

## Bronkopulmoner Displazi'de Yeni Gelişmeler

Erdal TAŞKIN<sup>1</sup>  
Ferda ÖZLÜ<sup>2</sup>  
Kenan ÖZCAN<sup>2</sup>  
Mehmet SATAR<sup>2</sup>  
Hacer YAPICIOĞLU<sup>2</sup>  
Nejat NARLI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
Elazığ-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Çukurova Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı  
ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Neonatoloji Bilim Dalı,  
Adana-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 10.05.2007  
Kabul Tarihi : 24.12.2007

### Yazışma Adresi Correspondence

Erdal TAŞKIN  
Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve  
Hastalıkları Anabilim Dalı  
Yeni Doğan Yoğun Bakım  
Ünitesi  
Elazığ-TÜRKİYE

drerdaltaskin@yahoo.com

Prematüre bebeklerin tedavisindeki yeni tedavi yaklaşımları ve teknolojik gelişmelerle birlikte bronkopulmoner displazinin zaman içerisinde klinik, radyolojik bulgularında ve uzun süreli prognozunda büyük değişiklikler olmuştur. bronkopulmoner displazinin ilk tanımı ile şimdiki tanımı arasında klinik, radyolojik ve patolojik olarak benzer bulgular çok azdır. Kronik Akciğer Hastalığı gelişimindeki multipl patofizyolojik mekanizmalar ve ileri derecede prematüre bebeklerde akciğer gelişiminin duraksamasını içeren "yeni BPD" tanımından söz edilmeye başlanmıştır. Bu yazıda bronkopulmoner displazinin zaman içindeki değişimi irdelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Bronkopulmoner displazi, yenidoğan.

### New Developments in Bronchopulmonary Displasia

Clinical, radiological findings and prognosis in long periods of Bronchopulmonary Displasia had changed with association of development in new technologies and treatment of premature babies. There are a few similar clinical, radiological and pathological findings between the first description and the new description of Bronchopulmonary Displasia. New Bronchopulmonary Displasia, including multiple pathophysiological mechanisms in developing of Chronic Lung Disease and hesitation of lung maturity in premature babies is discussed. In this report we investigate changes in Bronchopulmonary Displasia in time.

**Key Words:** Bronchopulmonary displasia, newborn.

### Giriş

Bronkopulmoner displazi (BPD) ilk defa 1967 yılında Northway ve ark.(1) tarafından uzamış mekanik ventilasyon ve yüksek oksijen konsantrasyonu ile tedavi edilmiş ağır respiratuvar distres sendromlu (RDS) prematüre bebeklerde görülen klinik, radyolojik ve patolojik değişiklikler olarak tanımlanmıştır. Pusey ve ark. (2) 1969 yılında RDS olmayan yenidoğanlarda uzamış mekanik ventilasyon ile ilişkili yaygın intersitisyel fibroplaziyi tanımlayarak RDS'nin BPD için mutlak prekürsör olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlu oksijen kullanımı ve bunun komplikasyonları arasındaki ilişki kanıtlanamadı, barotravmanın esas sorun olduğu ileri sürülmüştür (3).

Geçen 30 yılda akciğer hastalıklı prematüre bebeklerin tedavisinde ilerlemelerle birlikte BPD'li hastaların klinik, radyolojik bulgularında ve uzun süreli prognozunda büyük değişiklikler olmuştur. BPD'nin ilk tanımı ile şimdiki tanımı arasında klinik, radyolojik ve patolojik olarak benzer bulgular çok azdır.

### Kronik Akciğer Hastalığının Tanımı

İlk olarak BPD mekanik ventilatör bağımlı hastalarda akciğerdeki patolojik radyolojik değişiklikler olarak tanımlanmış olup, 4 evreye ayrılarak incelenmiştir: 1- RDS (1-3 gün), 2- Her iki akciğerde opasifikasyon (4-10 gün), 3- Her iki akciğerde küçük radyolüsen alanlar (10-20 gün), 4- Genişlemiş radyolüsen alanların etrafında radyodansite (>30 gün) (1).

Daha sonra bu tanım Bancalari ve ark. tarafından modifiye edilmiştir (3). Neonatal dönemde daha önce tanımlanan radyolojik anormalliklere ek olarak en az 3 gün yardımcı ventilasyon gereksinimine yol açan solunum yetmezliği, devam eden solunumsal semptomlar, postnatal 28. günde devam eden oksijen bağımlılığı tanıma eklenmiştir. Shennan ve ark (4) ise postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı olan yardımcı ventile edilmiş prematüre bebek hikayesine ek olarak persistan radyolojik anormallikler şeklinde yeni bir tanım geliştirmiştir. Günümüzde bu tanım halen birçok neonatolog tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Yakın zamanlarda BPD'nin yeniden tanımlanmasına yönelik bir çalışma yapılmıştır, 32 haftadan küçük yenidoğan

bebeklerde hastalık 3 gruba ayrılmıştır: a) Hafif (postnatal 28. günde oksijen tedavisi, fakat bebek 36. haftada değil), b) Orta (postnatal 28. günde oksijen tedavisi ve bebek 36. haftada), c) Ağır (28. günde ve %30'dan fazla oksijen tedavisi veya 36. haftada ventilatör

tedavisi) (6). Bu modifiye tanı henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. BPD'nin tanımlanmasında kullanılan diognastik kriterler Tablo 1'de verilmiştir (7). Fakat prematüre doğumun pulmoner etkisini açıklayabilir.

**Tablo 1.** BPD'nin tanımlanmasında kullanılan diagnostik kriterler.

Gestasyonal yaş	< 32 hafta	≥ 32 hafta
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. hafta veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal yaşı 28 günden büyük fakat 56 günden küçük veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
<b>En az 28 gün %21'den fazla oksijen ile tedavi edilmiş olmak ve</b>		
Hafif BPD	Postmenstrüel 36. haftada oda havasını solumak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56. gününde oda havasını solumak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
Orta BPD	Postmenstrüel 36. haftada <%30 oksijene ihtiyacı olmak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56. günde <%30 oksijene ihtiyacı olmak veya taburcu olurken hangisi önce gelirse
Ağır BPD	Postmenstrüel 36. haftada ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak taburcu olurken hangisi önce gelirse	Postnatal 56 günde ≥%30 oksijene ve/veya pozitif basınç (PBV veya Nazal CPAP) ihtiyacı olmak taburcu olurken hangisi önce gelirse

## İnsidans

Modern tedaviler ile Kronik Akciğer Hastalığı (KAH) sayısı azalmaktadır, bununla birlikte sağ kalanların sayısı arttıkça KAH'lı hastaların toplam sayısı da artmaktadır. Ancak ağır KAH kabul edilen hastaların sayısı azalmaktadır (8). Postmenstrüel 36 haftada oksijen ihtiyacı olarak tariflenen BPD'nin insidansı doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki bebekler için yaklaşık olarak %30'dur (9).

İleri derecede prematüre doğumun akciğer gelişimini durdurduğu düşünülmektedir. Akciğer gelişimi normal olarak in utero sekonder oksijen konsantrasyonu, PDA, pulmoner ödem ve akciğer inflamasyonunu içeren faktörlere bağlı olarak gelişir (8).

## Etiyoloji

Kronik akciğer hastalığının etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (5, 6). Multipl faktörler sinerjistik veya additiv olarak BPD'deki hasarda etkilidir (8). Geleneksel yaklaşımda BPD'nin esas olarak oksidan ve ventilasyon bağımlı hasar nedeni ile ortaya çıktığı kabul edilirdi.

Prematüre bebeklerin antioksidan düzeyi (katalaz, süper oksit dismutaz, peroksidaz) önemli ölçüde düşük olduğundan oksijen toksitesine daha hassastırlar. Yüksek düzeyde oksijen desteği alan BPD'li hastalarda persistan akciğer hastalığı daha fazla bulunmuştur (10). Artmış oksijen konsantrasyonu, oksijen radikallerinin üretimine ve polimorfonükleer lökositlerin akciğere yönelmesini sağlayan kemotaktik faktörlerin salınımına

yol açar. Bu hücreler aktive edildiğinde inflamatuvar mediatörlerin ve proteolitik enzimlerin salınımına neden olur (11).

Carlton prematür hayvan modellerinin akciğerlerinde olgun makrofaj ve granülosit sayısının çok az olduğunu, mekanik ventilasyon başlatıldıktan hemen sonra bu hücrelerin sayısının arttığını göstermiştir (12). Alveolar lavajda granülositlerin görülmesi pulmoner ödem ve akciğer hasarı ile uyumludur, ayrıca dolaşımdaki granülositlerin azalması ile paralellik gösterir. Doğumdan bir saat sonra dolaşımdaki granülosit sayısı düşük olan prematüre bebeklerde BPD gelişme riskinin arttığı ileri sürülmüştür (13).

Bronşiyal aspirattaki artmış TGF-β, L-selektin, ICAM-1 ve IL-8 düzeylerinin, serumda artmış soluble E-selektin ve ICAM-1 düzeylerinin, idrarda artmış bombesin benzeri peptidlerin BPD gelişimi ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar vardır (8, 14-16).

Korioamnionit riski gestasyon yaşı azaldıkça artmaktadır. Kolonize olan bakteri inflamasyon kaskadını başlatarak prematüre doğum ve membran rüptürünü tetikleyen sitokin, kemokin, prostaglandin ve diğer biyoaktif maddelerin salınımına neden olur. (17). Bu inflamatuvar cevap nörolojik hasar, serebral palsy, NEK ve BPD'ye yol açabilir (8).

Tekrarlayan immatür akciğer gerilmesi nedeni ile oluşan barotravmanın (volutravma) BPD'nin patogeneziye etkili olduğu ileri sürülmüştür. Neonatal

bakımdaki ilerlemeler ile birlikte, hiperkapniye izin verilmesi, düşük basınç, sürfaktan replasmanı, antenatal glukokortikoid uygulanması prematüreldeki kronik akciğer hastalığı (KAH) gelişimini azaltmıştır. Bununla birlikte boratravma ile birlikte geleneksel oksijen kullanımının ileri derecede prematüre bebeklerde akciğer hasarının major başlatıcısı olmadığını destekleyen çalışmalar da vardır. Yüksek oksijen desteği olmadan mekanik ventilasyon uygulanan prematüre hayvanlarda BPD'nin patolojik lezyonları görülmüştür (18).

### Patoloji

İnsan akciğer gelişiminde postkonsepsiyonel ilk 7 haftada bronkopulmoner segment düzeyine kadar hava yolu gelişimi ve çok sıralı iğsi hücrelerden oluşan yüzey epiteli embriyonal dönem, 7-16 haftada asinüs düzeyine kadar 16-25 dikomotoz dallanma olur, solunum epiteli ve kartilaj dokuda farklılaşma, preasiner damarlarda anjiyogenik gelişimin olduğu psödoglandüler dönem, 16 haftadan 26-28 hafta arasında kanaliküler dönemde tip 2 epitel hücrelerinin farklılaşması, bronşiyal epitelten farklılaşır ve küboidal hücrelere döner. 20 haftada kapillerlerin oluşması ile vaskülogenez ile distal pulmoner dolaşım gelişir ve ilerideki gaz değişim üniteleri intersitisyel dokuların azalması ile inceler, 26-28 ile 32-36 gestasyonal hafta arası dönem sakküler dönemdir. Sakküler duvarların intersitisyel boşluklarında belirgin azalma olur. Sekonder yarıklar (alveolar gelişimin öncüleri) silindirik sakküllere bölünür. Bu yarıқта çift kapiller tabaka vardır. Alveolar dönem 32-36 haftada başlar ve postnatal 2 yaşa kadar devam eder. Bu sekonder yarıқта inceleme ve genişlemeye artma ve alveol oluşturmak için kapillerlerin füzyonu bu dönemde olur (19). Burri (20) psödoglandüler dönemde sadece iletim hava yollarının olduğu fikrinin doğru olmayabileceğini ileri sürerek bu dönemde ileride gaz değişimini sağlayan hava yollarının da bu dönemden olabileceğini işaret etmiştir. Alveolarizasyon kesildikten sonra bile alveolar gelişim için bazı potansiyellerin olması bu embriyonal gelişim dönemlerinin birbirinin devamından ziyade her birinin ayrı bir süreç olabileceği ileri sürülmüştür.

Genetik BPD'yi değişik oranlarda etkileyebilir. Popülasyondaki genetik polimorfizm BPD gelişimindeki riskin artmasına neden olabilir (21).

BPD'li hastaların otopsilerindeki akciğer patolojik bulguları antenatal ve postnatal yeni tedaviler ile birlikte değişiklik göstermiştir. Sürfaktan kullanımından önce BPD'deki en belirgin patolojik bulgular hava yolu hasarı, inflamasyon, parenkimal fibrozis idi. Yakın zamanda ise BPD nedeni ile ölen bebeklerin akciğerlerinde fibrozisin az daha olduğu ve üniform inflasyonun daha çok olduğu gösterilmiştir (22). Van Lierde ve ark (23) tarafından yapılan çalışmada iki farklı BPD patolojisi tanımlanmıştır. Bronşiyolitik grup olarak tanımlanan grupta Nortway ve ark. (1) tarafından tanımlanan eski BPD'nin patolojik bulguları ile uyumluydu. Diğer bir form olan interstisyel form ise terminal hava boşluklarının gelişiminde duraklama olarak tanımlanmıştır. Yine bu terminal hava

boşlukları kalınlaşmış fibroze olmuş fakat alveolarize olmamış hava boşlukları olduğu gösterilmiştir (23). Bununla birlikte Hislopp ve ark.'nın (24) çalışmasında ise hiyalen membran hastalığı olmayan mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerin akciğer alveol sayısında azalma ve alveol iç çapında küçülme saptanmıştır.

Eski BPD'de atelektazi ve aşırı inflasyon gibi inflasyon paterninde bozulmalar, hiperplazi, squamöz metaplazi gibi ağır hava yolu epitel lezyonları, hava yolu düz kasında hiperplazi, yaygın fibroproliferasyon, belirgin vasküler hipertansif lezyonlar, alveol ve iç yüzey alanında azalma görülürken yeni BPD'de alveolar hipoplazi ve asiner komplekste azalma, azalmış ve dismorfik kapillerler, değişken intersitisyel fibroproliferasyon, daha hafif arteriyel ve arteriolar vasküler lezyonlar, değişken oranlarda hava yolu düz kasında hiperplazi tanımlanmıştır (9, 19). Stocker (25) çalışmasında sürfaktanla tedavi edilen grupta nekrotizan bronşiyolit olmadığı ve normal kapiller yatak olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan aynı çalışmada sürfaktan tedavisi almış veya almamış BPD'li hastalarda postkonsepsiyonel 40. haftada BPD olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında asiner gelişimde duraklama saptanmıştır (26). Sonuç olarak postnatal sürfaktan tedavisinin BPD'li hastalarda asiner gelişimin inhibisyonunu değiştirmediği sonucuna varmışlardır. Antenatal steroid tedavisi ve postnatal sürfaktan tedavisi olsun ya da olmasın BPD'li hastalarda alveolarizasyonda azalma kapiller, morfolojide anormallikler ve değişken sellülarite ve fibroproliferatif intersitisyum gösterirler.

KAH gelişimindeki multipl patofizyolojik mekanizmalar ve ileri derecede prematüre bebeklerde akciğer gelişiminin duraksaması "yeni BPD"nin nedeni olabilir (26).

### Kronik Akciğer Hastalığının Tedavisi

#### Solunum Desteği

Sürfaktanın tedaviye girmesi ile birlikte yaşayan prematür yenidoğan sayısı artmıştır. Bununla birlikte sağ kalım oranı arttıkça BPD hızında artış olmuştur. Bu durum CPAP, senkronize olan veya olmayan konvansiyonel ventilatörler, yüksek frekanslı ventilatörler gibi uygulanan solunum desteklerinin gözden geçirilmesini gündeme getirmiştir (27).

#### Yüksek Frekanslı Ventilasyon

BPD'nin önlenmesinde yüksek frekanslı ventilasyonun konvansiyonel ventilasyona üstün olduğu-nu gösteren çalışmaların yanı sıra bu tedavilerin birbirine üstünlüğünün olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (28-32).

CPAP'ın diğer mekanik ventilatör tedavilerine göre daha nazik, daha az invaziv olduğundan akciğer hasarını ve dolayısıyla BPD'yi azaltabileceği düşünülmüştür (33). CPAP'ın sık kullanıldığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha az oranda BPD görülmesine karşın diğer ventilatör tedavilerine göre anlamlı istatistiksel fark

bulunmamıştır (34). Erken sürfaktan tedavisi, kısa süreli konvansiyonel ventilasyon ve CPAP ile solunum desteğinin devam etmesinin BPD'yi önlediğine veya azalttığına dair sonuçlar tartışmalıdır (35-37).

Mekanik ventilasyondaki barotravmanın etkilerini azaltmak amacı ile permissiv hiperkapni yeni tedavi yaklaşımı olarak gündeme gelmiştir (38-40). Yapılan bir çalışmada 36. gestasyonel haftada hiperkapniye izin verilen hasta grubunda kontrol grubuna ventilatör desteklerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (39). Diğer bir çalışmada ise solunum ve diğer klinik sonuçlar açısından bir fark bulunmamıştır (40, 41).

### Nitrik Oksit Tedavisi

Yakın zamanlarda inhale nitrik oksit tedavisinin KAH insidansını ve KAH'dan ölümü azalttığına ve nörogelişimsel sonuçları düzelttiğine dair çalışmalar vardır (42). Buna karşın özellikle 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip olan prematürelde inhale nitrik oksit tedavisini başarısız olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (43-45).

### Anti Oksidan Tedavi

Etiyopatogeneizde oksijen radikallerinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile antioksidan tedavilerini değerlendiren çalışmalar yapılmış ancak BPD üzerine yararlı etkileri gösterilememiştir. (46, 47).

Diğer taraftan rekombinant human süper oksit dismutazın hücre kültüründe ve hayvan modellerinde hiperoksik akciğer hasrını azalttığının gösterilmesinden sonra yapılan plesebo kontrollü çalışmalarda plesebo grubuna göre çalışma grubunda BPD insidansında fark görülmez iken 6. ve 12. aylarda çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha az solunum medikasyonuna ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (48, 49).

### Oksijen Tedavisi

Kronik akciğer hastalıklı hastanın ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine bağlı alveolar hipoksemisi vardır. Akciğer perivasküler alanlardaki oksijen seviyesi azalır, bu da vazoaaktif ajana yanıtta artış, akciğer vasküler rezinstansında irreverzibl artışa yol açabilen yapısal bozulma, akciğer vasküler gelişiminin bozulması gibi kompleks etkilere neden olur (50). Eğer tedavi edilmezse, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanır. KAH'lı hastalarda kronik alveolar hipoksemisinin kötü sonuçları pulmoner hipertansiyona ve sağ ventrikül yemeziğine ek olarak yavaşlamış somatik ve beyin gelişimidir (50).

Güncel uygulama nazal kanül yardımı ile bebek uyanık iken arteriyel oksihemoglobin satürasyonunu (SaO<sub>2</sub>) %92-95 arasında sağlayacak şekilde oksijen desteğinin yapılmasıdır (51, 52). Pulmoner hipertansiyonun klinik ve ekokardiyografik bulguları varsa, SaO<sub>2</sub> %95-96 olmalıdır (53). Nazal prongla oksijen tedavisi sırasında solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu nadiren %35'in üzerine çıkar, bu

konsantrasyon oksijen kaynaklı akciğer hasarına neden olmaz (54). Pulse oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçülürken bebek sakin ve uyanık olmalıdır. Her 2-3 haftada bir bu ölçüm bebek düşük akımlı oksijen alırken 10 dakika oda havası solutulduktan sonra yapılmalıdır, şayet SaO<sub>2</sub> %92'nin üzerinde ise bebek uyanık iken oksijen vermekten vazgeçilebilir. Oksijen tedavisi ilk olarak uyanık iken azaltılır ve destek oksijen tedavisini kesmeden önce sıklıkla uyku sırasında SaO<sub>2</sub> değerlendirilir çünkü SaO<sub>2</sub> sıklıkla uykuda uyanıklıktan daha düşüktür. Geçici olarak beslenme veya ajitasyon sırasında destek oksijen tedavisinin artırılması önerilmemiştir. Bu aktiviteler nadiren uzamış hipoksinin nedenidir, eğer uzarsa idame destek oksijen dozu çok düşüktür veya bebeğin artmış sağdan sola şantlı epizodik pulmoner hipertansiyonu olabilir. Hipoksemi ısrar ederse nazal prongla verilen oksijen akım hızı artırılmalıdır. Oksijen tedavisi diüretik ve sıvı kısıtlaması sonlandırıldıktan sonra kesilmelidir (8).

Somatik büyüme hızı (günde gram) yeterli kalori alımına rağmen oksijen tedavisinin kesilmesini izleyen haftalarda %20'den daha fazla azalıyor ve ya duruyorsa, anlamlı intermittan hipoksemimin güçlü bir kanıtı olarak düşünlmeli ve oksijen tedavisi yeniden başlatılmalıdır. Yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra ilk 2-3 ayda destek oksijen ihtiyacı artmış veya yetersiz kalmışsa eşlik eden durumların varlığına bakılmalıdır (ör: gastroözefagiyal reflü, aspirasyon, daha önce tanı almamış doğumsal siyanotik kalp hastalığı gibi) (50).

### Diüretik Tedavisi

Uzun süreli diüretik tedavisinin etkisi kanıtlanmamıştır ve diüretik akciğer fonksiyonlarını düzeltici etkisi bilinmemektedir (55). Bununla birlikte basit diüretizin ne direk ne de indirek etkisi diüretiklerin yararlı olduğunu gösteren kanıtlar değerildir. Doğru tanı konmuş KAH'nda diüretik gereksinimi yoktur (50).

Kısa süreli diüretik tedavisi akut sıvı yüklenmesi ve tanısı kesinleşmiş KAH'lı bebekte kullanılabilir. Yaygın olarak kullanılan diüretik oral 1-2 mg/kg dozda furosemiddir, tiazid ve spironolaktonun ek yararlı etkileri yoktur. İn hale furosemidin KAH'lı hastalarda akciğer mekanığini düzeltici etkisi bildirilmemiştir ve yaygın olarak kullanılmamaktadır (56). Eğer diüretik tedavisi başlatılacaksa KCl ilavesi metabolik alkalozu ve hipokalemiyi önlemek için yapılmalıdır. Gaz değişimi düzelince diüretik tedavisi 2-4 hafta süre ile alterne doza geçilip kesilmelidir. Uzamış diüretik tedavisinin 2 önemli komplikasyonu vardır (57). Hipokalemi, alkaloz ve hipoventilasyon meydana gelebilir. Diüretik alırken KAH'lı hiperkapneik hastanın kan PH'ı 7.30-7.35 arasında olmalıdır. Uzamış diüretik tedavisi hiperkalsiüri, sekonder hiperparatiroidizm ve nefrokalsinozis ile sonuçlanabilir. Bebeklerin çoğu uzun süreli diüretik tedavisine ihtiyaç duymazlar.

### İnhale Bronkodilatör Tedavi

Prematüre bebekler bronkokonstriktör uyarıya cevap verebilir ve KAH bağımsız bazı bebeklerde bronşiyal kas hipertrofisi, hava yolu hiperresponsivitesi vardır (58).

Kronik akciğer hastalıklı bebeğin klinik değerlendirmesinde persistan veya intermittan wheezing saptanır ve pulmoner fonksiyon testlerinde ekspiratuvar akımı kısıtlıdır. Bebeğe reverzibl hava yolu obstrüksiyonunun klinik kanıtları varsa intermittan inhale  $\beta_2$  agonist tedavi endikasyonu olabilir.

Klinisyen  $\beta_2$  agonist ilaç kullanımı sırasında 2 ciddi potansiyel tehlikeye dikkat etmelidir.  $\beta_2$  ilaç kullanımı sırasında  $\beta_2$  agonist vazodilatasyona yol açarak hipoksemi yapar. KAH'lı hastaların çoğunda bronkokonstrüksiyona bağlı olmayan fakat hava yolu metaplasisine ve mukus tıkaçlarına bağlı olan fokal distal hava yolu obstrüksiyonu vardır (59). Bu bebeklerde ventilasyon kötüdür ve akciğer ünitelerinin perfüzyonu iyi değildir ve bu bebekler  $\beta_2$  agonist tedavisine cevap vermezler. Fakat çok yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımında bu  $\beta_2$  agonist tedavi az ventile olan akciğer ünitelerindeki pulmoner kan akımını artırabilir, böylece ventilasyon-perfüzyon dengesini ileri derecede bozar, hipoksemiye neden olur. İkinci olarak KAH'lı ve trekeomalazili bebeklerde  $\beta_2$  agonist tedavi hava yolu instabilitesini artırır. Kronik akciğer hastalıklı hastaların yaklaşık %50'sinde trakeomalazi vardır (60). Agonist tedavisi hava yolu stabitesini azaltarak hava yolu rezistansını arttırabilir (paradoksik cevap) ve bronkokonstriktör etkileri olan ilaçlar hava akımındaki kısıtlılığı azaltabilir. Bu fenomen KAH'lı bebeklerdeki inhale bronkodilatör tedavinin akciğer mekaniği üzerindeki neden farklı etkileri olduğunu açıklayabilir (61).

### Antiinflamatuvar Tedavi

Kronik akciğer hastalıklı bebeklerde en çok kullanılan antiinflamatuvar ilaç kortikosteroiddir ve bu hastalardaki tedavisi tartışmalıdır. Kısa süreli parenteral deksametazon tedavisi ekstübasyonu hızlandırdığı ve KAH olduğu kesinleşmiş bebeklerde geçici bir düzelme olduğu gösterilmiştir. Uzun dönemde maliyet, morbidite ve mortalite üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir. Birçok çalışma deksametazon tedavisi sırasında somatik ve beyin büyümesinde geçici bir duraklama olduğunu bildirmişlerdir (62). En son yapılan randomize kontrollü çalışmalarda KAH ve mortalite hızı üzerine hiç etkisinin olmadığı fakat GİS perforasyon insidansını arttırıp somatik büyümeyi azalttığı gösterilmiştir (63). Kronik akciğer hastalıklı hastalar evde inhale steroid ile tedavi edilmemelidir.

Kortikosteroidler sitoplazmik reseptörler vasıtası ile doğrudan DNA'ya bağlanır. Genlerin transkripsiyonunda değişiklik bazı genlerin promotör bölgesi ile etkileşim yoluyla etkilerini gösterirler. Birçok proinflamatuvar proteini azaltırken antiinflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu arttırır. Bu hastalarda proinflamatuvar inflamasyon 7-10 gün içinde maksimal düzeydedir. Bu

nedenle kortikosteroidler maksimal etkilerini bu dönemde gösterirler. Fakat birçok neonatolog steroidi prematürelere 2. veya 3. haftada uygulamaktadır. Perinatal dönemde uygulanan kortikosteroid uygulamasının nörolojik disfonksiyon ile ilişkisi net değildir. Kortikosteroidler toksik etkisini direk nöronları etkileyerek büyüme faktörlerini etkileyerek, indirek yoldan nöronların fizyolojik strese duyarlılığını artıran etki yaparak veya miyelinizasyonda bozukluklar yaparak gösterir (64). Kortikosteroidler sinir büyüme faktörlerinin ekspresyonunda azalmaya neden olur (65). Koyunlarda yapılan çalışmada antenatal deksametazonun miyelinizasyonda gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir (66).

### Düşük Doz Kortikosteroid Tedavisi

Antenatal betametazon tedavisi sürfaktan eksikliğini ve prematürünün diğer komplikasyonunu azaltabilir. Fakat postnatal deksametazon tedavisini birçok olumsuz etkileri vardır (67). Deksametazonun nörotoksik etkisinin prezervatif amaçla kullanılan sülfite bağlı olduğu ileri sürülmüştür (68).

Düşük doz hidrokortizon ile tedavi edilen bebeklerde BPD'nin azaldığı gösterilmiştir (69). Ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Beslenme Tedavisi

Perinatal dönemdeki malnütrisyon postnatal dönemde akciğer hasarı ve akciğer iyileşmesinde gecikmeyi arttırarak KAH'a neden olur (70). Prematür bebeklerin spesifik besinlere ihtiyaçları vardır ve bu besinler formül mamalarda yetersizdir. Daha önce vitamin A ve vitamin E gibi spesifik besin eksiklerinin KAH'na neden olduğu gösterilmiştir, bu eksik besin maddeleri formül mamalara uygun şekilde eklenmiştir. Prematür bebeklerde eksik olan diğer bir besin pulmoner sürfaktan sentezinin prekürsörü olan inositoldür (71). Bu bebeklerde malnütrisyon ve büyüme geriliğinin, akciğer onarımını geciktirme riski vardır. Bu bebeklerde vitamin A kinetiği ve yağ absorpsiyon bozukluğu, GÖR, anormal akciğer mekanikleri ile açıklanamayacak artmış enerji kullanımı ve oral alımda isteksizlik olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (72). Randomize kontrollü multisentrik bir çalışma vitamin A desteğinin BPD'de az ama anlamlı bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir (73).

Ortalama büyüme hızını 15-30 g/gün olacak şekilde günlük 110-150 kalori/kg kalori alımı sağlanmalıdır (74). Günlük 135 kal/kg alıma rağmen büyüme hızı 15-30 g sağlanamayan bebeklerde eşlik eden büyümeyi ve akciğer onarımını etkileyecek aşağıdaki durumlar araştırılmalıdır;

1. Oksijen tedavisinin aşırı azaltılması veya erken kesilmesi nedeni ile bebekte hipoksemi varlığı
2. Anemi nedeni ile dokulara yetersiz oksijen taşınması
3. Gastroözefajiyal reflü varlığı
4. Asiyenotik konjenital kalp hastalığı, trakeomalazi, trakeal stenoz, trakeoözefajiyal malformasyon,

vasküler halka veya yutma disfonksiyonuna sekonder aspirasyon gibi büyüme geriliğne neden olabilecek eşlik eden bir hastalık varlığı

##### 5. Oral alımı reddetme davranışı.

#### Uzun Dönemde Prognoz

Tüm yayınlanmış uzun süreli pulmoner fonksiyonlara ait takip çalışmaları sürfaktan replasman tedavisinden önce doğan KAH'lı çocuklar üzerinde yapılmıştır ve antenatal steroid tedavisinin BPD ve uzun süreli fonksiyonlar üzerine etkilerini gösteren veriler yoktur. Bazı çalışmalar KAH'ın parenkimal akciğer büyümesi ile ilişkili olmadığını düşündürür. (75,76). Aslında KAH'lı vakalar normal akciğer hacimleri (FVC) ile birlikte olan hava yolu obstrüksiyonu olduğunu gösterir, bu da akciğer volümünün normal büyümesine karşın hava yolu boyutlarında normal büyüme olmaması anlamına gelen disanaptik akciğer büyümesini düşündürür. Yakın zamanda uzun süreli BPD'li hastaların takip edildiği 2 çalışma yayınlanmıştır (77, 78). Sonuçlar BPD'li bebeklerin KAH olmayan prematüre bebeklere göre yaşamın ilk 2 yılında 2 kat daha fazla hospitalize edildiğini göstermektedir. Her iki prematüre grupta da termde doğan bebeklere göre daha fazla öksürük ve hişiltiya sahip olduğunu, pulmoner fonksiyonların KAH grubun da daha kötü bulunduğunu göstermiştir (78). Bu çalışmalardaki bebeklere sürfaktan replasman tedavisi, nazik ventilasyon, permissiv hiperkapni veya nonkonvansiyonel ventilatör stratejileri (yüksek frekanslı ventilasyon, inhale nitrikoksit, ECMO) gibi yeni tedavi yaklaşımları uygulanmamıştır. Bütün bu uygulamaların

#### Kaynaklar

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of membrane disease. N Engl J Med. 1967;276-:357-68.
2. Pusey VA, Macpherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged rtificial ventilation of the newborn infant. Can Med Assoc J. 1969;100:451-57.
3. Bancalari F, Abdenour GE, Feller R, et a. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation . J Pediatr. 1979;95:819-23.
4. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. Pediatrics. 1988;82:527-32.
5. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. Clin Perinatol. 1998; 25:177-202. , Farrell PA, Fiascone JM. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s: a review for the pediatrician. Curr Probl Pediatr. 1997; 27:129-63.
6. Ehrenkranz RA, Walsh-Sukys MC, Vohr BR et al. New consensus definition of bronchopulmonary dysplasia (BPD\_DEF) predicts pulmonary and neurodevelopmental outcomes in early infancy. Pediatr Res. 2001; 49:276.
7. Palta M, Sadek-Badawi M, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G. Functional assessment of a multicenter very low-birth-weight cohort at age 5 years. Newborn Lung Project. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:23-30.

uzun dönemde pulmoner prognozu etkilediği düşünölmektedir. Uzun dönemde pulmoner sekelleri değerlendirmede özellikle doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde bu tedavileri içeren daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Araya Giren Viral Enfeksiyonların Önlenmesi

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) KAH'lı bebeklere ve çok küçük prematüre bebeklere RSV'ye karşı geliştirilen insan monoklonal antikorlarının (palizivumab) uygulanmasını önermektedir. RSV sezonunda 5 ay (kuzey yarım kürede kasım-mart) süre ile ayda bir 15mg/kg/doz intramusküler palizivumab kullanılması RSV bağlı hospitalizasyonda %55, hastanede tedavi edilenlerin kalış süresinde %42 azalma sağlamıştır. Altı aylık veya daha büyük KAH'lı hastalara Ekim-Kasım ayında influenza aşısı da yapılmalıdır (79). Yakın zamanda Avusturya'da yapılan bir çalışma bu riskli bebeklerde RSV enfeksiyonun önlenmesinin maliyet bakımından yararının olmadığını göstermiştir (80). Şu anda RSV ve diğer viral enfeksiyonların önlenmesinin uzun dönemde prognoza etkisi bilinmemektedir fakat sonuca iyi etkileri olabileceği beklenebilir.

Özet olarak yenidoğan bakımı geliştikçe kronik pulmoner sekel ve hayatta kalım etkilenmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler hayatta kalmakta fakat kalıcı olarak akciğer gelişimleri (yeni BPD) bozulmaktadır. Eski BPD KAH ile yer değiştirmiştir. İleriye yönelik bilimsel çalışmalar KAH'ın önlenmesi ve uzun dönemdeki tedavisine yönelik olmalıdır.

8. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723-9.
9. Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, Bauer CR, Stoll BJ, Tyson JE, Shankaran S, Fanaroff AA, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Verter J. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:1632-9.
10. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial: I. Primary outcomes. Pediatrics 2000; 47:370.
11. Gerdes JS, Harris MC, Polin RA. Effects of dexamethasone and indomethacin on elastase, alpha 1-proteinase inhibitor, and fibronectin in bronchoalveolar lavage fluid from neonates. J Pediatr 1988; 113:727-731.
12. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. J Appl Physiol. 1997;83:1307-17.
13. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. Pediatr. 2000;136:466-72.
14. 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 ;102:927-32.
15. Kotecha S, Silverman M, Shaw RJ, Klein N. Soluble L-selectin concentration in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants who develop chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998 ;78:F143-7.
  16. Sunday ME, Yoder BA, Cuttitta F, Haley KJ, Emanuel RL. Bombesin-like peptide mediates lung injury in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Invest*. 1998 ;102:584-94.
  17. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:606-12.
  18. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1333-46.
  19. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:73-81.
  20. Burri PH. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: McDonald JA, editor. *Lung growth and development*. New York: Marcel Dekker 1997. p. 1-35.
  21. Ramet M, Haataja R, Marttila R, Floros J, Hallman M. Association between the surfactant protein A (SP-A) gene locus and respiratory-distress syndrome in the Finnish population. *Am J Hum Genet*. 2000;66:1569-79.
  22. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2000;106:1452-9.
  23. Van Lierde S, Cornelis A, Devlieger H, Moerman P, Lauweryns J, Eggermont E. Different patterns of pulmonary sequelae after hyaline membrane disease: heterogeneity of bronchopulmonary dysplasia? A clinicopathologic study. *Biol Neonate*. 1991;60:152-62.
  24. Hislop AA, Wigglesworth JS, Desai R, Aber V. The effects of premature delivery and mechanical ventilation on human lung growth. *Early Hum Dev*. 1987 ;15:147-64.
  25. 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.
  26. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;16:247-9.
  27. Zimmerman JJ. Bronchoalveolar inflammatory pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1995 ;22:429-56.
  28. Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:174-80.
  29. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in premature infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD000104.
  30. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;347:643-52.
  31. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, Calvert SA. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2002;347:633-42.
  32. Van Reempts P, Borstlap C, Laroche S, Van der Auwera JC. Early use of high frequency ventilation in the premature neonate. *Eur J Pediatr*. 2003 ;162:219-26.
  33. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, Epstein MF, Fitzhardinge PM, Hansen CB, Hansen TN, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics*. 1987;79:26-30.
  34. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW premature infants. *J Perinatol*. 2003; 23:195-9.
  35. De Klerk AM, De Klerk RK. Nasal continuous positive airway pressure and outcomes of premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2001;37:161-7.
  36. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for premature infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD003063.
  37. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, Martin H, Catland D, Siler-Khodr TM, Coalson JJ. Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:1054-62.
  38. Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatol*. 2003;8:441-8.
  39. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile LA, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll B. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatr*. 2002;141:370-4.
  40. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104:1082-8.
  41. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2:CD002061.
  42. Munshi UK, Niu JO, Siddiq MM, Parton LA. Elevation of interleukin-8 and interleukin-6 precedes the influx of neutrophils in tracheal aspirates from premature infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24:331-6.
  43. Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, Gerstmann DR, Labella JJ, Sardesai S, Walsh-Sukys MC, McCaffrey MJ, Cornfield DN, Bhutani VK, Cutter GR, Baier M, Abman SH. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 ;354:1061-5.
  44. Franco-Belgium Collaborative NO Trial Group. Early compared with delayed inhaled nitric oxide in moderately

- hypoxaemic neonates with respiratory failure: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999 25;354:1066-7.
45. Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 ;77:F185-90.
  46. Davis JM, Parad RB, Michele T, Allred E, Price A, Rosenfeld W. Pulmonary outcome at 1 year corrected age in premature infants treated at birth with recombinant human CuZn superoxide dismutase. *Pediatrics*.2003 ;111:469-76.
  47. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, Selander B, Stigson L, Jonsson B, Jonsbo F, Esberg G, Stovring S, Kjartansson S, Stiris T, Lossius K, Virkola K, Fellman V.N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2003 ;143:713-9.
  48. Davis JM, Rosenfeld WN, Sanders RJ, Gonenne A. Prophylactic effects of recombinant human superoxide dismutase in neonatal lung injury. *J Perinatol*. 2000;20:213-6.
  49. Davis JM, Richter SE, Biswas S, Rosenfeld WN, Parton L, Gewolb IH, Parad R, Carlo W, Couser RJ, Baumgart S, Atluru V, Salerno L, Kassem N. Long-term follow-up of premature infants treated with prophylactic, intratracheal recombinant human CuZn superoxide dismutase. *J Appl Physiol*. 1993 ;74:2234-41.
  50. Nievas FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy): an update for the pediatrician. *Clin Pediatr*. 2002 ;41:77-85.
  51. Poets CF, Southall DP. Noninvasive monitoring of oxygenation in infants and children: practical considerations and areas of concern. *Pediatrics*. 1994 ;93:737-46.
  52. Walsh MC, Noble LM, Carlo WA, Martin RJ. Relationship of pulse oximetry to arterial oxygen tension in infants. *Crit Care Med*. 1987;15:1102-5.
  53. Hazinski T. Drug treatment of established BPD. In: Bland RD, Coalson JJ. eds. *Chronic lung disease in Early Infancy*. New York: Marcel Dekker. Inc:1999: 257-283.
  54. Fan LL, Voyles JB. Determination of inspired oxygen delivered by nasal cannula in infants with chronic lung disease. *J Pediatr*. 1983;103:923-5.
  55. Engelhardt B, Elliott S, Hazinski TA. Short- and long-term effects of furosemide on lung function in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1986;109:1034-9.
  56. Rastogi A, Luayon M, Ajayi OA, Pildes RS. Nebulized furosemide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1994;125:976-9.
  57. Downing GJ, Egelhoff JC, Daily DK, Thomas MK, Alon U. Kidney function in very low birth weight infants with furosemide-related renal calcifications at ages 1 to 2 years. *J Pediatr*. 1992;120:599-604.
  58. De Boeck K, Smith J, Van Lierde S, Devlieger H. Response to bronchodilators in clinically stable 1-year-old patients with bronchopulmonary dysplasia. *Eur J Pediatr*. 1998;157:75-9.
  59. Chambers HM, van Velzen D. Ventilator-related pathology in the extremely immature lung. *Pathology*. 1989;21:79-83.
  60. Downing GJ, Kilbride HW. Evaluation of airway complications in high-risk premature infants: application of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics*. 1995;95:567-72.
  61. Davis GM, Nguyen HN, Faucher D. Respiratory responses to salbutamol and dexamethasone in BPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:566-9.
  62. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 1991;88:421-7.
  63. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:95-101.
  64. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003;8:83-91.
  65. Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem*. 1995 ;64:2526-33.
  66. Quinlivan JA, Archer MA, Evans SF, Newnham JP, Dunlop SA. Fetal sciatic nerve growth is delayed following repeated maternal injections of corticosteroid in sheep. *J Perinat Med*. 2000;28:26-33.
  67. Committee on the fetus and newborn. Postnatal corticosteroid to treat or prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 2000;109:330-8.
  68. Baud O, Laudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res*. 2001;5:706-11.
  69. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104:1258-63.
  70. Frank L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 1992;19:541-62
  71. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1992 ;326:1233-9.
  72. Pereira GR, Baumgart S, Bennett MJ, Stallings VA, Georgieff MK, Hamosh M, Ellis L. Use of high-fat formula for premature infants with bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary, and nutritional studies. *J Pediatr*. 1994;124:605-11.
  73. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Lemons JA, Stevenson DK, Bauer CR, Korones SB, Fanaroff AA. 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.
  74. Billeaud C, Piedboeuf B, Chessex P. Energy expenditure and severity of respiratory disease in very low birth weight



- infants receiving long-term ventilatory support. *J Pediatr.* 1992;120:461-4.
75. Northway WH Jr, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, Eichler I, Lamm RL, Brown BW Jr. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990;323:1793-9.
76. Andreasson B, Lindroth M, Mortensson W, Svenningsen NW, Jonson B. Lung function eight years after neonatal ventilation. *Arch Dis Child.* 1989;64:108-13.
77. Chernick V. Long-term pulmonary function studies in children with bronchopulmonary dysplasia: an ever-changing saga. *J Pediatr.* 1998;133:171-2.
78. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of premature birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr.* 1998;133:188-92.
79. Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR.* 2001;50:1-48.
80. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Paediatr Child Health.* 2000 ;36:422-7.

