

## YENİDOĞANLARDA AKCİĞERİN SARI HİYALEN MEMBRAN HASTALIĞI\*

Dr. Nesrin GÖKSU\*\*

Dr. Melda ÇAĞLAR\*\*\*

### ÖZET

Hacettepe Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Patoloji bölümünde 1968-1975 yılları arasında yapılan post-mortem muayene sonunda hiyalen membran, kolestazis, sarılık tanısı alan vakalar yeniden gözden geçirilerek sarı hiyalen membran araştırıldı. Total 14 vaka saptandı. 11'i prematüre, 1'i matür, 2'si düşük doğum ağırlığı gösteriyordu. Hepsinde sarılık vardı. Bilirubin seviyeleri 7,6-50 mg/dl, yaşları 3 gün ile 30 gün olarak bulundu.

### SUMMARY

The postmortem cases with the diagnosis of hyaline membrane disease, cholestasis, and jaundice examined in the pediatric Pathology Section of Hacettepe Institute of Child Health between 1968 in 1975 were re-examined for yellow hyaline membrane disease. Total of 14 cases were found. Eleven of the cases were premature, one mature and two small-for-date. All of the cases had jaundice. Bilirubin levels ranged between 7.6 and 50 mg/dl. The age range was 3-30 days.

Yenidoğan devrinde en fazla ölüm sebebinin hiyalen membran hastalığı olduğu bilinmektedir.<sup>12</sup> Hayatın ilk birkaç gününde ölen bebek otopsilerinde %20-30 oranında bulunur. Vücut ağırlığı 2500 gramın altında olan bebeklerde görülme sıklığı en fazladır. Gebelik süresi 37 haftadan az diabetli anne çocuklarında, sezeryan ameliyatı ile doğan bebeklerde özellikle anneyi sezeryana götüren neden vaginal kanama olduğu zaman hiyalen membran hastalığı daha sıklıkla gözlenmiştir. Bu hastalık nadi-ren zamanında doğan bebeklerde de görülebilir.<sup>3,5,6,12</sup> Hastalığın klinik belirtilerini; hırıltılı solunum, retraksiyonla birlikte takip-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü Çalışma'larından.

\*\* Aynı Fakülte Pediatri Öğretim Görevlisi ve Pediatrik Patolojist.

\*\*\* Aynı Fakülte Pediatri Profesörü ve Pediatrik Patolojist.

ne, siyanoz ve akciğer filmindeki özel retikulo granüler görünüş olarak sayabiliriz.

Makroskobik patolojik incelemede; yer yer atelektazi, bazı kısımlarda havalanmış akciğer ve bronkuslar, histopatolojik incelemede; terminal bronkiol ve alveolleri döşeyen eozinofilik hiyalen membran görülür.

Son senelerde pediatrik patolojiler; solunum sıkıntısı olan yenidoğan bebeklerin post - mortem muayenelerinde, akciğer terminal bronkiol ve alveollerinde sarı hiyalen membran oluşumlarının eşlik ettiği yeni bir tür hiyalen membran hastalığı gözlemlenmişler ve buna «Akciğerin Sarı Hiyalen Membran Hastalığı» adını vermişlerdir.<sup>2, 4, 8, 10</sup> Bu antitenin gelişmesini: 1 — Hiperbilirubinemi, 2 — Hyalen membran oluşumunda alveoller ve terminal bronkiol duvarlarında permeabilite artımı, 3 — Özellikle devamlı bakım ünitelerinin gelişmesiyle respiratuvar distres sendromunda yaşam süresinin uzamış olması gibi klinik - patolojik durumlar etkiler.<sup>2</sup>

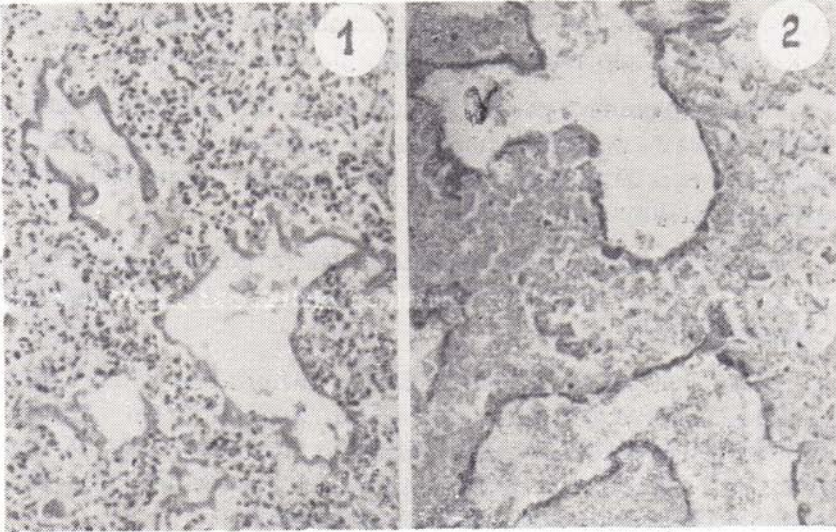
Amacımız, özellikle son bir kaç yıl içinde dikkati çeken bu hastalığın Hacettepe Çocuk Hastanesinde hiyalen membran hastalığı, sarılık ve prematürel tanımlanan nekropsilerdeki görülme sıklığını saptamak, bilirubin seviyesi ve kern ikterusla ilişkisini araştırmak, bulgularımızı literatürle karşılaştırmaktır.

### MATERYEL VE METOD

Bu çalışmamızda 1968 - 1975 yılları arasında Hacettepe Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Patoloji Departmanında yapılan total 984 çocuk nekropsi dizisinde hiyalen membran hastalığı, kolestazis ve hiperbilirubinemi tanısı alan 115 yenidoğan otopsi yeniden gözden geçirilerek sarı hiyalen membran araştırıldı. Toplam 14 vaka saptandı. Kontrol grup olarak aynı yıllarda aynı nekropsi dizisinde sarıksız klasik hiyalen membran tanısı alan 49 vaka kullanılıp karşılaştırıldı. Bütün bu yenidoğan bebeklere tam postmortem muayene uygulanmıştır. Her vaka rutin uygulamada hazırlanan ve akciğerin her bir lobundan toplam 5 kesiti yeniden gözden geçirildi, hematoksilen eozin boyasıyla sarı hiyalen membran görülenlerin, yeniden hazırlanan kesitlerinde Gomori'nin demir reaksiyonu boyası, toluidin mavisi, PAS, PTAH, trikrom ve Hall boyaları uygulanarak, membranın histokimyasal yapısı araştırıldı.

## BULGULAR

En önemli bulgumuz 14 otopside parlak sarı renkli hiyalen membranın görülmesidir. Bu sarı parlak renkli membran akciğerin her lobundan alınan doku örneklerinin hepsinde alveol ve terminal bronkiol duvarlarında vakadan vakaya değişik şekillerde bulunmuştur (Şekil : 1). Bazı vakalarda membran yer yer sarı, yer yer de pembe renkli görüldü. Ayrıca akciğerlerde ödem, bronkopnömoni, hemoraji odakları, karaciğerde kolestazis ve ekstramedüller hematopoiezis odakları saptandı.



Şekil : 1 — Akciğer alveollerini döşeyen sarı renkli hiyalen membran H+E 25×10

Şekil : 2 — Akciğer alveollerindeki sarı renkli hiyalen membran Hall boyası ile koyu yeşil görülmüştür. Hall boyası 10×10.

Özel boya tetkikleriyle membrandaki pigmentin Hall boyası ile olumlu bulgu veren bilirubin olduğu saptandı<sup>7</sup> (Şekil : 2). Demir reaksiyonu olumsuz sonuç verdi. Bu pigment pnömosit ve makrofajlar içinde de gözlemlendi.

Saptadığımız 14 vakanın 11 tanesi prematüre, 1 tanesi miadında doğmuş, 2 tanesi de düşük doğum ağırlığı olan bebeklerdi. Yaşları en küçük 3, en büyüğü 30 günlüktü. 12 bebek erkek, 2 bebek kızdı. Bilirubin seviyeleri en düşük 7.6 mg/dl, en yüksek 50 mg/dl idi. Kern ikterus 10 vakada saptandı. 6 vakaya klinikte exchange transfüzyon yapılmış, 4 vakaya genel durumun bozuk

olması nedeniyle exchange transfüzyon yapılamamış, geri kalan 4 vaka exchange transfüzyonu gerektirmemiştir. Vakaların hepsine klinikte oksijen tedavisi uygulanmıştır (Tablo: I'de özetlendi).

## TARTIŞMA

1965 senesinden bu güne dek sarı hiyalen membran, bilirubin membran, pulmoner hiyalen membranın sarılığı gibi isimlerle pediatrik patolojistler tarafından gözlenmektedir.<sup>11</sup>

1969 senesinde 2 Kuzey Amerika yayınında kısaca bahsedilmiştir.<sup>1</sup> 1974'de A. Spanish Atlas Of Pediatric Pathology'de herhangi bir açıklama yapılmadan sarı hiyalen membranının mikrofotografisi yayımlanmıştır.<sup>9</sup>

Bu membranın 1965 senesinden sonra gözlenmeye başlaması son zamanlarda prematürelere yaşama sürelerinin uzamasına bağlanmaktadır.<sup>2</sup>

1964 - 1965 yılları arasında Babies Hospital'de 26 sarı hiyalen membranlı bebek görüldü. Yaşları en küçüğü 3, en büyüğü 19 gün olarak bildirildi. Serum bilirubin seviyeleri 3.9 - 19 mg/dl, 6 vakaları kern ikterus gösteriyordu. 1967 senesinde bildirilen 14 vakanın hiç birinde kern ikterus görülmedi.<sup>13</sup>

Bizim toplam vakamız 14 olup en küçüğü 3 günlük, en büyüğü 30 günlüktür. 30 günlükteki patolojik bulgumuz; alveol içindeki histiyositlerde bilirubin pigmenti saptanmıştır. Fagosite edilmiş parlak hiyalen membran alveoler kanallar içinde ve çevresinde ülsere olmuş bronkuslar içinde bebek 3 haftalık oluncaya kadar gözlenmektedir. Hiyalen membranlı uzun yaşamış hastada histiyositler içinde sarı pigmentin bulunması sarı hiyalen membran tanısı için yeterli görülmektedir.<sup>2</sup>

Hiyalen membran hastalığının patogenezinde pek çok sebepler ileri sürülmüşse de primer sebep halâ tartışmalıdır. Bu gün en çok kabul edilen alveoler permeabilite artmasıyla plazmanın içerdikleriyle birlikte transüstasyonudur.<sup>4</sup> Fikrimize göre vakalarımızdaki sarı hiyalen membran bilirubinden zengin plazmanın alveol duvarından sızmasıyla oluşmaktadır. Pigmentin bilirubin olduğu Hall boyasında koyu yeşil renk vermesiyle saptanmıştır.

TABLO : I

Hasta Protokol No.	Vaka Sıra No. Pat. No.	Yaş Cins	Prematüre Miadında	02 Tedavisi Alıp Almadığı	Bilirubin Seviyesi	Exchange Trans-fizyon	Kern İkterus	Patolojik Bulgular
171446	1 PN-76-70	30 gün E	P	+	19.1 (0.8)	+	(-)	Pnömosit ve histiositlerde sarı pigment, kolestazis ve S. S. kanaması
212882	2 PN-147-70	5 gün E	P	+	14.9 (1.5)	(-)	(-)	Hyalen membran yer yer sarı renk, yer yer pembe.
255917	3 PN-87-71	4 gün	P	+	14.5 (0.9)	+	+	Hyalen membran yer yer sarı, yer yer pembe S. S. S'de kanama.
720217	4 PN-133-71	15 gün E	P	+	21.6 (3.1)	+	+	Pnömosit ve histiositlerde sarı pigment.
31421	5 PN-50-72	3 gün E	P	+	17.7	+	(-)	Sarı hyalen membran
349713	6 PN-80-72	8 gün E	P	+	7.6	(-)	+	Sarı hyalen membran
400133	7 PN-16-73	3 gün E	P	+	12.7	(-)	+	Sarı hyalen membran tazis
401975	8 PN-20-73	4 gün E	DDA	+	34.2 (1.4)	Genel du-rum bozuk	+	Sarı hyalen membran
404013	9 PN-22-73	8 gün K	DDA	+	50 (3.3)	Genel du-rum bozuk	+	Sarı hyalen membran kolestazis

TABLO : T'in devamı

432615	10 PN-54-73	3 gün E	M	+	40.2 (9.2)	Genel du- rum bozuk	+	Sarı hyalen membran, kole- tazis
486211	11 PN-5-74	20 gün E	P	+	18 (1)	+	(-)	Fagosit e edilmiş sarı renkli madde
495264	12 PN-25-74	4 gün E	P	+	12.5 (0.7)	(-)	+	Sarı hyalen membran, kole- tazis
531255	13 PN-58-74	5 gün E	P	+	28.6 (0.9)	Genel du- rum bozuk	+	Sarı hyalen membran, kole- tazis, S. S. S. kanamasi
532199	14 PN-60-74	10 gün E	P	+	18.1 (0.9)	+	+	Sarı hyalen membran

P : Prematüre

M : Miadında, matir

DDA : Düşük doğum ağırlığı

S. S. S. : Santral sinir sistemi

Hastalara verilen yüksek basınçlı oksijenin bu transudasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir. Albuminin her molekülü 2 molekül bilirubin bağlar. pH düşerse albuminin bilirubine affinitesi azalır, serbest bilirubin seviyesi yükselir ve dokulara sızar. Anionic ilaçlarla tedavi edilen bebeklerde bilirubin seviyesinin düşük olmasına rağmen kern ikterus görülmesi bu şekilde açıklanabilir.<sup>10</sup> 1977'de Knight'ın yayımladığı kern ikteruslu 3 vakada serum albuminleri düşük bulunmuştur. Serum bilirubin seviyelerinin çok düşük olmalarına rağmen kern ikterus görülmeleri bu şekilde açıklanabilir.<sup>8</sup> Bizim vakalarımızın 10 tanesinde kern ikterus görülmüş olup bir tanesinde bilirubin seviyesi 7.6 mm/dl'dir. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan vakalarımızın serum proteinlerini bilemiyoruz.

Vakalarımızda sarı hiyalen membranın yanında 6 vakada kolestazis 4 vakada akciğerlerde bronkopnömoni, santral sinir sisteminde kern ikterus dışında 8 vakada suboraknoid ve intra ventriküler kanama saptanmıştır.

Hastalarımızın hepsi hastaneye eksik doğum yanında sarılık şikâyetleriyle başvurmuşlardır. Sarılık nedenleri olarak 4 vakada sepsis, 2 vakada Rh uyuşmazlığı, 2 vakada ABO uyuşmazlığı, 1 vakada konjenital sifiliz saptanmış olup 5 vakadaki sarılık nedenleri yapılan klinik ve laboratuvar tetkikleri ile açıklanamamış, post - mortem muayenede de karaciğer ve safra yollarına ait bir patoloji bulunamamıştır.

Bu gözlemlerin önemi nedir? şeklinde bir soru akla gelebilir. Dokular için oldukça toksik olan bilirubin akciğer dokusu için de zararlıdır. Dokunun harabiyetine sebep olurken regenerasyonuna mani olmaktadır. Klinikte bütün bu bilgilerin ışığı altında prematüre bebeklere daha fazla yardım etme, yaşam sürelerini uzatma imkânları ortaya çıkar inancındayız.

#### KAYNAKLAR

- 1 — Becker, M. J. and Koppe, J. G.: Pulmonary Structural Changes in Neonatal Hyaline Membrane Diseases Treated with High Pressure Artificial Respiration, Thorax 24: 689, 1969.
- 2 — Blanc, W. A.: Commentary, Yellow Lung in Premature infants, J. Pediatr. 89: 131, 1976.
- 3 — Blystad, W., Landing, B. H., and Smith, C. C.: Pulmonary Hyaline Membranes in Newborn Infants, Pediatr. 8: 5, 1951.

- 4 — Cho, S. Y., Sastre, M. : Pulmonary Yellow Hyaline Membrane disease, Arch. Pathol. 100 : 145, 1976.
- 5 — Esterly, J. R., Langegger, L., and Gruanwald, P. : Hyaline Membranes in fullterm infant, Virchows Arch. Pathol. Anat. 341 : 259, 1966.
- 6 — Gruenwald, P. : Pulmonary Pathology in the Respiratory Distress Syndrome, Pediatr. Clin. North Am. 13 : 703, 1966.
- 7 — Hall, M. J. : A Staining Reaction for Bilirubin in Sections of Tissue, Am. J. Clin. Pathol. 34 : 313, 1960.
- 8 — Knight, J. A. : Yellow Pulmonary Hyaline Membranes and Kern Icterus, J. Pediatr. 90 : 665, 1977.
- 9 — Maragas A, and Bal'abriga A, and Vidal MT, Atlas de histopathologia neonatal, Barcelona, 1974, Salvat editores S. A., p. 7 figs 11 and 12.
- 10 — Udoji, W. C. Dougherty, C., Roush, J. R. : Pulmonary Yellow Hyaline Membrane Disease, Arch. Pathol. 101 : 220, 1977.
- 11 — Valdes-Dapena, M., Nissim, J. E., Arey, J. B., Godleski, J., Schaaf, H. D., Haust, M. D. : Yellow Pulmonary Hyaline Membranes, J. Pediatr. 89 : 128, 1976.
- 12 — Vaughan, V. C., Mc. Kay, R. J., Nelson, W. E. : The Fetus and the Newborn infant, section (VII) 322-404, Nelson text book of pediatrics, tenth edition, WB saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1975.
- 13 — Kaynak 2'de söz edilmiş.