

HYALEN MEMBRAN HASTALIĞI (II)

(63 YENİDOĞAN OTOPSİSİNDE HYALEN MEMBRAN HASTALIĞI (HMH) İNCELENMESİ)

Öğr. Gr. Dr. Sergülen Dervişoğlu (*) • Yrd. Doç. Dr. Figen Aksoy (*)

ÖZET: Yenidoğanın Hyalen Membran Hastalığı'nın patogenezi tartışmalı olup, hastalığın etyolojisinde birçok görüşler ileri sürülmüştür. Bunlar içinde en çok antiatletektatik faktör olarak görev yapan surfaktan eksikliği, yetersiz akciğer maturasyonu, amnion aspirasyonu, pulmoner vazokonstriksiyon ve epitel nekrozları sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızın ikinci bölümünde RDS ile ölmüş 63 yeni doğan otopsisinde hyalen membran hastalığının morfolojik özellikleri, akciğer maturasyonu ve eşlik eden lezyonlar gözden geçirilmiştir. Bulgularımızla birlikte patogenezi tartışılmıştır.

SUMMARY: Respiratory Distress Syndrome (Hyaline membrane disease) in newborn is a disease with an incompletely understood pathogenesis. Among a lot of opinions, the most widely known ones are immaturity of the lungs, deficiency of pulmonary surfactant, amniotic fluid aspiration, pulmonary vasoconstriction and necrosis of alveolar epithelium. In the second part of our study, 63 newborn autopsy cases with clinical evidence of RDS were examined. Morphologic features of hyaline membrane disease, maturation of lung tissue and accompanying lesions were reevaluated. Pathogenesis was discussed in relation to our findings.

GİRİŞ

Yenidoğan dönemine ait hyalen membran hastalığının (HMH) patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Genelde antiatletektatik faktör olarak fonksiyon yapan ve alveollerin gerginliğini sağlayan pulmoner surfaktan eksikliği sorumlu tutulmaktadır (6,7).

Ayrıca amnion aspirasyonu, fibrinoliz sisteminde yetersizlik, alveol duvarlarının geçirgenliğinin artması, pulmoner vazokonstriksiyon ve solunum epitelinde nekroz, patogeneizde rol oynamaktadır (2,7,8).

Makroskopik olarak akciğerler, normal hacimde, hava-sız, solid ve karaciğer dokusu görünümündedir (4,7).

Mikroskopik olarak ilk 12 saatte alveoller gelişmemiş ve

kollabedir. İnterlobuler septumda ödem, lenfa yollarında, damarlarda genişleme ve hiperemi, alveol epitellerinde fokal nekrozlar ve lumene doğru kümelenmeler mevcuttur (5,6,7). 12-24 saat sonra respiratuar bronşiollerde ve alveollerde hyalen membran oluşumu, pulmoner arterlerde daralma ve trombuslar görülebilir. Çok az polimorf gözlenir. 48 saat sonra hücresel reaksiyon oluşur. Histiyositler ön plana geçer. Alveol epitelleri prolifer olup, membranlar fagosite edilir (2,4,5,7,8).

Daha önceki çalışmamızda HMH nedenleri üzerinde durulmuş olup, bu çalışmamızda, olguların morfolojik özellikleri, eşlik eden lezyonlar, HMH erken ve geç bulguları gözden geçirilerek patogeneze ışık tutacak özellikler üzerinde durulmaya çalışılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Anabilim Dalımızda 1980-1989 yıllarını kapsayan 10 yıllık

* Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Tablo 1 - Akciğer Maturasyonuna Göre Olguların Dağılımı

	n	%
Psödoglandüler evre	1	1.58
Kanaliküler evre	23	36.50
Sakküler evre	28	44.44
Terminal evre	11	17.46
Toplam	63	99.98

dönem içinde otopsi yapılmış 1223 mort de fetus ve yeni doğan vakası içinde 63 HMH saptanmıştır. Otopsielerde makroskopik akciğer özellikleri gözönünde bulundurularak, akciğerlerin değişik yerlerinden 5 kesit alınmıştır. Rutin H+E kesitlerine ilaveten fibrin ve bazı vakalara immunohistokimyasal yöntemle keratin boyası uygulanmıştır.

BULGULAR

Vakalarımızda akciğer maturasyonuna göre dağılımda, birinci sırayı sakküler evre (% 44.4), ikinci sırayı kanaliküler evre (% 36.5) almaktadır (Tablo 1). Morfolojik özelliklere göre vakaları incelediğimizde akciğerde hiperemi ve lenfa yollarında genişleme % 90, pembe madde birikimi % 15, alveol epitel zararı % 8 gibi değerler göstererek, erken bulgular vakaların % 23'ünü oluşturmaktaydı. % 77 ise klasik bulgu özellikleri göstermekteydi. Bu dönemde % 62'si 12-24 saat içinde gözlenen morfolojik özellikleri, % 15'i 48 saat bulguları ile uyum göstermekteydi (Tablo 2).

Vakalarımızda eşlik eden lezyonlarda; birinci sırayı % 47'lik bir oranla subaraknoidal kanama almaktaydı. Bunu birbirine yakın değerlerle (% 25-% 22) pnömoni ve intraventriküler kanama izlemekteydi. 2 vakada ise (% 6.25) akciğer dışı organ kanamaları gözlemlendi (Tablo 3).

Yaşam saatine göre hyalen membran hastalığının vakalara dağılımı sütun grafiği ile gösterilmiştir (Gr. 1). 12 saat önce ölen bebeklerde hücre kırıntısının daha hakim olduğu, 24 saatten fazla yaşayanlarda ise hiç görülmeyle klasik membran oluşumunun ön plana geçtiği gözlenmiştir. 12-24 saat arası yaşayan bebeklerde membran oluşumu daha sık olup, 12 saat altında yaşayanlarda en az sayıda bulunmuştur. Ayrıca bu dönemde erken membran oluşumu ile alveol epitel hücre kırıntısının bir arada bulunuşu da sıkça dikkati çekmektedir. Erken ve klasik özellikler taşıyan 5 adet vakaya uygulanan fibrin boyasında hyalen membranlarda pozitif boyanma izlenmedi. Aynı vakaların immunohistokimyasal yöntemlerle keratin ve EMA boyasında ise membranlarda fokal pozitiflikler saptandı.

TARTIŞMA

Patogenezi henüz daha tam anlaşılmamış olan HMH da akciğer maturasyonu hastalığının gelişim nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir. Miadındaki yenidoğanda görülmekle birlikte miadından önce doğarlarda daha sık rastlanılmaktadır (3,7). Bizim vakalarımızda sakküler evre (% 44.4) ön planda, kanaliküler evre (% 30.5) daha sonra gözlenmiştir. Sakküler evreye rastlayan vakaların çoğunluğu 1000-1500 gr. ağırlık grubu içinde yer almıştır. Akciğer gelişimi normal olduğu zaman 25. gebelik haftasında tip II pnömositlerin ortaya çıkışı ile urfaktan yapımı başlamaktadır. Bu dönemde görülen erken atelektazi, interstisyum ödemeine bağlı olarak

Tablo 2 - Hyalen Membran Hastalığı (Histopatolojik Özelliklerine Göre Olgular)

	n	%	Toplam
1. Hiperemi ve septal lenfa yollarında genişleme	57	90.47	63 olgu
2. İntraalveoler pembe madde birikimi	10	15.87	63 olgu
3. Alveol epitel hasarı	5	7.93	63 olgu
4. Trombüs	4	6.34	63 olgu
5. İntraalveoler kanama	11	17.46	63 olgu
6. İltihabi hücre	44	69.84	63 olgu
7. Histiyoit proliferasyonu	15	23.80	63 olgu
9. Aspirasyon kalıntısı	9	14.28	63 olgu
Erken bulgular 14 (% 22.32) Klasik bulgular 49 (% 77.77) 12-24 sa48 sa 39 (% 61.90) 10 (% 15.87)			

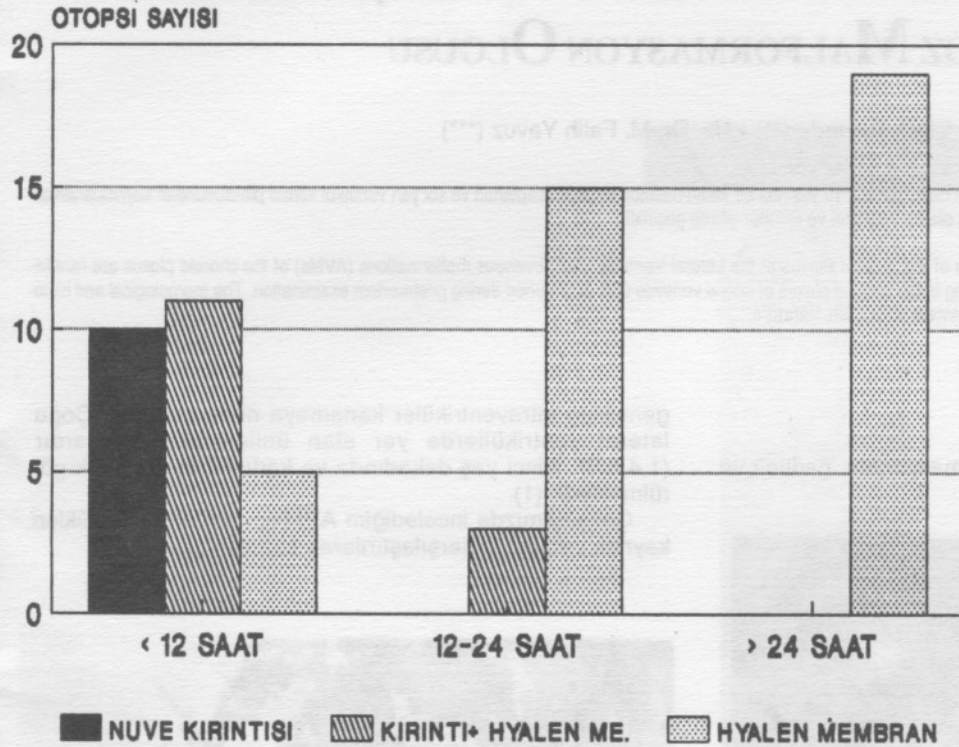
surfaktan salgılanmasında bozukluklara neden olmaktadır. Diğer bir görüşe göre erken dönemde asfiktik bebeklerde alveol epitel hasarı sonucu surfaktan yapımında bozukluk ve dolayısı ile alveol lumenlerine doğru hücre kırıntılarında birikim gözlenmekte, hatta alveol bazal membrandan ayrılan epitel hücrelerinin lumene doğru toplandığı bildirilmektedir (6).

Bazen yeni doğan döneminde klinikte solunum distresi tablosu olup da, akciğer patolojisinde hyalen membranlı pnömonilerin olduğu düşünülmüştür. Ancak bu tip olgular atipik hyalen membran oluşumu (fibriler ve düzensiz) ve streptokokların alveol içinde tespit edilmesi ile ayırt edilmektedir. Ayrıca bu tür vakalarda interstisyumda iltihap elemanlarının eşlik etmesi de gereklidir (1,4). Vakalarımızda hyalen membranlar uniform, alveol iç yüzünü döşeyen nitelikte olup, membran içinde koklar görülmemiştir. Ayrıca membranların niteliğini saptamaya yönelik immün ve histokimyasal incelemede belirlenen keratin pozitifliği, patogeneze bildirilen epitel nekrozlarını destekler bir bulgu niteliğindedir (6). Literatürle uyumlu olarak, bazı çalışmacılar tarafından fibrin içeriği EM incelemelerle gösterilebildiği halde, membranlar konvansiyonel fibrin boyaları ile boyanmamıştır (4,7,8).

Erken dönem bulgularında septumlarda lenfa yolu genişlemesi, ön planda olup, HMH'nın en önemli erken bulgusu olarak literatürle paralel olarak vakalarımızda gözlenmiştir.

Tablo 3 - Hyalen Membranına Eşlik Eden Patolojik Özellikler

	n	%
Subaraknoidal kanama	15	46.87
Intraventriküler kanama	7	21.87
Pnömoni	8	25
İçorgan kanamaları	2	6.35
Toplam	32	99.99



Grafik 1: Postnatal Yaşam Süreleri ile Hyalen Membran Oluşumu Arasındaki İlişki

Genelde membran oluşumu literatürde bildirilenle uyumlu bir şekilde 12-48 saat arası yaşayan bebeklerde daha yoğun olarak mevcuttur. Geç bulgular, özellikle alveol epitel regenerasyonu, pulmoner fibrozis görülmemiş olup, geç dönem başlangıç bulgusu olan histiyosik reaksiyon ve fokal erken regeneratif değişiklikler % 15.87 olguda saptanmıştır. Bunlar da 48 saatden fazla yaşayan bebeklerde daha çok izlenmiştir.

HMH'na eşlik eden lezyonlarda subaraknoidal kanama vakalarımızda belirgin olarak en ön sırada yer almaktadır. Ancak bazı klinisyenlerce subaraknoidal ve intraventriküler kanama HMH'ğından ayrı bir antite olarak kabul edilmekte ise de patolojik incelemede anoksinin sonucu olarak gözlemlendiği bilinen beyin kanamaları, HMH'nin sonucunda geli-

jik özelliklerin uygunluk göstermediği de gözlenmiştir. 12 saatten az yaşayanlarda klasik HM'na sahip bebekler de mevcuttur. Ayrıca erken değişikliklerin de nonspesifik olabileceği ve bu yüzden klinik ön tanı olmaksızın, erken dönem HMH'nin tanısının yenidoğan enfeksiyonu ile de karışabileceğinden, ayırıcı tanı güçlükleri akılda tutulmalıdır. Bu yüzden gerçek HMH insidansının saptanması zor olup, tanı otopsi ile doğrulandıktan, gerçek insidansı belirtmek için klinikle işbirliği yapılarak otopsi uygulanmalı ve yeni doğan otopsilerinde akciğerin çeşitli alanlarından yeterli örneklem yapılmalıdır. Daha önceki yazımızda vurguladığımız gibi otopsi bulgularının ve klinik verilerin artması ile respiratuar distress sendromunda klinikçiye yol gösterme açısından yardımcı olunabileceği inancındayız.

şen anoksinin bir komponenti olarak düşünülmektedir.

HMH'na eşlik eden diğer bir lezyon ise yenidoğan dönemi pnömonisidir (4,7). Bu tip pnömonilerin uzun yaşamış vakalarda hyalen membranın fagositozu ile ortaya çıkan lökositik reaksiyonun bir parçası olduğu düşünülmektedir. Ancak membran fagositozuna eşlik eden yoğun intraalveoler lökositik infiltrasyon olmadıkça pnömoniden bahsedilmez. Bizim de vakalarımızın % 25'inde HMH'a eşlik eden pnömoni saptanmıştır. Bu pnömoni membranların olmadığı alanlarda sadece intraalveoler polimorf infiltrasyonu ile karakterize idi. Yeni doğan döneminde B-streptokokların neden olduğu pnömoni tablosu ise daha çok interstisyum ağırlıklı olup, membranlar bakteriyel içermektedir (1).

Çalışmamızda vakalarımızın postnatal yaşam süreleri ile morfolo-

KAYNAKLAR

1. Ablow, R.C., G. Shirley, Effman E.L., et al.: A comparison of early onset group B streptococcal neonatal infection and the respiratory distress syndrome of the newborn. *N Eng J Med*, 294: 65-70 (1976).
2. Askin F.B.: Pathology of infancy and childhood. Edt: J.M. Kissane, 2nd ed. St. Louis. Toronto. Princeton. The C.V. Mosby Company P: 486 (1975).
3. Colin L.B.: Pediatric Pathology. Edt: L.B. Colin, 1 st ed. Berlin. Heidelberg. NewYork. Springer-Verlag P: 330 (1981).
4. Dunnhill M.S.: Pulmonary Pathology. Edt: M.S. Dunnhill, 1 st ed. Edinburgh. London. Melbourne. NewYork. Churchill Livingstone P: 446 (1982).

5. Kuhn III C., Askin F.B.: Pathology. Edt: J.M. Kissane, 8 th ed. St. Louis. Toronto. Princeton. The C.V. Mosby Company P: 838 (1985).
6. Monte de la S.M., Hutchins G.M., Moore G.W.: Respiratory Epithelial Cell Necrosis is the Earliest lesion of Hyaline Membrane Disease of the Newborn. *Am. J. Pathol*, 123: 155-160 (1986)b
7. Robbins S.L., Cotran R.S., Kumar V.: Pathologic Basis of Disease. Edt: S.L. Robbins, 4th ed. Philadelphia. London. Toronto. Mexico City. Rio de Janeiro, Sydney. Tokyo. W.B. Saunders Company P: 523 (1989).
8. Wigglesworth J.S.: Perinatal Pathology. Edt: J.S. Wigglesworth, London. Toronto. MexicoCity. Rio de Janeiro. Sydney. Tokyo. W.B. Saunders Company P: 186 (1984).