'nin ortaya çıkış yaşı da etkili olduğu için 32. gebelik haftasının altındaki ve üzerindeki bebeklerin ayrı ayrı ele alınması gerektiği, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi yanında toplam olarak 28 günden fazla oksijen bağımlılığının bulunması gerektiği vurgulanmıştır (Tablo I).

Risk faktörleri

BPD gelişimi için birden fazla risk faktörü vardır ve bunlar tek başına veya birden fazlası aynı anda etkili olabilir (Tablo II).

Tablo I. Bronkopulmoner displazi (BPD) tanım ve sınıflandırması



nCPAP nazal CPAP, PBV pozitif basınçlı ventilasyon.

Tablo II. Bronkopulmoner displazi (BPD) için risk faktörleri

-Prematürite/immatürite	-Hava yolu reaktivitesine yatkınlık
-Mekanik ventilasyon (baro/volotravma)	-Nutrisyonel problemler
-Hiperoksi/oksidan stres	-Erken sürrenal yetmezlik
-Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon-proteolitik zedelenme	-Gebelik haftası ve doğum ağırlığı
-Antenatal faktörler	-RDS'nin şiddeti
-Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi)	-Erkek cinsiyet
-Genetik etkiler	

Prematürite/immaturite: Embriyonal dönemde ön bağırsak (“foregut”) endodermal hücrelerinden akciğer tomurcuklarının oluşması esasen “transcription factor/hepatocyte nuclear factor-3 β ” kontrolündedir. Bu dönemde “vascular endothelial growth factor” (VEGF) vasküler yapılanmayı stimüle ederken “transforming growth factor- β ” (TGF- β) akciğer morfogenezinde inhibitör etkiye sahiptir^{7,8}. Prenatal akciğer gelişimi beş dönemde gerçekleşir ve postnatal dönemde de devam eden bir süreçtir (Tablo III). Kanaliküler dönem kritik bir dönemdir, bu dönem (26-28 hafta) ve öncesinde oluşan hipoksi, doğum ve postnatal hipoksi akciğer morfogenezisini ciddi ölçüde bozar, akciğerlerin gelişimi hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşir; alveolar septasyon tamamlanmadığı ve alveolar progenitörler tersiyer (silendirik) sakküllere bölünemediği için (Tablo III) alveolar sayı azalır ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkar. Sakküler dönem ve sonrasında (>26-28 hafta) oluşan pulmoner hipoksi, akciğer zedelenmesi ve rejenerasyonunda ise asiner/alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşur.

oluşan aşırı gerilme (“overdistention”), endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, bu da nötrofillerin pulmoner dolaşımda tutulmasına ve enflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açar. Öte yandan endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanır^{6,9,10}.

Hiperoksi/oksidan stres: Prematüre bebeklerde diğer yaş gruplarından farklı ve dezavantajlı olarak hem yüksek konsantrasyonda oksijenle karşılaşma sonucunda reaktif oksijen/reaktif nitrojen ürünleri üretimi dahil olmak üzere oksidan streste artış vardır (Şekil 5). Belki de daha önemli olarak oksidan stres ürünlerinin uzaklaştırılmasından sorumlu (antioksidan savunma) mekanizmalarda yetersizlik vardır. Ayrıca enfeksiyon ve enflamasyon, proenflamatuvar sitokinlerde artışa, bu sitokinler de reaktif oksijen ürünlerinde artışa neden olur. Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklerde göre bile daha fazla serbest demir bulunur^{6,11,12}. Oksidan streste artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile

Tablo III. Akciğerlerin fetal ve embriyonal gelişim evreleri

Embriyonal evre (0 ile 7 hafta)

–Hava yolları bronkopulmoner segmentlere kadar uzanır

Psödoglandüler evre (7 ile 16 hafta)

–Asinuslara kadar 16-25 jenerasyon ikili hava yolları bölünmüş olur
–Respiratuvar epitel ve kıkırdak farklılaşır
–Preasiner vasküler yapının damarsal gelişimi tamamlanır

Kanaliküler evre (16 ile 26-28 hafta)

–Uç epitel hücreleri kübik yapı alır (bronş epitelinden farklı)
–Tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması başlar
–20. haftada distal pulmoner sirkülasyon gelişir
–İnterstisyel doku azalır (geleceğin alveolar üniteleri incelir)

Sakküler evre (26-28 ile 32-36 hafta)

–Sakküler duvarların interstisyel boşlukları belirgin azalır
–Sekonder krestler (alveollerin progenitörleri) silendirik sakküllere bölünür
–Bu krestler iki katlı kapiller tabaka içerir

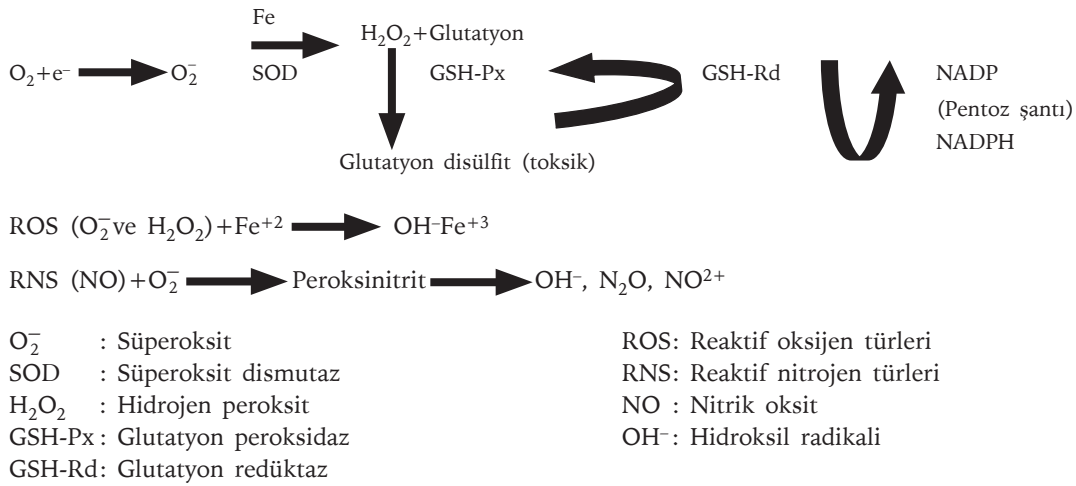
Alveolar evre (32-36 hafta ile postnatal 2 yaş)

–Asiner yapı kompleksleşir, kapillerler ile birleşerek alveolleri oluşturur

Mekanik ventilasyon (baro/volotravma): Çok yüksek inspirasyon basıncı, çok yüksek veya sıfır ve daha düşük PEEP ve yüksek tidal hacim stratejileri ile mekanik ventilasyon sonucunda septik, hatta normal yenidoğanların akciğerlerinde bile enflamatuvar reaksiyon ve zedelenme oluşur. Baro/volotravmanın olumsuz etkileri surfaktanı eksik veya daha önceden enflamasyonla zedelenmiş akciğerlerde daha belirgindir. Baro/volotravma ile akciğerlerde

plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşur. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşir. Oksidan stresin akciğerdeki patolojik etkileri matriks metaloproteinleri aracılığı ile fibrozis ve klinik sonucu BPD’dir^{12,13}.

Antioksidan savunma mekanizmaları hücre içi ve hücre dışı mekanizmalar olarak incelenebilir. Hücre dışı antioksidan savunma mekanizmaları C vitamini, ürik asit, bilirübin, ve sülfhidril



Şekil 5. Reaktif oksijen, nitrojen türlerinin, ara ve son toksik ürünlerin oluşumu ve antioksidan özellikli glutasyonun metabolizması.

gruplarından oluşur. Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde bu tip antioksidan mekanizma açısından fark yoktur¹⁴. Ancak hücre dışı antioksidan savunma mekanizmalarının önemi yaşla değişim gösterir. Doğumda ürik asit ve C vitamini toplam antioksidan kapasitenin %75'ini oluştururken, bu oran ikinci haftada %35'e düşer. Bu değişiklik doğumdan sonraki birkaç gün içinde C vitaminindeki hızlı azalmadan ve bilirubindeki artıştan kaynaklanır. Hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları fetal yaşamda önemli değişiklikler gösterir; antioksidan enzimler gebeliğin son %40'luk kısmında hızla artar. Önemli bir hücre içi antioksidan olan glutasyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok sınırlıdır. Prematüre bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre hücre içi antioksidan savunma mekanizmaları yetersizdir ve zamanında doğan bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde prematüre bebeklerde bu uyarılma mümkün değildir¹⁵.

Prematüre bebeklerdeki antioksidan yetersizliğin gösterilmesinden sonra çoğu başarısız olmakla beraber antioksidan tedavi yaklaşımları denenmiştir. Bu durumda antioksidanların dozunun uygun ayarlanması gerekir, çünkü oksijen serbest radikalleri büyüme ve gelişmede önemli ve hayati role sahiptir^{11,16}. Allopurinolün, hipoksantin/ksantin oksidaz aracılı oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme amaçlı tedavi denemeleri başarılı olamamıştır¹⁷. Karaciğerde sentezi yetersiz olan antioksidan glutasyonun serum düzeylerini artırmak ve BPD'yi önlemek için

N-asetilsistein gibi glutasyon prekürsörlerinin uygulanması, yenidoğanda BPD veya diğer oksijen serbest radikal aracılı hastalıkların sıklığında herhangi bir azalma sağlamamıştır¹⁸. Serbest demir şelatörü olan eritropoetin (demiri plazmadan uzaklaştırdığı için) %100 oksijenle karşılaşmış prematüre tavşanlarda kullanımı, plazmanın lipid peroksidasyonunu önleme yeteneğini artırmıştır¹⁹. Süperoksit radikallerinin aminosteroid infüzyonu ile ortadan kaldırılmasının lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir²⁰. A vitamininin BPD riskini azaltmadaki etkisi çok merkezli bir çalışmada, 14-15 A vitamini uygulanan yenidoğanda bir BPD olgusunun önlenebileceği şeklinde gösterilmiştir²¹. E vitamini desteği, 1500 gr'ın altında doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD'den koruyucu etki göstermemiştir²². C vitamininin BPD'den koruyucu etkisi konusunda yeterli çalışma yoktur, fakat C vitamininin prooksidan özellikleri olduğu gözardı edilmemelidir. Antioksidan enzimler olan çinko/bakır/manganez-SOD ve katalazın intratrakeal veya parenteral tedavisinin BPD'yi azaltıp azaltmadığı konusunda deneysel ve klinik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen kesin faydalı olduğu konusunda yeterli veri yoktur¹².

Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon-proteolitik zedelenme: BPD gelişiminde en önemli patofizyolojik mekanizmalardan birisi antenatal dönemde oluşan enflamasyon ve/veya enfeksiyondur. Histolojik veya klinik korioamnionit bunun en tipik örneğidir Erken postnatal sistemik veya pulmoner enfeksiyonlar da benzer şekilde etki eder²³. Özellikle

korioamnionit varlığında bol miktarda sitokin salınması ile karşılaşan kalan akciğerlerde postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon veya oksijen tedavisi de eklenirse akciğer zedelenmesi, pulmoner enflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin enhibisyonu ile karakterli BPD tablosu oluşur. Bu süreçte enflamatuvar hücreler, kemotaksis ve endotelial adezyonda artış, RDS'de plazma proteinlerinin aktivasyonu ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, pro- ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik özellikle etkilidir.

Mekanik ventilasyonun başlangıcı ile beraber RDS'li bebeklerde normalde birinci saatte izlenen periferik kandaki nötrofil azalması ve bronkoalveolar sıvıdaki nötrofil ve makrofaj artışının pulmoner ödem ve akciğer zedelenmesinin boyutu ile doğru orantılı olduğu, BPD gelişecek prematüre bebeklerde daha belirgin olduğu ve haftalarca devam ettiği gösterilmiştir²⁴. Ağır gidişli RDS'si olan ve erken dönemde eksitus olan prematüre bebeklerin postmortem çalışmalarda akciğer dokularında nötrofillerde 10 kat, CD68 ve MAC-387 pozitif makrofajlarda 15 kat artış olduğu bildirilmiştir²⁵.

RDS'dan iyileşen ve daha sonra BPD gelişen bebeklerin hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökotrien B4, tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-8, trombosit aktive edici faktör (PAF), intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranoid asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır²⁶. Bu faktörlerin içinde en önemlisi IL-8 gibi görünmektedir. IL-8 ve IL-6 artışının, BPD gelişen bebeklerde gözlenen hava yolu sekresyonlarında nötrofil birikiminin hemen öncesinde gerçekleştiği gösterilmiştir²⁷. BPD gelişimi ile yakın ilişkisi kanıtlanmış başka bir kemokin de makrofaj enflamatuvar protein 1- α (MIP 1- α)'dır. Hava yolu sekresyonlarında erken dönemde MIP 1- α artışı, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir^{25,28}. Enflamatuvar cevabın başlatılmasında nötrofillerin endotelial hücre adezyon moleküllerine bağlanması anahtar olaydır. BPD gelişen bebeklerde hava yolu sekresyonlarında L-selektin ve ICAM-1, plazmada da E-selektin ve ICAM-1 artışları belirlenmiştir^{29,30}.

RDS'de mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile beraber plazma protein sistemleri aktive olur ve koagülasyon, fibrinoliz, kompleman ve kinin-kallikrein sistemleri harekete geçer. Bunların sonucunda alveolokapiller membran etkilenir, aktive nötrofiller ve trombositler pulmoner vasküler yatağa sekestre olur; böylece inflamasyon tetiklenir^{29,31}. Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salgılanması da bozulacağı için vasküler gelişim de inhibe olur³².

Önemli proenflamatuvar sitokinler olan IL-8, TNF- α , IL-1 ve IL-6, BPD gelişen yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında yüksek oranda saptanmıştır^{29,33}. Deney hayvanlarında oksijen ve barotravma ile oluşturulan deneysel akciğer zedelenmesi öncesi IL-1 reseptör antagonistleri ile tedavi, inflamasyon ve akciğer zedelenmesinde önemli azalma sağlamıştır³⁴. Proenflamatuvar sitokinlerin artmış aktivitelerinin dengelenmemesinin, en önemli anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10'un yetersiz üretiminden kaynaklandığı ileri sürülmüştür³⁵. Pro- ve anti-enflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik kronik akciğer hastalığı patogenezinin en önemli yönlerinden birisidir³⁶.

BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu en önemli iki mekanizma, proteolitik zedelenme ve aşırı TGF- β salgılanmasıdır. Yüksek elastaz düzeyleri ve alveolokapiller membranda geçirgenlik artışı, proteolitik zedelenmeye yol açar. Normalde güçlü bir nötral proteinaz olan ve nötrofillerin azürofilik granüllerinde depolanan elastaz, hızla α 1-proteinaz inhibitörü tarafından inaktive edilir ve böylece alveolokapiller ünite korunur²⁹. Elastaz ve α 1-proteinaz inhibitörü düzeyleri arasındaki dengesizlik hava yollarında yüksek elastaz ve düşük α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonlarına yol açar³⁷, bu da akciğer zedelenmesinin bir göstergesidir³⁸. α 1-proteinaz inhibitörü ile inhibe edilemeyen elastaz serbest kalır; esas substratı olan pulmoner elastini parçalar ve alveolar septasyon belirgin derecede bozulur³⁹. Elastin yıkım ürünü olarak da idrarda "desmosine" saptanır. α 1-proteinaz inhibitörü aktivitesindeki azalmanın esasen serbest demir ve hidrojen peroksid varlığında oluşan hidroksil radikallerinden (OH \cdot) kaynaklandığı gösterilmiştir. Yani elastaz aktivitesini artıran esas olay oksidan stresdir^{13,38}.

Proteolitik zedelenmenin diğer önemli mekanizması alveolokapiller membranda geçirgenlik artışıdır. Bu özellikle BPD'nin erken evrelerinde

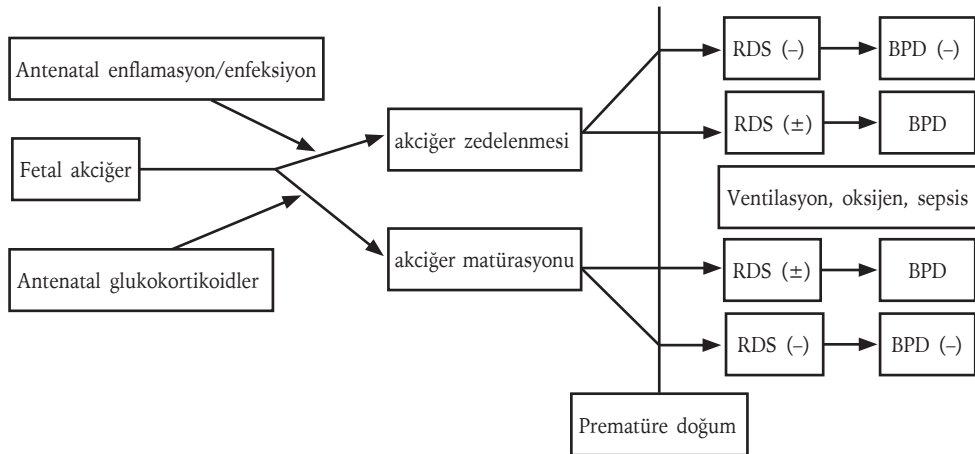
(10-14. günlerde) etkilidir ve akciğer fonksiyonlarının bozulmasından sorumludur. Bu dönemde bronkoalveolar sıvıda albümin artışı görülür²⁶. Mikrovasküler ve alveolar geçirgenliğe etki eden enflamatuar hücreler, çeşitli mediatörler (sitokinler), kemotaktik faktörler, lipid mediatörleri, oksijen radikalleri, surfaktanın serum proteinleri ile inaktivasyonu, hava yollarının enfeksiyöz kolonizasyonu ve enfeksiyonu gibi faktörlerle akciğer zedelenmesi oluşur²⁹.

Proteolitik zedelenmeye ek olarak BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nın ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozistir. TGF- β normalde enflamatuar reaksiyonu sınırlar ve doku tamirinde önemli rol oynar. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir⁴⁰.

Antenatal faktörler: Bazı prematüre bebeklerde doğumda RDS olmadığı halde neden daha sonra BPD geliştiği antenatal faktörlerle açıklanmaktadır. En önemli iki faktör antenatal glukokortikoid uygulaması ve antenatal enflamasyon/enfeksiyon varlığıdır. Günümüzde kabul gören hipotez, bu iki faktörün etkisiyle normalden erken akciğer matürasyonunun sağlandığı, böylece RDS'nin önlendiği, fakat anormal yapılı bir akciğer ortaya çıktığı için BPD geliştiği şeklindedir⁴¹ (Şekil 6).

uygulamaları ve postnatal steroid tedavileri de bu yönüyle benzer olumsuz etkiler gösterir⁴². Öte yandan Crowley⁴³, 22 yıllık metaanalizinin sonuçlarına göre antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaldığını fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma görülmediğini bildirmiştir. Bunun nedeni BPD açısından en fazla risk altında bulunan bebeklerin yaşam oranlarının artması ve böylece sıklıkta azalma olmamasıdır⁴³.

Antenatal enflamasyon ve enfeksiyon etkileri en çok klinik veya histolojik korioamnionit modellerinde çalışılmıştır. Klinik bulgu olmadan kendini sadece prematüre eylem olarak gösteren histolojik korioamnionit durumunda fetal enflamatuar cevaptan söz edilir ve kord kanında yüksek IL-6 düzeyleri saptanır⁴⁴. Enflamasyon/enfeksiyonla karşılaşan fetusta etkilenme, şiddetli enfeksiyon ve fetal ölüm ile normal fetal gelişim arasında bir spektrum gösterir⁴⁴. Şiddetli fetal enflamatuar cevap sendromunda amniotik sıvıda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunur. Öte yandan klinik veya histolojik korioamnionit ile fetal sepsis sendromu olmadan da fetusta akciğer zedelenmesi gelişebilir. Sonuçta fetal enflamasyonla karşılaşan fetusta erken akciğer matürasyonu gerçekleşir. Bu, o akciğerin histolojik olarak normal olduğunu göstermez; mekanik ventilasyon, sepsis,



Şekil 6. Antenatal faktörlerin respiratuvar distres sendromu (RDS) ve bronkopulmoner displazi (BPD)'ye etkisi

Antenatal glukokortikoid uygulaması ile erken akciğer matürasyonu ve alveolar gaz hacmi artar; fakat daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenir. Çok sayıda tekrarlayan antenatal glukokortikoid

oksijen tedavisi gibi ek faktörlerle uygun ve hazır zemin üzerinde BPD gelişir. Klinikte (tanıyamadığımız) histolojik korioamnioniti olan ve prematüre eylem ile gelip antenatal kortikosteroid uygulanan, doğumdan sonra

RDS gelişmeyip bizi görünürde sevindiren, fakat kısa süre içinde BPD gelişen bebekler, bu bilgiler ışığında, en kötü senaryoyu yaşayan “aktör/aktris” grubu olmalıdır.

Pulmoner ödem (PDA/sıvı yüklenmesi): PDA’ya bağlı olarak pulmoner sıvı yüklenmesi ve BPD gelişimi riski, özellikle PDA ile beraber bir nozokomial enfeksiyon varsa çok belirgindir^{2,4}. PDA’dan bağımsız olarak hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezis geciken RDS’li prematüre bebeklerde de BPD riski çok belirgin artmıştır⁴⁵. Sonuçta pulmoner kan akımı ve interstisiyel akciğer sıvısı artar, akciğer kompliansı azalır, hava yolu direnci artar, mekanik ventilasyon ile oksijen desteği ihtiyacı daha da artarak devam eder. BPD riskini artıran bu olaylara ek olarak artmış pulmoner kan akımı, akciğerde nötrofil birikimini ve nötrofil aktivasyonunu artırarak enflamatuvar kaskadın hızla ilerlemesine neden olur.

Genetik etkiler: BPD’ye genetik yatkınlık surfaktan sistemindeki anormalliklerden (surfaktan lipidlerini etkileyen mutasyonlar ve surfaktan proteinlerinin mutasyonları ile polimorfizmi), alveolar dokunun farklılaşmasındaki (büyüme faktörleri ve hormonların spesifik reseptörler, hücre içi sinyal molekülleri, nükleer transkripsiyon faktörleri ve surfaktan sistemi ile etkileşimindeki) problemlerden, alveolar epitelden iyon transportunu katalize eden veya solunum yollarının büyümesine etki eden proteinlerdeki mutasyonlardan veya pulmoner vasküler yatağı kontrol eden mekanizmalardaki sorunlardan kaynaklanabilir⁴⁶.

Genetik yönü en net olarak gösterilmiş kronik akciğer hastalıkları surfaktan proteinlerini ilgilendiren durumlardır. Pulmoner kollektinlerin (Surfaktan protein A ve D) allelik varyantları ve mutasyonlarında sütçocukluğu döneminde akciğer ve üst solunum yollarının viral enfeksiyonlarında, özellikle RSV bronşiolitinde

belirgin artış saptanır⁴⁷. Surfaktan A ve D proteinleri östaki tüpünde de bulunduğu için⁴⁸, erken sütçocukluğu döneminde tekrarlayan orta kulak enfeksiyonlarında surfaktan protein A’nın allelik mutasyonları akla gelmelidir⁴⁹. Surfaktan protein B’nin yokluğu ile sonuçlanan mutasyonlarda resesif geçişli ilerleyici respiratuvar hastalık ortaya çıkar⁵⁰. Konjenital alveolar proteinozis ile karakterli bu mutasyon sütçocukluğu döneminde çok hızlı gidiş gösterir ve kısa sürede akciğer transplantasyonu ihtiyacı ortaya çıkar. Surfaktan protein C mutasyonları, etiyojisi belirsiz kronik akciğer hastalığı olan 34 bebeğin 11’inde gösterilmiştir⁵¹. Benzer bir durum, surfaktan protein C’nin proproteininin karboksi terminalindeki mutasyonda gösterilmiştir⁵². Bu grup hastalarda ailevi pulmoner fibrozis (nonspesifik interstisiyel pnömonitis) tablosu egemendir.

Diğer risk faktörleri: Hava yolu reaktivitesine yatkınlığın⁵³, beslenme ile ilgili problemlerin⁵⁴, erken sürrenal yetmezliğin^{55,56}, gebelik haftası ve doğum ağırlığının (ters orantılı olarak), ağır RDS’nin ve erkek cinsiyetin BPD için risk oluşturduğu bildirilmiştir.

Patolojik bulgular

BPD’nin klinik ve ortaya çıkış bulguları ile önlenabilir ve önlenemez risk faktörlerindeki değişikliklerle beraber patolojik bulgularında da değişimler gözlemlenmiştir. Klasik (eski) BPD’deki atelettazi ve amfizematöz alanların bir arada bulunduğu ağır hava yolu ve parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal ve düz kas lezyonları ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlar yerini daha hafif, alveolar yapıda basitleşme, akciğer gelişiminde duraklama ve daha hafif vasküler lezyonlarla karakterli “Yeni BPD”nin patolojik tablosuna bırakmıştır⁵⁷ (Tablo IV).

Şekil 5. Reaktif oksijen, nitrojen türlerinin, ara ve son toksik ürünlerin oluşumu ve antioksidan özellikli glutasyonun metabolizması

Eski BPD

- Değişken atelettazi ve aşırı havalanma alanları
- Şiddetli hava yolu epitelyal lezyonları (hiperplazi, skuamoz metaplazi)
- Hava yolu düz kas hiperplazisi
- Aşırı fibroproliferasyon
- Belirgin vasküler hipertansif lezyonlar
- Azalmış iç yüzey alanı ve alveol sayısı

Yeni BPD

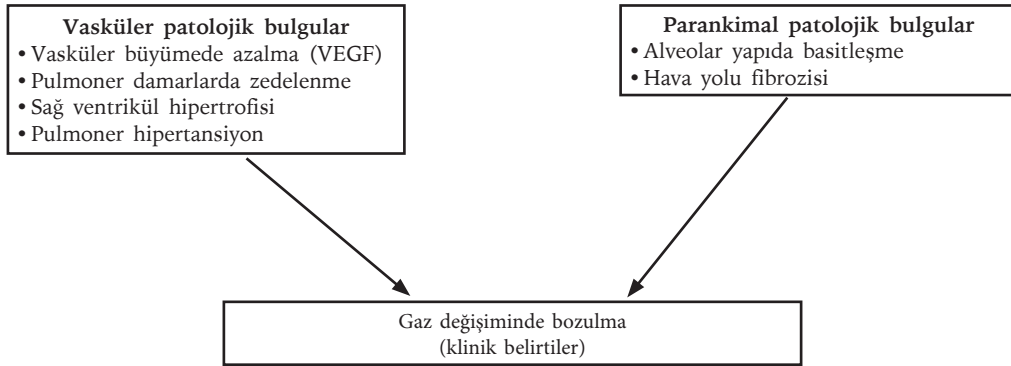
- Az, geniş, ve basit yapıda alveoller (alveolar hipoplazi, kompleks asiner yapının basitleşmesi)
- Az ve dismorfik kapillerler
- Değişen derecelerde interstisiyel fibroproliferasyon
- Daha az şiddetli arteryel/arteriolar vasküler lezyonlar
- Hava yolu epitel lezyonları ihmal edilir düzeydedir
- Değişen derecelerde hava yolu düz kas hiperplazisi

Normal pulmoner vasküler büyüme, alveolar epitel ve komşu pulmoner kapillerler arasındaki kompleks sinyal etkileşimleri sonucu gerçekleşir. Alveolar epitelyal hücrelerden salgılanan mitojenik peptid olan VEGF, endotelyal hücre büyüme ve farklılaşmasını uyarır. Endotelden VEGF salgılanmasını inhibe eden herhangi bir pulmoner zedelenme (BPD'de olduğu gibi), pulmoner vasküler büyüme ve gelişmeyi bozar ve patolojinin ilerlemesiyle sağ ventrikül hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon gibi ağır vasküler problemler yerleşir. Vasküler ve parankimal lezyonlar bir arada pulmoner gaz değişiminde bozulmaya yani klinik belirtilere yol açar⁵⁸ (Şekil 7).

vasküler lezyonlar, alveolar yapıda basitleşme ve akciğer gelişiminde duraklama ile karakterli daha hafif histopatolojik bulgular görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357-368.
2. 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: 605-610.
3. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003; 8: 63-71.



Şekil 7. "Yeni BPD'de vasküler ve parankimal patolojilerin klinik belirtilere etkisi.

Neonatolojideki modern ve güncel uygulamaların etkisiyle BPD'nin epidemiyolojisi, ortaya çıkış şekli, kliniği, radyolojik ve patolojik bulguları değişim göstermiş, bu değişim BPD'nin isimlendirme ve tanımlanmasına da yansımıştır. BPD'ye neden olan birden çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin bir kısmı önlenilebilir olmakla beraber immatürite, baro/volotrauma, oksidan stres, intrauterin başlangıcı da olabilen enfeksiyon/enflamasyon ve proteolitik zedelenme mekanizmaları ile bazı antenatal faktörler yoğun olarak sorumlu tutulmakta ve araştırmalar bu konulara yoğunlaşmış bulunmaktadır. RDS'den sonra ortaya çıkan klasik seyirli BPD'den farklı olarak başlangıçta RDS'ü olmayan, sağlıklı görünen prematüre bebeklerde günler içerisinde oksijen bağımlılığı ve akciğer hastalığı gelişebilmekte ve bu "Yeni BPD" tablosunda "Eski BPD"deki ağır parankimal zedelenmeli fibrotik yapı, şiddetli epitelyal, düz kas ve belirgin vasküler hipertansif lezyonlardan farklı olarak hafif

4. 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: 470-478.
5. 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: E1.
6. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-1729.
7. Haworth SG, Hislop AA. Lung development-the effects of chronic hypoxia. Semin Neonatol 2003; 8: 1-8.
8. Mino P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. Respir Res 2000; 1: 109-115.
9. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. Am J Pathol 1976; 82: 241-264.
10. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. J Pediatr 1991; 119: 285-292.

11. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate* 1998; 74 (Suppl): 21-28.
12. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8: 39-49.
13. Schock BC, Sweet DG, Ennis M, Warner JA, Young IS, Halliday HL. Oxidative stress and increased type-IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. *Pediatr Res* 2001; 50: 29-33.
14. Berger HM, Molicki JS, Moison RM, Van Zoeren-Grobden D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Semin Neonatol* 1998; 3: 183-190.
15. 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: 292-296.
16. Jankov RP, Negus A, Tanswell AK. Antioxidants as therapy in the newborn: some words of caution. *Pediatr Res* 2001; 50: 681-687.
17. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F27-31.
18. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcystein does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 713-719.
19. Bany-Mohammed FM, Slivka S, Hallman M. Recombinant human erythropoietin: possible role as an antioxidant in premature rabbits. *Pediatr Res* 1996; 40: 381-387.
20. Luo X, Sedlackova L, Belcastro R, Cabacungan J, Lye SJ, Tanswell AK. Effect of the 21-aminosteroid U74389G on oxygen-induced free radical production, lipid peroxidation, and inhibition of lung growth in neonatal rats. *Pediatr Res* 1999; 46: 215-223.
21. Tyson JE, Wright LL, Oh W, 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: 1962-1968.
22. Watts JL, Milner R, Zipursky A, et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1,500 g birth weight. *Eur Respir J* 1991; 4: 188-190.
23. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 79: 205-209.
24. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000; 136: 466-472.
25. Murch SH, Costelloe K, Klein NJ, et al. Mucosal tumor necrosis factor-alpha production and extensive disruption of sulfated glycosaminoglycans begin within hours of birth in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1996; 40: 484-489.
26. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994; 93: 712-718.
27. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 331-336.
28. Inwald DP, Costelloe K, Murch SH. High concentrations of GRO-alpha and MCP-1 in bronchoalveolar fluid of infants with respiratory distress syndrome after surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F234-235.
29. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 29-38.
30. Ramsay PL, O'Brian Smith E, Hegemier S, Welty SE. Early clinical markers for the development of bronchopulmonary dysplasia: soluble E-selectin and ICAM-1. *Pediatrics* 1998; 102: 927-932.
31. Nupponen I, Pesonen E, Andersson S, et al. Neutrophil activation in preterm infants who have respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2002; 110: 36-41.
32. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, Watkins RH, Metlay LA, Maniscalco WM. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1 and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1971-1980.
33. Groneck P, Schmale J, Soditt V, Stutzer J, Gotze-Speer B, Speer CP. Bronchoalveolar inflammation following airway infection in preterm infants with chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 331-338.
34. Narimanbekov IO, Rozycki HL. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res* 1995; 21: 239-254.
35. Jones CA, Cayabyab RG, Kwong KY, et al. Undetectable interleukin (IL)-10 and persistent IL-8 expression early in hyaline membrane disease: a possible developmental basis for the predisposition to chronic lung inflammation in preterm newborns. *Pediatr Res* 1996; 39: 966-975.
36. Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002; 3: 5.
37. Merritt TA, Cochrane CG, Holcomb K, et al. Elastase and α 1-proteinase inhibitor activity in tracheal aspirates during respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72: 656-666.
38. Merritt TA, Stuard ID, Puccia J, et al. Newborn tracheal aspirate cytology: classification during respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981; 98: 949-956.
39. 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.
40. Kotecha S, Wangoo A, Silverman M, Shaw RJ. Increase in the concentration of transforming growth factor beta-1 in bronchoalveolar lavage fluid before development of chronic lung disease of prematurity. *J Pediatr* 1996; 128: 464-469.
41. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.

42. Johnson JW, Mitzner W, Beck JC, et al. Long-term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 1053-1064.
43. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-335.
44. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
45. 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: 942-949.
46. Hallman M, Haataja R. Genetic influences and neonatal lung disease. *Semin Neonatol* 2003; 8: 19-27.
47. LeVine AM, Whitsett JA. Pulmonary collectins and innate host defense of the lung. *Microbes Infect* 2001; 3: 161-166.
48. Paananen R, Sormunen R, Glumoff V, van Eijk M, Hallman M. Surfactant proteins A and D in eustachian tube epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L660-667.
49. Ramet M, Lofgren J, Alho OP, Hallman M. Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr* 2001; 138: 266-268.
50. Cole FS, Hamvas A, Nogee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res* 2001; 50: 157-162.
51. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121 (Suppl 3): 20S-21S.
52. Thomas AQ, Lane K, Phillips J 3rd, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1322-1328.
53. Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ, Reilly BJ, Levison H. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68: 336-340.
54. Deneke SM, Lynch BA, Fanburg BL. Effects of low protein diets or feed restriction on rat lung glutathione and oxygen toxicity. *J Nutr* 1985; 115: 726-732.
55. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995; 95: 120-125.
56. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1258-1263.
57. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81.
58. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 51-62.