



Bronkopulmoner Displazi

Bronchopulmonary Dysplasia

Abdullah Barış Akcan

Klasik bronkopulmoner displazi (BPD) tanımlaması, ilk defa 1967 yılında yapılmıştır. Günümüzde Eski BPD olarak kabul edilen bu tanımlama 30-37. gestasyon haftasında doğup ciddi solunum sıkıntısı olan olgularda gelişen, büyük havayollarında ağır hasarlanma, interstisyel ve alveolar ödem, fibrozis ve aşırı havalanma alanları ile karakterli yaygın küçük havayolları hastalığı şeklinde yapılmıştır. Bu tip tanımlamada BPD daha çok, preterm doğmuş bebeklerin respiratuvar distres sendromu (RDS) nedeniyle yüksek basınç ve oksijen ile ventile edilmeleri sonucu ortaya çıkan oksijen toksisitesi ve barotrauma ile bağlantılıdır. Ancak son yıllarda antenatal steroid tedavisinin daha düzgün yapılabilmesi, profilaktik surfaktan uygulamaları ve modern ventilasyon tekniklerinin kullanıma geçirilmesi sonucu çok küçük gestasyon yaşındaki pretermde de yaşatılabilmeye başlanmış, buna paralel olarak bu grup pretermde yeni bir BPD kavramı ortaya çıkmıştır. "Yeni BPD" olarak isimlendirilen bu tanımda bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin yok veya hafif olduğu, ancak yüksek basınç ve yüksek oksijen ile ventile edilmedikleri halde birkaç gün veya birkaç hafta sonra akciğer fonksiyonlarında giderek artan bozulma ve oksijen ihtiyacında artış ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya patent duktus arteriozus (PDA) eşlik etmektedir. Klasik tip BPD'de akciğer parankiminde, bronşial mukozal hiperplazi ve metaplazi, yer yer amfizem yer yer de kollaps alanları, interstisyel ödem, fibrotik doku artışı saptanırken, yeni BPD'li pretermde akciğer parankiminde gaz değişim alanlarında azlık, kapiller damarlar ve alveol sayılarında düşüklük, daha az amfizem ve minimal fibrozis ancak daha diffüz hasarlanma görülmektedir. Bu derlemede, BPD ve BPD hakkında yeni görüşlerden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi, yenidoğan, prematüre, akciğer

The definition of Classic Bronchopulmonary Dysplasia (BPD), was first made in 1967. Today, this definition is adopted as the old BPD; 30-37 weeks of gestational age, developing in patients with severe respiratory distress, severe damage of the large airways, interstitial and alveolar edema, fibrosis and characterized by areas of excessive aeration in the form of widespread small airways disease. Identifying of more BPD, preterm newborn infants with respiratory distress syndrome (RDS), is due to their being ventilated with high pressure and oxygen, resulting in oxygen toxicity and connected to barotrauma. However, in recent years, antenatal steroid therapy can be made more uniform, with prophylactic surfactant applications and as a result of modern ventilation techniques to be used at very small gestational age, preterms have begun to survive. In parallel with this group of preterms, a new concept BPD has emerged. In "the new BPD," definition, in smaller babies of (24-28) weeks of gestation, RDS is initially absent or mild, but even though they are not ventilated with high oxygen and high pressure, after a few days or few weeks an increasing deterioration in lung function and increased need for oxygen is known to occur. This period of deterioration is usually associated with a systemic bacterial infection or patent ductus arteriosus (PDA). In the lung parenchyma of the Classical type BPD; bronchial mucosal hyperplasia and metaplasia, collapse and emphysema in some places, interstitial edema and increase of fibrotic tissue was found. In lung parenchyma of New BPD; fewness of gas exchange areas, decrease in the number of capillary vessels and alveoli, less emphysema and minimal fibrosis was found but the injury was more diffuse. In this review, BPD and new views about the BPD were discussed.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia, newborn, prematurity, lung

Giriş

Tanımlama

İlk kez 1967 yılında Northway ve ark. (1) bronkopulmoner displaziyi tarif etmişlerdir. Bu klasik bronkopulmoner displazi (BPD) tanımı, 30-37 gebelik haftasında doğmuş bebeklerin respiratuvar distres sendromu nedeniyle yüksek basınç ve oksijen kullanılarak ventile edildikleri ve bu seyri takiben BPD geliştiği dikkati çekmektedir. Son kırk yıl içerisinde, anne bakımında meydana gelen değişiklikler, 34 gebelik haftasından küçük gebelerde antenatal steroid kullanımının hemen hemen tüm ülkelerde yaygınlaşması, 1980'lerin sonlarına doğru surfaktan kullanımının başlaması, modern ve daha az travmatik ventilasyon tekniklerinin kullanılması, oksijen satürasyonunun sürekli izlenebilir hale gelmesi gibi nedenlerle daha küçük gestasyon yaşındaki preterm infantların yaşamda kalım oranları yükselmiş, buna bağlı olarak BPD'yi de içine alan pulmoner morbidite artmaya başlamıştır.

Yenidoğan bakımında meydana gelen değişiklikler sonucu BPD'nin ortaya çıkış şekli ve tanımı da değişmiştir. BPD gelişen bazı bebeklerin daha küçük (24-28) gebelik haftasında doğduğu, başlangıçta respiratuvar distres sendromlarının (RDS) hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum çabası gibi nedenlerle entübe edilerek düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı ancak zamanla solunum bulgularının ağırlaştığı ve ventilasyon desteğinin uzadığı gözlenmiştir. Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktörle, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen tablo "yeni BPD" veya "kronik akciğer hastalığı (KAH)" olarak isimlendirilmiştir (2-4).

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Isparta, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Abdullah Barış Akcan, Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, 07050 Isparta, Türkiye
Tel.: +90 216 542 20 20
E-posta: barisakc@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received Date:
27.12.2010

Kabul Tarihi/Accepted Date:
23.10.2012

© Copyright 2013 by Available online at
www.istanbultipdergisi.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine
www.istanbultipdergisi.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Yeni BPD gelişen küçük pretermelerde, başlangıçta düşük basınç ve oksijen ile ventilasyon gereksinimi gösteren hafif solunum hastalığını takiben, minimal ve bazen hiç oksijen gereksiniminin olmadığı, genelde birkaç gün süren “balayı” olarak da adlandırılan bir dönem görülmektedir. Birkaç gün veya hafta süren mekanik ventilasyon sonrasında bu bebeklerde akciğer fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve solunum yetmezliği bulgularının eşlik ettiği ventilatör desteği ve oksijen ihtiyacının arttığı bir tablo ortaya çıkmaktadır. Bu bozulma genellikle bakteriyel bir enfeksiyon veya patent duktus arteriosus (PDA) ile tetiklenmektedir. Radyolojik bulgular daha geç ortaya çıkmakta ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm saptanmaktadır (5). Ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve non homojen görünüm tespit edilmektedir (6).

İnsidans

BPD insidansı merkezlere göre değişmektedir (7). Bu değişiklik, sadece hastaların kliniğine bağlı olmayıp, merkezlerin kronik akciğer hastalığı tanımlarının farklı olmasından da kaynaklanmaktadır (3). 30 gestasyon haftasından daha küçük olan bebeklerde BPD gelişme riski daha fazladır. <30 gestasyon haftası ve 1500 gramın (gr) altında doğan 60.000 bebekte BPD gelişim oranı % 20 olarak tahmin edilmiştir (8). Çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerin yaşama oranları arttıkça, BPD gelişimi açısından risk altında olan hastaların sayısı da artmaktadır (9, 10). VLBW bebeklerde, BPD gelişme oranı, doğum ağırlığı arttıkça azalmaktadır (Tablo 1) (6, 11, 12).

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yeni-doğan Araştırma Grubu'nun çok merkezli araştırmasında, doğum ağırlığı 500 ile 1500 gram arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3 ile %43 arasında bulunmuştur (13).

Sınıflandırma

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tanımlama ve sınıflandırma sistemi, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır (2). Bu değerlendirme, “en az 28 gündür %21’den yüksek” konsantrasyonda oksijen gereksinimi olan bebeklerde yapılmaktadır (Tablo 2).

Etiyopatogenez

BPD neredeyse sadece mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi almış olan olgularda ortaya çıktığı için prematürite, travma ve oksijen toksisitesi en önemli faktörler olarak kabul edilmekle birlikte etiopatogenezde bir çok çok faktör rol oynamaktadır (Tablo 3). Pulmoner immatürite, yapısal gelişme problemleri, biyokimyasal bileşenlerin örneğin surfaktan, antioksidan ve proteinaz inhibitörlerinin eksikliği BPD için esas risk faktörleridir (14).

Tablo 1. VLBW bebeklerde BPD insidansı

Doğum Ağırlığı (gr)	BPD İnsidansı (%)
501-750	52
751-1000	34
1001-1200	15
1201-1500	7

BPD: Klasik bronkopulmoner displazi, VLBW: Çok düşük doğum ağırlığı

Demografik risk faktörleri: Gestasyonel immatürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, beyaz ırk, ailede astım hikayesi, gestasyon yaşına göre yetersiz büyüme ve genetik faktörlerdir (7, 15-18). Lavoie ve ark. (19) 318 ikizi araştırmışlar, bunların %82’sinde BPD’ye yatkınlık tespit etmişler ve genetik faktörlerin bu yatkınlığı açılabilceğini iddia etmişlerdir.

Prematürite/İmmatürite: Prenatal akciğer gelişimi beş dönemde gerçekleşmektedir ve postnatal dönemde de devam eden bir süreçtir (Tablo 4).

Embriyonal dönemde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler yapılanmayı stimüle etmektedir. Transforming büyüme faktör-β (TGF-β) ise akciğer morfogenezinde inhibitör etkiye sahiptir. Doğum sırasında veya doğum sonrasında oluşan hipoksi, kanaliküler döneme rastlayan 26-28. haftalarda veya daha küçük gestasyon haftalarında doğan pretermelerde akciğer morfogenezini ciddi şekilde bozmaktadır. Bu evrede hatalı tamir mekanizmaları ile birlikte gerçekleşen akciğer gelişimi sebebiyle alveolar septas-

Tablo 2. Bronkopulmoner displazi sınıflandırması

Gebelik Yaşı	<32 hafta	≥32 hafta
Zaman	Postmenstrüel yaş 36. haftada veya taburculukta (hangisi önce ise)	Postnatal yaş 56. günde veya taburculukta (hangisi önce ise)
Hafif BPD	Oda havası solumakta	Oda havası solumakta
Orta BPD	Oksijen gereksinimi <%30	Oksijen gereksinimi <%30
Ağır BPD	Oksijen gereksinimi ≥%30 ve/veya PBV/NCPAP	Oksijen gereksinimi ≥%30 ve/veya PBV/NCPAP

NCPAP (nazal CPAP), PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon

Tablo 3. Bronkopulmoner displazi için başlıca risk faktörleri

Prematürite	Mekanik ventilasyon (baro/volutravma)	Hiperoksi/oksidan stres
Antenatal/postnatal enflamasyon/enfeksiyon-proteolitik zedelenme (PDA/sıvı yüklenmesi)	Antenatal maturasyon faktörleri	Pulmoner ödem
Genetik etkiler	Hava yolu reaktivitesine yatkınlık	Nütrisyonel problemler
Erken sürrenal yetmezlik	Gebelik haftası ve doğum ağırlığı	RDS’nin şiddeti
Erkek cinsiyet	Beyaz ırk	Ailede astım hikayesi

Tablo 4. Akciğerlerin fetal ve embriyonal gelişim evreleri

Akciğer tomurcuğu oluşumu	0-4 hafta
Embriyonal evre	0 ile 7 hafta
Psödoglandular evre	7 ile 16 hafta
Kanaliküler evre	16 ile 26-28 hafta
Sakküler evre	26-28 ile 32-36 hafta
Alveolar evre	32-36 hafta/2 yaş

yon tamamlanamamakta, alveolar sayı azalmakta ve pulmoner hipoplazi benzeri bir durum ortaya çıkmaktadır. Sakküler döneme rastlayan 28. gebelik haftası ve sonrasında gelişen hasarlanma ve rejenarasyonunda ise asiner/alveolar yapıda basitleşme ve alveolar hipoplazi ile sonuçlanan daha hafif bir patoloji oluşmaktadır (5, 20, 21).

Mekanik ventilasyon (baro/volutravma): Mekanik ventilasyon sırasında çok yüksek inspirasyon basıncı, düşük ekspirasyon pozitif basınç (PEEP), yüksek tidal hacim uygulanması akciğerlerde inflamatuvar reaksiyon ve zedelenme oluşturmaktadır. Baro/volutravma ile akciğerlerde oluşan aşırı gerilme, endotel hasarına, pulmoner damar direncinde artışa, nötrofillerin pulmoner dolaşımında tutulmasına ve inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açmaktadır. Endotel zedelenmesi ile damar geçirgenliği ve akciğer sıvısında artış saptanmaktadır (5, 16, 21-23).

Hiperoksi/oksidan stres: Prematüre bebeklerin bir çoğu yüksek oksijen konsantrasyonlarına, dolayısıyla reaktif oksijen metabolitlerine maruz kalmaktadır ve doğumda antioksidan enzim aktivitesinde yetersizlik mevcuttur (2). Diğer faktörlerin etkisi olmadan sadece oksijen bile, henüz gelişiminin sakküler evresindeki akciğerde septasyonu engelleyebilmektedir (24,25). Prematüre bebeklerin plazma ve dokularında zamanında doğan bebeklere kıyasla daha fazla demir bulunmaktadır (2, 24, 25). Sonraki dönemlerde eklenebilen enfeksiyon ve inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerde ve sonucunda reaktif oksijen metabolitlerinde artışa sebep olabilmektedir. Oksidan strese artış ile beraber protein oksidasyonu ve bunların ürünleri karboniller, karbonhidrat oksidasyonu ile hidrokarbonlar, lipid oksidasyonu ile plazma aldehidleri ve malondialdehid oluşmaktadır. Bütün bunların etkisiyle hücresel yapılarda zedelenme ve hücre ölümü gerçekleşmekte, daha sonra fibrozis gelişerek BPD kliniği ortaya çıkmaktadır (25, 26).

Antioksidan savunma mekanizmaları, hücre içi ve dışı mekanizmalar olarak değerlendirilmektedir. Hücre dışı antioksidan savunma mekanizmaları; C vitamini, ürik asit, bilirübin, sülfidril gruplarından oluşmaktadır. Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde bu tip antioksidan hücre mekanizması açısından fark yoktur (27). Buna karşılık hücre içi antioksidan olan glutatyonun fetal yaşamda karaciğerde sentezi çok sınırlıdır. Zamanında doğan bebeklerde oksidan stres sonrası antioksidan enzimler indüklenebildiği halde prematüre bebeklerde bu mümkün değildir (28). Allopurinolün, oksijen radikali oluşumunu azaltma ve BPD'yi önleme amaçlı tedavi denemeleri başarılı olamamıştır (29). A vitamininin, BPD riskini azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (30). E vitamini desteğinin, 1500 gr'ın altında doğum ağırlığı olan yenidoğanlarda BPD üzerine bir etkisi gösterilememiştir (31).

Antenatal/postnatal enfeksiyon/inflamasyon: BPD etyopatogenezinde en önemli faktörlerden biri de antenatal dönemde gelişen enfeksiyon ve/veya inflamasyondur. Fetal membranlarda inflamasyon, amniyotik sıvıda inflamatuvar hücre veya mikroorganizma varlığı olarak tanımlanan koryoamniyonite en sık sebep olan patojenler *Ureaplasma* ve *Mycoplasma* türleridir (32). Koryoamniyonit varlığında bol miktarda sitokin salınımına maruz kalan akciğerlere postnatal resüsitasyon, mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi de eklendiğinde, akciğer zedelenmesi, pulmoner inflamatuvar cevap, anormal yara iyileşmesi, fibrozis ve sonuçta alveolarizasyon ve vasküler gelişimin inhibisyonu ile karakterize BPD tablosu oluşmaktadır (5, 33). RDS'den iyileşen ve daha sonra BPD gelişen bebeklerin

hava yolu sekresyonlarında anafilatoksin C5a, lökotrien B4, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF α), interlökin-8 (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 saptanmıştır (5,34,35). Hava yolu sekresyonlarında erken dönemde makrofaj inflamatuvar protein 1- α (MIP 1- α) artışı, sonradan gelişecek pulmoner fibrozisin göstergesi olarak kabul edilmektedir (36). Zedelenen akciğer dokusunda VEGF salgılanması da bozulacağı için vasküler gelişim de inhibe olmaktadır (37). Önemli proinflamatuvar sitokinler olan IL-8, TNF- α , IL-1 ve IL-6, BPD gelişen yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında yüksek oranda saptanmıştır (14). BPD'deki doku zedelenmesinden sorumlu diğer önemli mekanizma, TGF- β 'nın ve reseptörlerinin aşırı üretiminden kaynaklanan hatalı tamir mekanizmaları ve fibrozdur. TGF- β normalde inflamatuvar reaksiyonu sınırlamakta ve doku tamirinde önemli rol oynamaktadır. BPD'li prematüre yenidoğanların hava yolu sekresyonlarında önemli oranda TGF- β artışı gösterilmiştir (38).

Antenatal maturasyon faktörleri: En önemli iki maturasyon faktörü antenatal glukokortikoid uygulaması ve antenatal inflamasyon/ 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 şeklindedir (39). Antenatal glukokortikoid uygulaması ile erken akciğer maturasyonu ve alveolar gaz hacmi artmakta; fakat daha sonraki alveolarizasyon ve akciğer gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Crowley (40) yaptığı metaanalizde, antenatal glukokortikoid uygulamaları ile RDS sıklığının %50 azaltıldığını fakat BPD sıklığında anlamlı bir azalma görülmediğini bildirmiştir. İnflamasyon/enfeksiyonla karşılaşan fetusta etkilenme, şiddetli enfeksiyon ve fetal ölüm ile normal fetal gelişim arasında bir spektrum göstermektedir. Şiddetli fetal inflamatuvar cevapta amniyotik sıvıda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri yüksek bulunmakta, klinik veya histolojik korioamniyonit ile fetusta akciğer zedelenmesi gelişebilmektedir. Sonuçta fetal inflamasyonla karşılaşan fetusta erken akciğer maturasyonu gerçekleşmekte ancak gelişen bu akciğerin her zaman histolojik olarak normal olduğu anlamına gelmemektedir. Mekanik ventilasyon, sepsis, oksijen tedavisi gibi ek faktörler de uygun ve hazır zemin üzerinde BPD gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

Pulmoner ödem (Patent Duktus Arteriozus (PDA)/sıvı yüklenmesi): PDA'ya bağlı pulmoner sıvı yüklenmesi ve BPD gelişimi riski, özellikle PDA ile beraber bir nozokomiyal enfeksiyon varsa artmaktadır (2,41,42).

Patolojik Bulgular

Son yirmi yılda yaşayan çok küçük prematüre sayısı arttıkça hastalığın patolojik tablosu değişmektedir. Ekzojen surfaktan kullanımı tedaviye girmeden önce hava yolu zedelenmesi, inflamasyon, epitelyal metaplazi ve parankimde fibrozis BPD'deki ana bulguları (1, 6). "Yeni BPD"nin patolojik tablosu ise, alveolar yapıda basitleşme, akciğer gelişiminde duraklama ve daha hafif vasküler lezyonlarla karakterizedir (5, 43, 44).

BPD ve Radyolojik Bulgular

Akciğer Grafisi: Northway ilk BPD olgularını tanımladığında, zaman içerisinde gelişen dört değişik radyolojik evreden bahsetmişti (1). Günümüzde surfaktan tedavisinin erken dönemde kullanılmasına

ve ventilasyon tekniklerindeki gelişmelere bağlı olarak artık bu evrelerde sırasıyla rastlanmamaktadır.

Northway sınıflamasına göre ilk evre halen görülmekte olup, retiküler ve granüler patterndeki buzlu cam görüntüsü, hava bronkogramları ve azalmış akciğer volümü ile karakterlidir. Bu evre klasik olarak hyalin membran hastalığının erken fazında görülmektedir. Mekanik ventilasyon ve destek oksijen tedavisinden bir süre sonra akciğer grafisinde sisli görünüm başlamakta ve ikinci evreye geçiş olmaktadır. İkinci evre yoğun, spesifik olmayan parankimal opasifikasyonlarla karakterize olup pulmoner ödem ve/veya pulmoner kanamadan ayırt edilememektedir. Üçüncü evre, bugünlerde pek sık görülmemekle birlikte, akciğerlerde baloncuk görünümünün olduğu (bubble-like pattern), üst loblarda kistik lezyonlarla karakterizedir. Dördüncü evre üst loblarda artmış radioopasite ile birlikte, bilateral bazallerde hiperlüsent alanların görüldüğü evredir, dördüncü evre bugünlerde neyseki az görülmekte olup sadece ağır BPD'si olan çocuklarda saptanmaktadır. En sık evre 1 görülmektedir (Şekil 1, 2) (45,46).

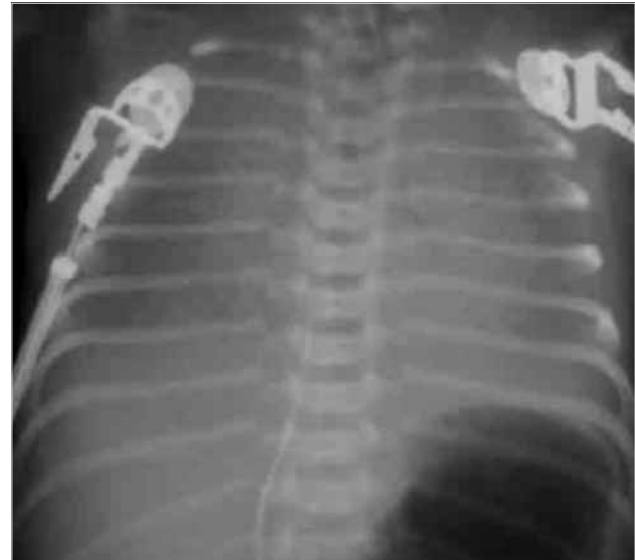
Surfaktan kullanımının başlamasından sonra çok sayıda yeni radyografik evreleme önerilmiştir. Weinstein skorlaması (47) bunlardan biri olup, BPD için altı değişik radyografik evreden oluşmaktadır. En hafifi evre 1 olup soluk, sınırları belirgin olmayan akciğerlere sisli görünüm veren opasitelerle karakterizedir (Şekil 1). En ağır evre 6 olup, kistik ve opak alanlar akciğerlere baloncuk (bubble like) görünümü vermektedir. Bu evreler arasında kalan diğer evrelerde daha yoğun opasitelerle birlikte kistik değişiklikler görülmektedir (Şekil 2, 3) (45-47).

BPD'nin radyolojik uzun dönem etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Andreasson ve ark. (48) on BPD'li olguyu sekiz yıl boyunca takip etmişler ve bunların akciğer grafilerinde genel ve lokalize hiperinflasyon ve orta düzeyde perihiler fibrosis tespit etmişlerdir. Northway ve ark. (49) ise BPD'li olguların ileri yaşta çekilen akciğer grafilerinde hiperinflasyon, intersitiel ve plevral kalınlaşma, baloncuklar ve peribronşiyal kalınlaşmalar saptamışlardır.

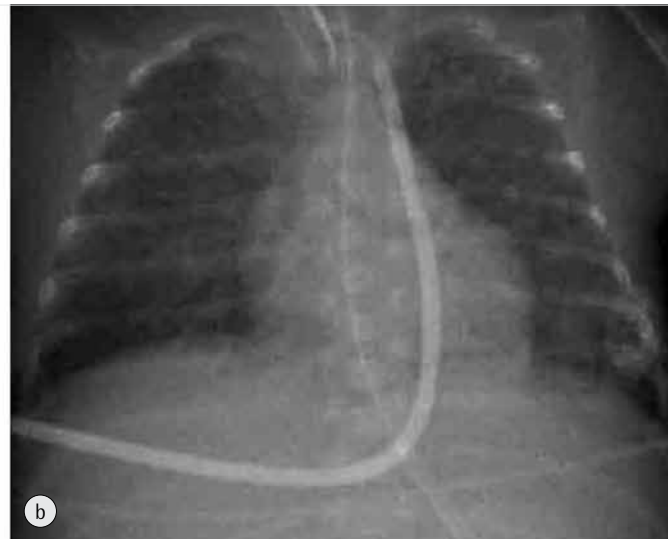
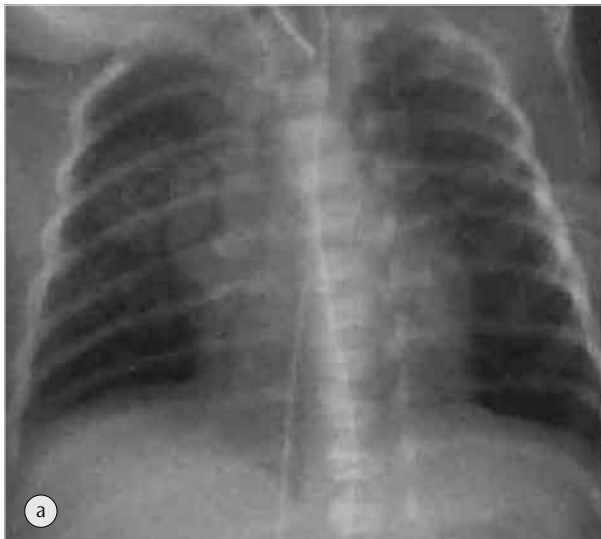
Sonuç olarak BPD'li olguların akciğer grafilerinde tespit edilen radyolojik anormallikler içinde, akciğerlerin aşırı havalanması, çok sa-

yıda lineer intersitiel opasiteler, kistik oluşumlar, amfizem, intersitiel ve plevral kalınlaşma, değişik derecelerde fibrotik değişiklikler en sık görülen bulgulardır.

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (HRCT): HRCT, ayırıcı tanıda önemlidir. Hava yollarının boyutu ve duvar kalınlığı hakkında daha detaylı görüntü vermekte ve hava tutulumuna bağlı hiperinflasyonu göstermektedir. Aynı zamanda pulmoner intertisyumun yapısını ortaya koyarak akciğerleri etkileyen ödem ve fibrozis hakkında da bilgi vermektedir (2). Akciğerdeki yapısal değişiklikleri saptamada çok daha sensitiftir. Örneğin, Oppenheim C ve ark.'nın (50) yaptığı bir seride, yaşları iki ay ile on üç yıl arasında değişen 23 BPD'li olgunun akciğer grafileri ile HRCT sonuçları karşılaştırılmış, akciğer grafilerininin 17 tanesinde hiperekspansiyon, 11'inde hiperlüsent alanlar, 10'unda çizgisel opasiteler tespit edilmiş, plevral kalınlaşma hiç tespit edilmemiş, 4 olgunun akciğer grafileri ise normal olarak değerlendirilmiştir. Buna karşılık 23 HRCT'nin tamamında multifokal hiperaerosyon alanları, iyi tanımlanmış çizgisel opasiteler, üçgen biçiminde subplevral opasiteler, değişik pato-



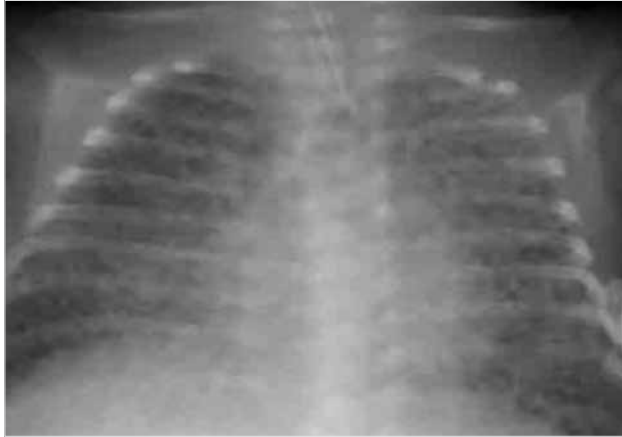
Şekil 1. Ciddi RDS: Diffüz bilateral retikülogranüler opasiteler ve hava bronkogramları



Şekil 2. a) Yirmi dört haftalık doğan, 530 gram ağırlığında prematüre, 2. gün, b) Kırk sekizinci gün; parankimal opasiteler, düzensiz havalanma fazlalıkları, kistik lüsenzi artışı, düzensiz fibrozis "yeni BPD"

lojik görüntüler tespit edilmiştir. Bir başka seride, yaşları beş ile on sekiz yıl arasında değişen (ortalama on yıl), 26 BPD'li olgu HRCT ile araştırılmış bunların %92'sinde anormal radyolojik bulgular tespit edilmiştir. Olgularda retiküler opasiteler %85, yapısal bozukluklar %69, hava hapsi %92 oranında saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, anormal radyolojik bulgular artıkça hava hapsinin ve solunum fonksiyon testinde (SFT) obstruktif bulguların arttığı gösterilmiştir (51). Mahut ve ark.'nın (52) yaptığı bir diğer seride ise, yaşları on ay ile yirmi ay arasında değişen 41 BPD'li olgunun HRCT'leri çekilmiş ve SFT'leri yapılarak, HRCT bulguları ile SFT bulguları karşılaştırılmıştır. Radyolojik bulgular: hiperlüsens alanlar (%88 n:36), çizgisel opasiteler (%95 n:39), üçgen biçiminde subplevral opasiteler (%63 n:26) şeklinde tespit edilmiştir (Şekil 4). Bronşektazi tespit edilmiştir. Bulgular, SFT sonuçları ile karşılaştırınca: üçgen subplevral opasitelerin arttıkça, fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRC) düştüğü bunun da neonatal dönemdeki oksijen bağımlılığı veya mekanik ventilatörde kalma süresi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hiperlüsens alanların sık tespit edildiği halde hava yolu obstruksiyonu ile korele olmadığı, buna karşılık çizgisel opasiteler ve üçgen subplevral opasitelerin kalıcı fibrotik değişiklikler geliştiğini destekleyen bir bulgu olduğu ve bu bulguların düşük FRC ile korelasyonu bulunduğu iddia edilmiştir (52).

HRCT ile akciğerin araştırılması, pulmoner lezyonların bulunması açısından klasik akciğer grafisine göre çok daha sensitiftir ve radyasyona maruziyeti azaltma önlemleri artırıldıkça kullanım alanı artmaktadır (53). Daha ciddi klinik gidiş, daha ciddi radyolojik ve pulmoner fonksiyon anormallikleri ile koreledir (52).



Şekil 3. Retiküler opasiteler, küçük kistik yapılar



Şekil 4. a) Hiperlüsens alanlar, çizgisel opasiteler, üçgen subplevral opasite, b) Hiperlüsens alanlar, kabarcık c) Subplevral opasiteler, üçgen ve geniş çizgisel opasiteler

BPD ve Kardiyolojik Bulgular

BPD'li bazı bebeklerde, kronik sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) gelişmektedir. Bu gelişme, prematüre bebekler içinde doğum ağırlığı 500-750 gram arası olanların %50'sinde, 1500 gramın altında olanların ise yaklaşık %10'unda görülmektedir (54, 55).

Olayın patofizyolojisi incelendiği zaman, BPD'li bebeklerin çoğunda ciddi hyalin membran hastalığı ve onun gerektirdiği uzun süreli endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon ve yüksek konsantrasyonda oksijen uygulanması ön planda görülmektedir. BPD, sağ ventrikül (RV)'ün aşamalı olarak dilatasyonu ve hipertrofisi ile pulmoner hipertansiyona (PH) neden olabilmektedir. Bu durumda hastalarda RV basıncı sistemik basınç düzeyini geçmekte ve sağ kalp yetmezliği meydana gelmektedir.

Alveolar hipoksi küçük pulmoner arter ve arteriollere doğrudan etki ederek, sistemik hipoksemi ise sempatik nöral refleksler yoluyla alveoler hipoksinin lokal etkisini artırarak pulmoner vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Pulmoner hipertansiyonun esas nedeni, küçük müküler arter ve arteriollerdeki anatomik ve vazomotor değişiklikler sonucu ortaya çıkan pulmoner vasküler resistans artışıdır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon normalde kan akımını, alveoler hipoksi alanlarından daha iyi ventile edilen akciğer alanlarına kaydırarak perfüzyon-ventilasyon oranını düzeltmeye çalışmakta ancak akciğerde yaygın hipoksi olduğu durumlarda, bu mekanizma pulmoner arter basıncını (PAB) ve pulmoner vasküler rezistansı artırmaktadır. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, kronik akciğer hastalıklarında müküler arterlerde media hipertrofisine, vasküler düz kaslarda proliferasyona, anormal vasoreaktiviteye, azalmış damar olgunlaşmasına yol açmaktadır. Vasküler yatağın bu yeniden şekillenmesi, pulmoner vasküler direnci (PVR) arttırmakta ve pulmoner hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Akciğer parankiminin hasar görmesi sonucu, pulmoner kapiller yatağın kesit yüzey alanının azalması da pulmoner vasküler rezistansı arttırmaktadır. Tekrarlayan hipoksemi atakları pulmoner vasküler bozukluğun ilerlemesine ve PH'un yerleşmesine yol açmaktadır. İlk ataklarda klinik düzelleme ile PAB normale dönerken daha sonraları PH kalıcı olmakta, bunun sonucunda sağ kalp yetmezliği gelişmektedir (4, 5, 54-56). Artmış pulmoner basınç, sağ veya sol ventrikülün (veya her ikisinin) hipertrofisi, sistemik pulmoner kollateral damarların gelişmesi, sistemik hipertansiyon, BPD'nin olası kardiyovasküler sonuçlarıdır (6, 54, 55). 2004 yılında Korhonen ve ark.'nın (57) yaptıkları bir çalışmada BPD öyküsü olan 34 VLBW preterm, 7-8 yaşında iken; kan basıncı ölçümü,

elektrokardiografi (EKG), iki boyutlu Doppler, M-mode ekokardiografi, solunum fonksiyon testleri (SFT) yapılarak incelenmiştir. Olguların sonuçları, 34 sağlıklı term bebeğin sonuçları ile karşılaştırılmış; ortalama diastolik basıncın sağlıklı grupta daha fazla olduğu, gruplar arasında klinik olarak anlamlı triküspit yetmezliği tespit edilmediği, sağ ventrikül sistolik zaman aralıkları arasında fark bulunmadığı ve tüm ekokardiografi ölçümlerinin normal aralıkta olduğu tespit edilmiştir. BPD olan olgularda, birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) düşük, rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi oranı yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak BPD ile ilişkili pulmoner vasküler direncin solunum fonksiyonundaki anormalliklere göre daha hızlı düzeldiği düşünülmüştür.

Kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi, invaziv yöntemle kateter laboratuvarında olabileceği gibi, magnetik rezonans (MRI) görüntüleme, radyonüklid anjiyografi ve EKO gibi girişimsel olmayan yöntemlerle de yapılabilmektedir. EKO, bu yöntemler arasında ucuz, üzerinde en çok çalışma yapılmış ve kolay uygulanan yöntem olarak göze çarpmaktadır. EKO ile pulmoner arter sistolik basıncı, sağ ventrikül boyutu, duvar kalınlığı ve fonksiyonu saptanabilmektedir. Ayrıca EKO'da sağ atrium boyutu, sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyonları, kapak fonksiyonları, perikardiyal efüzyon ve intrakardiyak şantlar da araştırılabilmektedir. BPD'de RV genellikle genişlemiştir, fakat RV duvar kalınlığı normal limitlerde saptanmaktadır (2-5mm). İnfantların %80'in de sol ventrikül (LV) duvarı kalınlaşmıştır (7-11mm). Bu bulgu, pulmoner ödem ve sistemik hipertansiyon gelişimini açıklayabilmektedir (55). PH gelişen hastalarda sağ ventrikül yüklenme bulguları; sistolde septumun sol ventriküle paradoksik olarak bombeleşmesi ve sağ ventrikül serbest duvarının ve trabekulanın hipertrofişi şekildedir. Sağ ventrikül yetmezliği geliştiğinde, dilatasyon ve hipokinezi ile birlikte septal düzleşme, sağ atriyal dilatasyon ve triküspit yetmezliği (TR) saptanmaktadır. TR, triküspit kapağının intrinsek anomalisine bağlı olmayıp sağ ventrikülün ve triküspit anulusun dilatasyonuna sekonder olarak gelişmektedir. PH ile ilişkili diğer bulgular, pulmoner kapakta yetmezlik (PR) ve pulmoner kapağının midsistolik kapanmasıdır (55, 58).

Sonuç

Günümüzde yenidoğan bakımı geliştikçe kronik akciğer sekeli ve hayatta kalım artmaktadır. BPD'li bebeklerin uzun süreli izlemi, birçok parametrenin etkileşimini içeren bir süreçtir. Eski BPD, kronik akciğer hastalığı ile yer değiştirmiştir. İleriye yönelik çalışmalar, KAH'ın önlenmesi ve BPD'li bebeklerin izlem stratejileri üzerine yönelik olmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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: 357-68. [CrossRef]
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9. [CrossRef]
3. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatal* 2003; 8: 63-71. [CrossRef]
4. 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. [CrossRef]

5. Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner displazi: Tanımı, patogenezi, epidemiyoloji ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70
6. Kinsella JP, Greenough A, Abman SA. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006; 367: 1421-31. [CrossRef]
7. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
8. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305-11. [CrossRef]
9. Tin W, Wiswell TE. Adjunctive therapies in chronic lung disease: examining the evidence. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 44-52. [CrossRef]
10. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 192-9. [CrossRef]
11. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 219-26. [CrossRef]
12. 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: 1353-60. [CrossRef]
13. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, 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. [CrossRef]
14. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatal* 2003; 8: 29-38. [CrossRef]
15. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perrit R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol* 2008; 28: 420-6. [CrossRef]
16. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991; 119: 285-92. [CrossRef]
17. Nickerson BG, Taussig LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980; 65: 1140-4.
18. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 40-4. [CrossRef]
19. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 2008; 122: 479-85. [CrossRef]
20. Haworth SG, Hislop AA. Lung development the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatal* 2003; 8: 1-8. [CrossRef]
21. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res* 2000; 1: 109-15. [CrossRef]
22. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105: 1194-201. [CrossRef]
23. Van Marter LJ, Pagano M, Allred EN, Leviton A, Kuban KCK. Rate of bronchopulmonary dysplasia as a function of neonatal intensive care practices. *J Pediatr* 1992; 120: 938-46. [CrossRef]
24. Saugstad OD. Chronic lung disease: the role of oxidative stress. *Biol Neonate* 1998; 74: 21-8. [CrossRef]
25. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatal* 2003; 8: 39-49. [CrossRef]
26. Schock BC, Sweet DG, Enis M, Warmer 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. [CrossRef]
27. Berger HM, Molicki JS, Moison RMW, Van Zoeren Grobden D. Extracellular defence against oxidative stress in the newborn. *Semin Neonatal* 1998; 3: 183-90. [CrossRef]
28. 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. [\[CrossRef\]](#)
29. Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F27-F31. [\[CrossRef\]](#)
 30. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 1962-8. [\[CrossRef\]](#)
 31. Watts JL, Milner R, Zipursky A, Paes B, LinqE, Gill G, et al. Failure of supplementation with vitamin E to prevent bronchopulmonary dysplasia in infants less than 1500 g birth weight. *Eur Respir J* 1991; 4: 188-90.
 32. Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Peterson 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: 1-5. [\[CrossRef\]](#)
 33. Speer CP. New insights into the pathogenesis of pulmonary inflammation in preterm infants. *Biol Neonate* 2001; 79: 205-09. [\[CrossRef\]](#)
 34. Groneck P, Götz-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: 712-8.
 35. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F455-61. [\[CrossRef\]](#)
 36. Inwald DP, Costeloe 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: F234-5. [\[CrossRef\]](#)
 37. 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: 1971-80. [\[CrossRef\]](#)
 38. 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: 464-69. [\[CrossRef\]](#)
 39. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17. [\[CrossRef\]](#)
 40. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-335. [\[CrossRef\]](#)
 41. 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: 470-8. [\[CrossRef\]](#)
 42. 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. [\[CrossRef\]](#)
 43. Hussain NA, Siddiqui NH, Stocker JR. Pathology of arrested acinar development in post surfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29: 710-7. [\[CrossRef\]](#)
 44. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 73-81. [\[CrossRef\]](#)
 45. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2005; 25: 1047-73. [\[CrossRef\]](#)
 46. Bancalari E. Changes in pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001; 18: 1-9. [\[CrossRef\]](#)
 47. Weinstein MR, Peters ME, Sadek M, Palta M. A new radiographic scoring system for bronchopulmonary dysplasia. *Newborn Lung Project. Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 284-9. [\[CrossRef\]](#)
 48. Andreasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsson NW, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Arch Dis Child* 1989; 64: 108-13. [\[CrossRef\]](#)
 49. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1793-9. [\[CrossRef\]](#)
 50. Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, de Blic J, Scheinmann P, Lallemant D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequale. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 169-72. [\[CrossRef\]](#)
 51. Aquino SL, Schechter MS, Chiles C, Ablin DS, Chipps B, Webb WR. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 963-67. [\[CrossRef\]](#)
 52. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist MR, Jarreau PH, Lacaze-Masmon-teil T et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F459-F64. [\[CrossRef\]](#)
 53. Long FR, Williams RS, Adler BH, Castile RG. Comparison of quiet breathing and controlled ventilation in the high-resolution CT assessment of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1075-80. [\[CrossRef\]](#)
 54. Klinger JR, Hill NS. Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Evaluation and management. *Chest* 1991; 99: 715-23. [\[CrossRef\]](#)
 55. Myung K. Park. Manifestations of cardiac problems in newborns. In *Pediatric Cardiology*. Myung K. Park. St. Louis, Missouri: Mosby; 2002.p.372-99.
 56. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 80-4.
 57. Korhonen P, Hyödynmaa E, Lautamatti V, Livainen T, Tammela O. Cardiovascular findings in very low birthweight schoolchildren with and without bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev* 2005; 81: 497-505. [\[CrossRef\]](#)
 58. Mikami T, Kudo T, Sakurai N, Sakamoto S, Tanabe Y, Yasuda H. Mechanisms for development of functional tricuspid regurgitation determined by pulsed Doppler and two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 160-3. [\[CrossRef\]](#)