

Bronkopulmoner Displazi, Adli Otopsi Olguları

Bronchopulmonary Dysplasia, Forensic Autopsy Cases

Dr. Elif Ülker AKYILDIZ,^a
Dr. Işıl PAKIŞ,^a
Dr. Arzu AKÇAY TURAN,^a
Dr. Ferah KARAYEL,^a
Dr. Cemalettin MAKCA^a

^aAdli Tıp Kurumu Başkanlığı,
Morg İhtisas Dairesi, Çobançeşme,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2008

*Bu çalışma, XVII. Ulusal Patoloji
Kongresi'nde (İstanbul 8-13 Eylül
2007) poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Elif Ülker AKYILDIZ
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı,
Morg İhtisas Dairesi Çobançeşme,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ulker33@yahoo.com

ÖZET Bronkopulmoner displazi uzun süre yüksek konsantrasyonlu ve yüksek basınçlı mekanik ventilasyon yapılan yenidoğanlarda izlenen kronik bir akciğer hastalığıdır. Düşük doğum ağırlığına sahip yenidoğanlarda, sağ kalım oranı tıptaki gelişmeler sayesinde artmıştır ve bronkopulmoner displazi bu infantlarda izlenen en önemli komplikasyondur. Ani ölüm ya da tıbbi uygulama hatası iddiası nedeniyle yapılan adli otopsiler bu hastalığın temel özelliklerini anlamada önemli bir bilgi kaynağını oluşturmaktadır. Bu çalışmada, yoğun bakımda tedavi edilirken ölen 6 bronkopulmoner displazi olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bronkopulmoner displazi; infant, prematür doğum

ABSTRACT Bronchopulmonary dysplasia is a chronic lung disease that develops in newborns that have been under long-term high concentration and high-pressure mechanical ventilation. Recent medical developments increased the survival rates of the low birth weight infant; however, bronchopulmonary dysplasia is the most important complication observed in the long term in these infants. Medico legal autopsies of these cases (due to sudden death or malpractice) are important sources of knowledge for understanding the characteristics of bronchopulmonary dysplasia. Six BPD cases who deceased while being treated in the intensive care unit have been presented.

Key Words: Bronchopulmonary dysplasia; infant; premature birth

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(6):972-6

Bronkopulmoner displazi (BPD), uzun süre yüksek oksijen konsantrasyonlu ve yüksek basınçlı mekanik ventilasyon uygulanan yenidoğanlarda görülen kronik bir akciğer hastalığıdır.¹ Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören infantlarda izlenen bu hastalık yüksek mortalite hızına sahiptir. İlk kez 1967 yılında Northway tarafından tarif edilmesinden bu yana hastalığın tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve morfolojisi hakkında değişik görüşler ileri sürülmüştür. Bazı yazarlar BPD'yi "28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde persistan değişiklikler olması" olarak tanımlarken, bazıları "en az 1 hafta mekanik ventilasyon uygulanmış prematür infantın, 1 aylık olduğunda halen oksijen desteğine ihtiyaç duyması" olarak tanımlamışlardır.²⁻⁸ "National Institute of Child Health and Human Development (NIHCD)/National Heart, Lung and Blood Institute", 2000 yılında BPD tanımını belirlemek amacıyla yaptığı toplantıda şu sonuçları açıklamıştır:

a) BPD terimi “yenidoğanın kronik akciğer hastalığı” anlamında kullanılmalıdır.

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

BPD gelişimi açısından risk faktörlerini araştıran çalışmalarda öncelikle prematürite/immatürite, mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi üzerinde durulmakla birlikte prenatal enfeksiyon, şiddetli respiratuar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriozus (PDA), akciğer ödemi, erkek cinsiyet ve genetik yatkınlık gibi başka risk faktörleri de mevcuttur.¹⁻⁸

Morfolojik değişikliklere göre BPD’yi, akut dönem, iyileşme dönemi ve kronik dönem olmak üzere 3 dönemde incelemek mümkündür; akut dönemde bronşiyollerde ve alveoler duktuslarda akut ve kronik inflamasyon, skuamöz metaplazi, bazı bronşiyollerde nekrotizan obstrüktif bronşiyolit, distal hava yollarını döşeyen küboidal tip II pnömositlerde artış izlenirken iyileşme döneminde, alveoller dokuda yama tarzında interstisyel fibrozis ve inflamasyon izlenmektedir. Kronik dönemde ise, bazı bronşiyollerde submukozal fibrozis ve musküler hiperplazi ile tıkanma, bazı alveollerde fibrozis ile tıkanma, kapiller damarlarda artış, küçük arterlerde intimal kalınlaşma, medial hiperplazi (pulmoner hipertansiyonun morfolojik bulguları) ve 1 yıldan fazla yaşayan bebeklerde sağ ventrikül hipertrofisi tespit edilebilen morfolojik değişikliklerdir.¹⁰⁻¹⁵

Bu çalışmada, yoğun bakım servisinde tedavi edilirken ölen ve yapılan adli otopsilerinde BPD tanısı alan 6 olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olguların 3’ü kız 3’ü erkektir. Üç olgu hakkında ayrıntılı klinik bilgiler mevcut iken diğer 3 olgu ile ilgili klinik bilgi mevcut değildir. İki olgunun otopsisini İstanbul dışında yapılmıştır ve biri kimsesiz bebektir. Tüm olgular yoğun bakımda oksijen tedavisi almış olup tedavi süreleri 10-80 gün arasında değişmektedir. Klinik bilgilerine ulaşılabilen 3 olgu 23-34. gebelik haftasında doğmuş olup doğum ağırlıkları 790-1360 gr arasında değişmektedir. Bu olgular klinikte sepsis tanısı almış olup kan ya da Beyin omurilik sıvısında (BOS) üreme saptanmıştır. Olgulara ait bazı klinik bilgiler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Akciğerlerin makroskopik incelemesinde hiperemi, yer yer solid kıvam, pembe renkli ve koyu renkli alanların oluşturduğu alacalı görünüm dışında bir özellik saptanmamıştır. Akciğerlerden alınan örneklerin mikroskopik incelemesinde alveol septumlarında inflamasyon ve fibrozis ile kalınlaşma, hyalen membran artıkları ve tip II alveol epitel hücre artışı görülmüştür (Resim 1). Mikroskopik bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir.

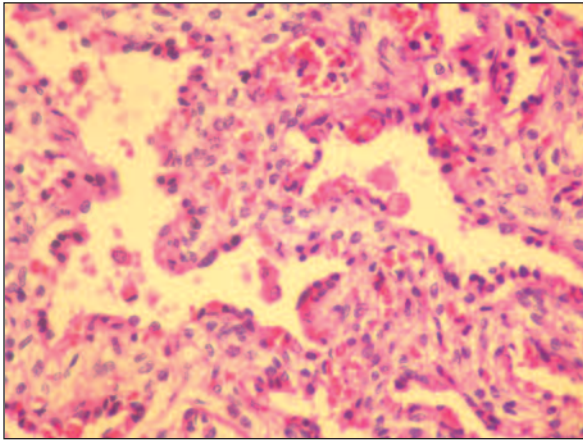
TARTIŞMA

BPD gelişimi açısından risk faktörlerini araştıran çalışmalarda öncelikle prematürite/immatürite,

TABLO 1: Olgulara ait klinik bilgiler görülmektedir.

OLGU	Yaş (gün)	Gebelik haftası	Doğum ağırlığı (gr)	Otopside saptanan ağırlık (gr)	RDS	Sepsis	EMR	NEK	PDA	Eklampsi	Enfeksiyon	Hiperkalemi	Postmortem kültür
1	80	23	790	950	+	+	+	+	+			+	BOS'ta Serratia marsessens
2	60	34	1360	3450	+	+		+		+			Kanda Serratia marsessens
3	76	22	650 (kız gebelik)	2050	+	+		+			Koryoamniyonit ve yenidoğan pnömonisi	+	BOS'da stafilocok
4				1600									
5				1500	+								
6	60			770									

RDS: Respiratuar distres sendromu, EMR: Erken membran rüptürü, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriozus, BOS: Beyin omurilik sıvısı.



RESİM 1: Alveol septumlarında fibrozis ve inflamasyon ile kalınlaşma, alveol iç yüzlerinde tip II alveol epitel hücre artışı (HE x 200).

mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi üzerinde durulmaktadır.¹⁶ Prematür doğumlar ve bunu takip eden olaylar (oksijen verilmesi, mekanik ventilasyon, enfeksiyonlar) akciğerlerde alveoler ve vasküler gelişim arasındaki dengeyi bozmaktadır.¹⁷ Yip ve ark. 110 düşük doğum ağırlıklı yenidoğanı inceledikleri serilerinde 501-750 gr ağırlığındaki olguların tümünde BPD gelişirken 1250 gr'dan fazla ağırlıktaki bebeklerde bu oranın %6.25'e düştüğünü, 30. gestasyonel haftayı geçmiş bebeklerin hiçbirinde BPD gelişmediğini saptamışlardır.¹⁸ Olgularımızın tümüne mekanik ventilasyon uygulanmış olması, ilk 3 olguda doğum ağırlıklarının 1360 gr ve aşağısında saptanması, son 3 olgunun doğum ağırlıkları bilinmese de otopside saptanan ağırlıklarının bile 770-1600 gr arasında değişmesi literatür bilgilerini desteklemektedir.

BPD patogenezinde mekanik ventilasyonun akciğerde akut hasara neden olduğu ve bunun sonucunda akciğerde yapısal ve fizyolojik değişiklik-

ler meydana geldiği ileri sürülmektedir.¹⁵ Yüksek konsantrasyonlu oksijen biyokimyasal yolla akciğere toksik etki yapmaktadır.¹⁹ Oksijen hücre içinde oksidatif metabolizma ile serbest radikallere dönüşür ve hücre membranına zarar verir. Ayrıca yüksek konsantrasyonda oksijen polimorf nüveli lökositlerin migrasyonuna ve proteolitik enzimlerin salınımına neden olarak akciğer dokusunda inflamasyona neden olur. Deneysel hayvan çalışmalarında ve insanlarda yapılan incelemelerde, prematür doğumlarda toksik oksijen metabolitlerini durduran enzimatik sistemlerin henüz gelişmediği, bu nedenle infantın oksijen hasarına karşı daha hassas olduğu saptanmıştır.^{11,20} Bu yüzden önceleri hyalen membran hastalığı izlenen yenidoğanlarda mekanik ventilasyon ve yüksek konsantrasyonlu oksijen solunması ile meydana geldiği ileri sürülen BPD'nin yüksek konsantrasyonda olmayan oksijen vermekle de meydana gelebileceği gösterilmiştir.^{10,21} Olgularımızda mikroskopik incelemede iyileşme dönemine ait bulgular izlenmiştir. Alveol septumlarının fibrozis ve inflamatuvar hücre varlığı ile kalınlaşması en dikkat çeken bulgudur. Olgularımızın tümünde eskiden oluşan alveol epitel zararının bir göstergesi olan hyalen membran artıkları ve tip II alveol epitel hücre artışı saptanmıştır.

BPD gelişimi açısından diğer risk faktörleri prenatal enfeksiyon, şiddetli RDS, PDA, akciğer ödemi, erkek cinsiyet ve genetik yatkınlıktır.¹⁶ İntrauterin enfeksiyonlar özellikle koryoamniyonit, fetal akciğeri oksijen ve basıncın meydana getirdiği travmaya karşı daha hassas hale getirmektedir.^{22,23} Serimizde bir olguda PDA, bir olguda ise koryoamniyonit ve yeni doğan pnömonisi tespit edilmiştir. Smith ve ark. yoğun bakım ünitelerinde

TABLO 2: Olgulara ait akciğer kesitlerinde saptanan mikroskopik bulgular.

Olgu	Alveol septumlarında inflamasyon	Alveol septumlarında fibrozis	Tip II alveolar hücre artışı	Hyalen membran artıkları	Ödem	Atelektazi
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+		
5	+	+	+	+		+
6	+	+	+	+		+

solunum yetmezliği nedeni ile ventile edilen tüm yeni doğanlar içinde BPD oranını %8.2 bulunmuş, RDS ile izlenenler arasında ise bu oranın %41'e çıktığını saptamışlardır.²⁴ Serimizde bununla uyumlu olarak 4 olguda klinik takipte RDS tanısı mevcuttur.

Erkek cinsiyet de risk faktörleri arasında sayılmaktadır.¹⁶ Üçüncü trimesterde erkek fetusların olgunlaşması kız fetuslara göre 1 hafta geriden gelmektedir. Bu durumun androjenik hormonların etkisi sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Erkek infantlarda bu nedenle RDS daha sık görülmektedir.²¹ Olgularımızda 2 cinsiyet eşit oradadır.

Hastalarda ölüm nedeni sıklıkla hastalığa eşlik eden kor pulmonale, enfeksiyon ve apnedir.²⁵ Mayes ve ark. yenidoğan servisinde yatan BPD tanısı almış 22 hastayı inceledikleri çalışmalarında

hastaneye yatış sonrası ilk yılda meydana gelen ölüm oranını %36 olarak saptamışlardır.²⁶ Serimizde 3 olguda sepsis ve nekrotizan enterokolit saptanmış, postmortem kan ve BOS kültürlerinde üreme görülmüş, tüm olgular ilk yıl içinde kaybedilmiştir.

Sonuç olarak BPD, mekanik ventilasyon ile solunum desteği verilen infantlarda izlenen bir kronik akciğer hastalığıdır.²⁷ Tıpta sağlanan gelişmeler düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama oranlarını arttırmıştır ve BPD, bu bebeklerde izlenen en önemli komplikasyondur. Bu olgularda ani ölüm sonucunda ya da hasta yakınlarının tıbbi uygulamaya hatası iddiaları yüzünden yapılan adli otopsilerinde elde edilen bulgular, mortalitesi yüksek bir hastalık olan BPD'nin temel özelliklerini anlamak açısından önemli bir bilgi kaynağıdır.

KAYNAKLAR

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- Toce SS, Farrell PM, Leavitt LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring systems for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138:581-5.
- Sinkin RA, Cox C, Phelps DL. Predicting risk for bronchopulmonary dysplasia: selection criteria for clinical trials. *Pediatrics* 1990;86:728-36.
- Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999;104:1345-50.
- Palta M, Sadek M, Barnett JH, Evans M, Weinstein MR, McGuinness G, et al. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very low birth weight infants. *Newborn Lung Project. J Pediatr* 1998;132:57-63.
- Davis PG, Thorpe K, Roberts R, Schmidt B, Doyle LW, Kirpalani H; Trial Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Evaluating "old" definitions for the "new" bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002;140:555-60.
- Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, Escobar GJ, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004;144:799-803.
- 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.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- Aksin F. Respiratory tract disorders in the fetus and neonate. In: Wigglesworth JS, Singer DB, eds. *Textbook of Fetal and Perinatal pathology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1991. p.666-71.
- Reyes-Mugica M, Gonzales-Crussi F. Pulmonary Disease in the pediatric age group. In: Saldana M, ed. *Pathology of Pulmonary Disease*. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p.95-7.
- 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.
- 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.
- Corrin B. *Pathology of the Lungs*. London: Churchill Livingstone;2000. p. 40-1.
- Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976;82:241-64.
- Chang LY, Subramaniam M, Yoder BA, Day BJ, Ellison MC, Sunday ME, et al. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:57-64.
- Sarıcı SÜ. Bronkopulmoner Displazi: Tanımı, Patogenezi, Epidemiyolojisi ve Patolojisinde Yeni Görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 60-70.
- Yip YY, Tan KL. Bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *J Paediatr Child Health* 1991;27:34-8.
- Toti P, Buonocore G, Tanganelli P, Catella AM, Palmeri ML, Vatti R, et al. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: an immunohistochemical study. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:22-8.
- 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.
- Maitra A, Kumar V. Diseases of infancy and childhood. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, eds. *Pathologic Basis Of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.137.
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.

23. Ferreira PJ, Bunch TJ, Albertine KH, Carlton DP. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants. *J Pediatr* 2000;136:466-72.
24. Smith J, Kling S, Gie RP, van Zyl J, Kirsten GF, Nel ED, et al. Bronchopulmonary dysplasia in infants with respiratory distress syndrome in a developing country: a prospective single centre-based study. *Eur J Pediatr* 1996;155:672-7.
25. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: Avery GB, Fletcher AM, MacDonald MG, eds. *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;1999. p.509-31.
26. Mayes L, Perrett E, Stahlman MT. Severe bronchopulmonary dysplasia: a retrospective review. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:225-9.
27. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* 2004;31:613-28.