

İMMOTİL SİLİYA SENDROMUNDA ULTRASTRÜKTÜREL GÖZLEMLER

Nadir Çıray* İsmail Savaş** Sefa Güliter*** Özlem Özdemir****
Uğur Gönüllü**** Numan Numanoğlu****
Bekir Sıtkı Şaylı***** Meral Tekelioğlu* Doğanay Alper****

Solunum sistemi vücut ve dış ortam arasında devamlı bir bağlantı sağlar. Akciğerlerin mekanik (anatomik, siliyalı epitel), humoral (immünglobulinler ve komplemanlar), hücrel (alveoler makrofaj, nötrofil) savunma sistemi etkin patojenlerin saldırılarına karşın solunum sistemi infeksiyonlarının çok sık görülmemesinde önemli rol oynar (5).

Kartagener sendromu kronik sinüzit, bronşiyektazi ve situs inversus totalis komponentleriyle 1934 yılında tanımlanmıştır (5,7). Bu hastaların siliya yapılarının ultrastrüktürel incelemeleri sonucu Eliassen ve arkadaşları tarafından İmmotil Siliya Sendromu olarak daha geniş spektrumlu bir terim kullanılmıştır (3). İmmotil Siliya Sendromu popülasyonda 15000 - 30000 de bir olup otozomal resessif geçiş özelliği gösterir (5). Siliyer aktivitenin olmaması bakteriyel temizlenmeyi engelleyerek sinüslerde, bronşlarda tekrarlayan infeksiyonlara yol açar. Ayrıca spermatozoid kuyruğundaki hareketsizliğe bağlı olarak bazı erkeklerde infertilite görülebilir (6).

Seyrek görülmesi nedeniyle Göğüs Hastalıkları Kliniğinde ayrıntılı incelemeler ile saptanmış 2 vak'ayı literatür bilgileri beraberliğinde sunmayı uygun bulduk.

* A.Ü.T.F. Histoloji - Embriyoloji Anabilim Dalı

** T.C.S.B. Ankara 7 No'lu Verem Savaş Dispanseri

*** SSK, Ankara Hastanesi Dahiliye Servisi

**** A.Ü.T.F. Göğüs Hast. ve Tbc. Anabilim Dalı

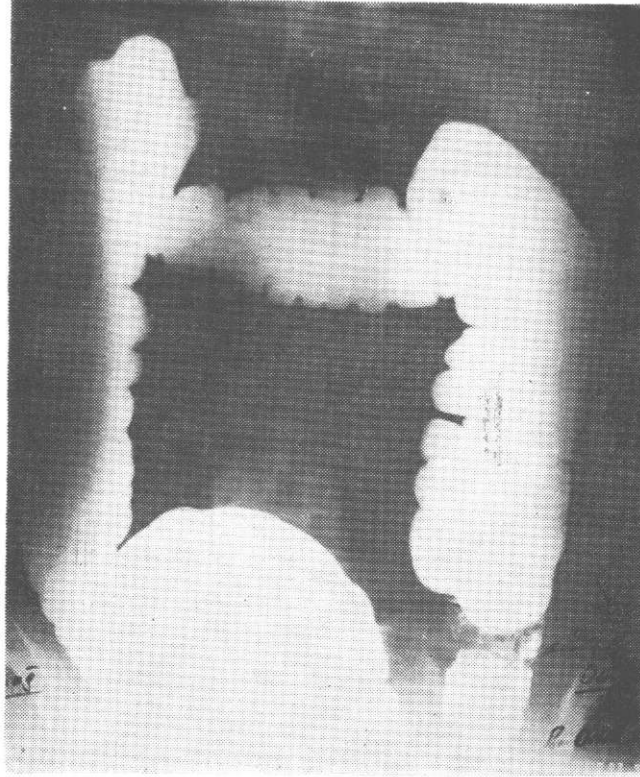
***** A.Ü.T.F. Genetik Bilim Dalı

Geliş Tarihi : 10 Şubat 1991 Kabul Tarihi 22 Aralık 1992

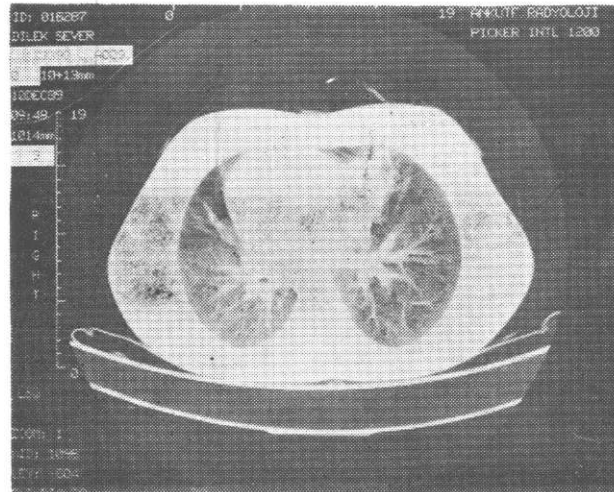
VAKALAR

Vaka 1. D.S. 15 yaşında kız çocuğu. Çocukluğundan bu yana öksürük, balgam çıkarma nedenleriyle başvuran hastanın özgeçmişinde fazla bir özellik yoktu. Anne ve baba amca çocuklarıydı. Diğer 4 kardeşinde önemli bir sağlık problemi yoktu. Fizik muayenede; rinolali, maksiller sinüslerde hassasiyet, sol akciğer bazalinde raller, öksürükle kaybolan ronkuslar vardı. Kalb tepe atımı sağda daha iyi duyuluyordu. BK : 7800/mm³, KK : 3 660 000/mm³, Hb : 14 g/dL, Sedimentasyon hızı : 11 mm/saat, Üre : 33 mg/dL, Cre : 0.2 mg/dL, Açlık kan glukozu : 76 mg/dL, SGOT : 16 IU, SGPT : 13 IU, T. Bili. : 0.6 mg/dL, D. Bili. : 0.2 mg/dL olarak bulundu. Postero-anterior akciğer grafisinde, dekstro-kardi ve solda parakardiyak bölgede hava bronkogramları ve retiküler görünüm mevcuttu. Yüz ön sinüs grafisinde, maksiller sinüslerde havalanma azlığı bulundu. EEG de D₁ derivasyonda negatif P dalgaları vardı. Ekokardiyografi ile dekstro-kardi desteklendi. Abdominal ultrasonografide tüm abdominal organlarda total situs inversus gözleildi. Baryumlu kolon grafisiyle çekumun solda olduğu gözleildi (Şekil 1). Solunum fonksiyon testleri normaldi. Yapılan bronkoskopi sağ ve sol dallanmanın birbirinin tersi olduğu gözleildi, bronş mukoza biyopsisi ile elektron mikroskopi için doku örneği alındı. Toraks CT sinde situs inversus totalis ve sol akciğer-lingula, sol posterobazal segmentte bronşiyektazi saptandı. (Şekil 2). Yapılan bronkografiyle bronşiyektazi tanısı kesinleşti.

Vaka 2. İki erkek kardeş incelendi. A.T. (21) ve M.T. (23) öğren-ciydiler. A.T. çocukluğundan buyana sık ateşlenme, öksürük, koyu renkli balgam (50 cc/gün), halsizlik yakınmalarıyla başvururken, M.T.'nin hiç bir şikayeti yoktu. A.T.'nin fizik muayenesinde her iki hemitoraksta yaygın raller duyulurken, diğer kardeşte kalb sesleri sağda daha iyi duyuluyordu. Ayrıca A.T. uzun yıllardır maksiller sinüziti olduğunu belirtiyordu. A.T.'nin direkt postero-anterior akciğer grafisinde parakardiyak retiküler, homojen olmayan gölgeler gözle-nirken, kardeşinde dekstro-kardi vardı. Toraks CT sinde A.T. de bronşiyektazi, M.T. de dekstro-kardi desteklendi. A.T. ye bronkoskopi yapıldı ve bronş mukoza biyopsisi elektron mikroskopi için alındı. A.T. sperm incelemesini kabul etmedi. M.T. de daha ileri incelemeyi kabul etmedi.



Şekil 1 : Beryumlu kolon grafisinde çekumun solda görünümü.



Şekil 2 : Bilgisayarlı toraks tomografisinde dekstrocardi ve bronşiyektazi görünümü.

MATERYAL VE METOD

Doku örneklerinin hazırlanması :

Ortalama 1 mm³ ten büyük olmayan doku parçaları çift fosfatlı tamponda pH'sı 7.2 ye getirilmiş 0.2 M % 3 glutraldehit solüsyonunda (Sörensen) 2 saat süreyle tespit edildiler. Tampon solüsyonunda 3 saat süreyle oda ısısında rotatorla tespitle yıkandılar. Yine Sörensen tamponundaki % 1 lik osmium tetroksit solüsyonunda 90 dakika kadar yıkandıktan sonra dereceli etil alkollerde dehidrate edildiler. 70 derecelik alkoldeyken doymuş uranil asetatla 2 saat süreyle blok boyandılar. 80,96 derece ve absolu alkollerden herbirinde ikişer kez olmak üzere 15'er dakika tutularak dehidratasyon işlemleri tamamlandı. Doku parçaları daha sonra propilen oksitte iki kez onbeşer dakika ve propilen-oksit-araldit karışımında bir saat tutuldular. Ardından gömme maddesinde 2 saat bekletilen parçalar polietilen kapsüller içindeki gömme materyaline yerleştirildiler. Kapsüller 35,45,65 derecelik etüvde 24'er saat bekletildikten sonra söndürülen etüv içinde soğumaya bırakıldılar. Uçları yontulan bloklardan LKB-III ultratomunda yarı ince kesitler alınıp metilen mavisiyle boyandılar. Ardından 300-400 Angstromluk ince kesitler bakır gridler üzerine biriktirildiler. Kesitler % 1'lik uranil asetatla 30 dakika, kurşun sitratla 5 dakika boyandılar. Carl Zeiss EM 9 s2 (60kV) elektron mikroskobunda incelenerek fotoğraflandılar.

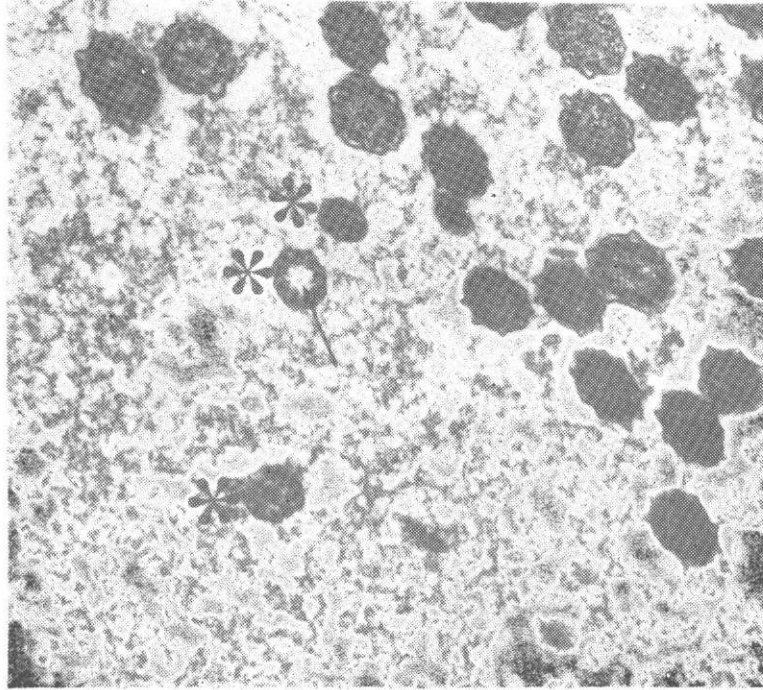
BULGULAR

Her iki vak'ada saptanan ortak bulgular dynein kollarının kısmi yokluğu (Şekil 3) ve siliyer zardaki konfigürasyon değişiklikleri olup, bu değişimlerin çoğunluğunu zar veziküllenmeleri yapmaktaydı (Şekil 4).

Ayrıca her iki vak'ada komşu siliyada santral mikrotübül çiftinin eksenlerinin paralel olmayıp birbirlerine dik yerleştikleri gözlemlendi. Hücrelerin apikal yüzlerindeki mitokondriyonların bolluğu ilgi çekti (Şekil 3). Her iki vak'ada siliya uzunluklarının normal sınırlarda

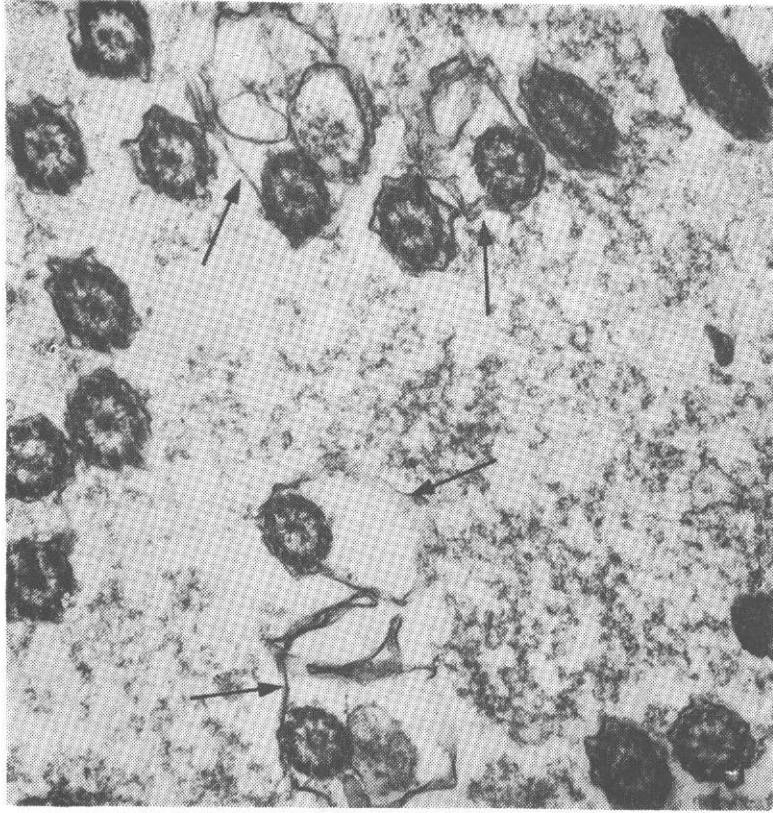
(5.26 - 5.89 nm) olduğu görüldü. Ortak rastlanılan bu bulguların dışında ikinci vak'ada eşlik eden diğer ultrastrüktürel değişiklikler gözlemlendi. Komşu siliya arasında çap farkı izlenirken kimi siliyumda $2 \times 9 + 2$ konfigürasyonundan sapmalar görüldü. Bu sapmalar çevre çiftlerinde olabildiği gibi santral çiftte de vardı. İkinci tipten sapmalarda santral kılıf ve ışınsal parmaklara da rastlanılmadı (Şekil 3). Aynı siliyada dynein kolları da seçilemedi.

İkinci vak'anın epitel hücrelerinden bazılarında sitoplazma elektron yoğun bir materyalle doluydu; içinde siliya gözlemlendi (Şekil 5). Ayrıca sitoplazma derinlerine uzanan enine çizgili filamanların enine ve boyuna kesitleri gözlemlendiler (Şekil 6). Gene bu hastada oldukça seyrek olmakla birlikte yarım sentriol tipinde bazal cisimciklerine rastlandı (Şekiller 5 ve 7).

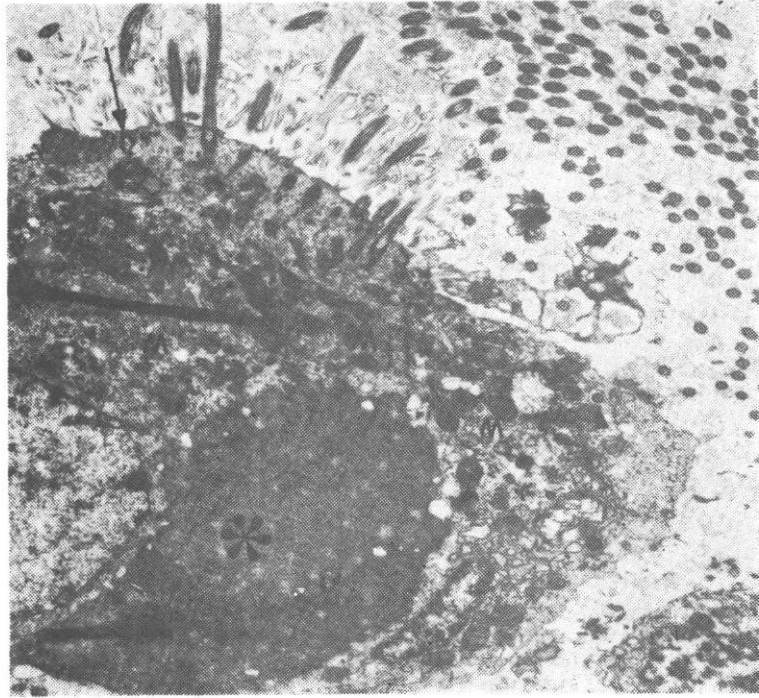


Şekil 3 : D.S.'nin bronş mukoza biyopsisi sonucu elde edilen elektron mikrogramı. Siliya kesitlerinde dynein kollarının kısmî yokluğu (asteriks) ve santral kılıf ile ışınsal parmakların seçilmediği aksonemler (ok) izleniyor (x 28.000).

148 *Nadir Çıray - İsmail Savaş - Sefa Güliter - Özlem Özdemir - Uğur Gönüllü
Numan Numanoğlu - Bekir Sıtkı Şayı - Meral Tekelioğlu - Doğanay Alper*

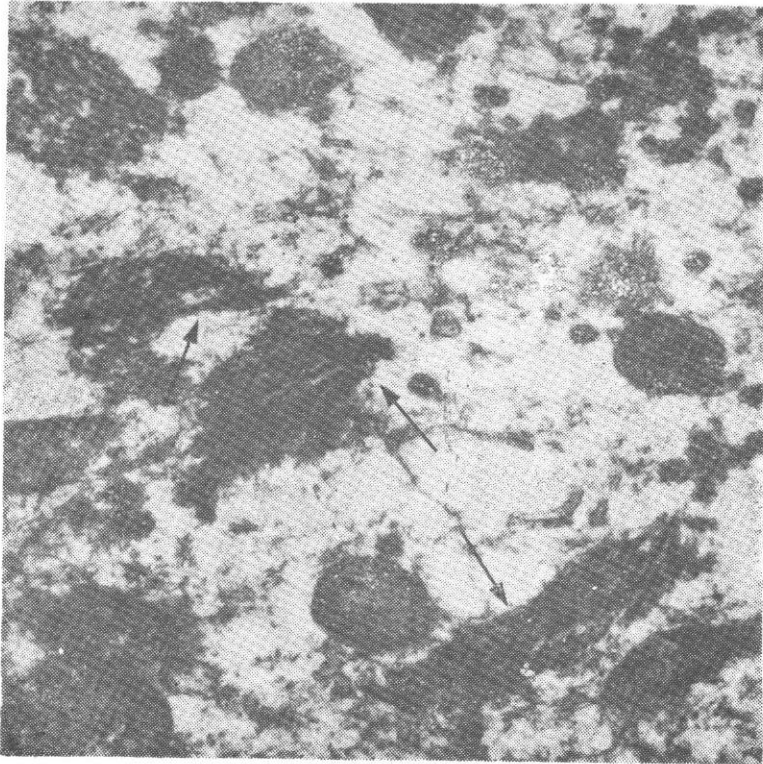


Şekil 4 : Her iki vakada rastlanan ortak bulgulardan zar veziküllenmeleri görülüyor (oklar) (x 28.000).



Şekil 5 : A.T.'nin bronş mukoza biyopsisiyle elde edilen elektron mikrografı. Mukoza hücrelerinin apikal yüzlerine yakın elektron-yotun materyel birikimi (asteriks) ve miktokondriyon bolluğuyla (M) sitoplazma içi siliya kesitleri (okbaşı) her iki vakada da ortak bulgu iken, yarım sentriyol tipi bazal cisimcikler (ok) yalnızca A.T.'de izlendi (x 4.500).

150 *Nadir Çıray - İsmail Savaş - Sefa Güllter - Özlem Özdemir - Uğur Gönüllü
Numan Numanoğlu - Bekir Sıtkı Şaylı - Meral Tekelioğlu - Doğanay Alper*



Şekil 6 : A.T.'ye ait elektron mikrografında sitoplazma derinlerinde enine çizgili filamanlar (ok) izleniyor (x 28.000).



Şekil 7 : İkinci vakada (A.T.) mukoza hücresi apikalinde normal siliya kesitleri (oklar) arasında yarım sentriyol tipinde bazal cisimcik izleniyor (x 28.000).

TARTIŞMA

İncelenen hastalardaki tekrarlayan solunum yolları infeksiyonları, bronşiyektazi, situs inversus totalis, ailede dekstrokardi ve maksiller sinüzit bulgularının birarada bulunmaları immotil siliya sendromuna uymaktadır (5).

Ultrastrüktürel çalışmalarda sitoplazma içi siliya, membran katlantıları ve vezikülasyonları, aksonemal mikrotübül konfigürasyon değişimleri ve sitoplazma içinde siliya şaftları gösterilmiştir; bunlar kronik solunum yolu hastalıkları bulgularıdır (2). Bu bulgulara ek olarak primer siliyer diskinezi bulguları olarak tanımlanan yarım sentriyol tipi bazal cisimcikler izlenmiştir (2,4,8). Bu bulgular temelinde vak'alarımız immotil siliya sendromuyla uyumluydu.

Epiteliyal siliya değişimleri normal popülasyonun % 0.7 - 3'ünde vardır; çoğunluğunu membran vezikülasyonu oluşturur (8). Ayrıca immotil siliya tanısı almış vak'alarda etkilenen siliya oranı hakkında kesin bir değer verilememektedir (1).

Afzelius'a göre çocukluktan beri süregelen kronik bronşit ve buna eşlik eden situs inversus, canlı fakat immotil spermatozoa, trakeobronşiyal yollardaki sekresyonun atılamaması ve bahsedilen ultrastrüktürel defektler immotil siliya sendromu tanısı koydurur. Siliyanın ender olguda normal morfolojisine karşın fonksiyonlarının defektif olabileceği de bilinmektedir (1).

Dynein kollarındaki defektler primer diskinezi için patognomonik sayılsa da teknik olarak iç kolların her zaman gösterilemediği belirtilmiştir (4).

Bu çalışmada ultrastrüktürel olarak incelenen hastaların sonuçları hem kronik enfeksiyona hem de siliyer diskineziye (primer) uymaktadır. Çocukluklarından bu yana süregelen enfeksiyonları, situs inversus totalis, aile bireylerinde dekstrocardi gibi klinik bulguları, ultrastrüktürel gözlemleriyle desteklenince immotil siliya sendromunun primer diskinezi formu tanısını kesinleştirdi.

ÖZET

İmmotil siliya sendromu canlı doğumlarda 1/15 000-30 000 oranında olup otozomal resessif geçiş gösterir. Tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları, bronşiyektazi, situs inversus totalis, ailede dekstrocardi, maksiller sinüzit bulguları immotil siliya sendromuyla uyumludur.

Bu klinik bulguları gösteren iki olgu inceledik; ultrastrüktürel değişimlerinin hem kronik enfeksiyon hem de primer siliyer diskineziyle uyumlu olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler : İmmotil siliya sendromu, ultrastrüktürel bulgular.

SUMMARY

Immotile cilia syndrome is an autosomal recessive trait and seen in 1/15 000 - 30 000 live births, which is characterized by recurrent lower respiratory tract infections, bronchiectasis, situs inversus totalis, familial dextrocardia and maxillary sinusitis.

We 2 examined cases with these clinical findings and observed that the ultrastructural changes were compatible with both chronic infection and primary ciliary dyskinesia.

Key Words : Immotile cilia syndrome, ultrastructural properties.

KAYNAKLAR

1. Afzelius BA : «Immotile cilia» Syndrome and Ciliary Abnormalities induced by Infection and Injury. *Am Rev Respir Dis* 124 : 107-109, 1981.
2. Carson JL Collier MA : Ciliary Defects; Cell Biology and Clinical Perspectives. *Adv Pediatr* 35 : 139-166, 1988.
3. Eliasson R Mossberg B Camner P Afzelius BA : Immotile Cilia Syndrome. *N Eng J Med* 297 : 1-6, 1977.
4. Lungarella G Santi MM Palatresi R Tosi P : Ultrastructural observation on basal apparatus of respiratory cilia in Immotile Cilia Syndrome. *Eur J Respir Dis* 66 : 165-172, 1985.
5. Nauseef WM : Pulmonary Disease in other Acquired and Primary Immuno-deficiencies. *Sem in Respir Med* 10 (1) : 21-29, 1989.
6. Robbins SL : *Pathologic Basis of Diseases*. 4. baskı, 1989, WB Saunders Company, Philadelphia, sayfa 777.
7. Rossman MC Forrest JB Ruffin RE Newhouse MT : Immotile Cilia syndrome in persons with and without Kartagener's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 121 : 1011-1016, 1980.
8. Trevisani L Sartori Pazzi P Potera A Aleotti A Grandi E Stabellini G : Acquired Ciliary Defects in Bronchial Epithelium of Patients with Chronic Bronchitis. *Respiration* 57 : 6-13, 1990.