

**Yrd.Doç.Dr. Özge Yılmaz**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Allerji BD ve Solunum Birimi  
Manisa

## **GENETİK VE GELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR**

### **I. PRİMER SİLİYER DİSKİNEZİ**

Primer siliyer diskinezi (PSD), siliya yapı ve fonksiyonlarında bozukluk sonucunda ortaya çıkan mukosiliyer klerens bozukluğu ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1). Sinüzit, bronşektazi ve situs inversus triadı şeklinde ortaya çıktığında Kartagener sendromu olarak adlandırılır (2).

#### **Epidemiyoloji**

Primer siliyer diskinezi sıklığının 15000-16000 yenidoğanda 1 ortaya çıktığı rapor edilmektedir ve bu sıklık akraba evliliğinin fazla olduğu toplumlarda daha yüksektir (1,2).

#### **Patofizyoloji**

##### *Normal Siliyer Yapı*

Çoğalmayan hücrelerin hücre membranından çıkan siliya, bazal cisimcik adı verilen modifiye sentrozomdan köken alan mikrotübül kaynaklı bir yapıdır (3). Büyük hava yolları, burun mukozası, paranasal sinüsler ve orta kulak mukosiliyer klerensi sağlayan silli epitel ile kaplıdır ve her bir epitel hücresi üzerinde yaklaşık 200 adet siliya bulunur. Bu siller yüzeyden 5-6µm uzanırlar ve dakikada 5-20 kez atım yapar. Solunum sistemini kaplan siliyaların görevi yüzeyden mukusun temizlenmesini sağlamaktır ve sonuç olarak mukus burun içinden ve sinüslerden burun arkasına, trakeobronşial ağaçtan ise yukarı çıkarılarak yutulur (2,4). Embryonik nodda bulunan siliya ise ekstraembryonik sıvıda harekete neden olarak erken embriyogeneizde sol-sağ yerleşimin belirlenmesinde önemli rol oynar (2,5). Genitoüriner sistemde ise fallop tüplerinde bulunan siliyalar yumurtanın transferinde, spermde ise harekette rol oynar (2).

Memelilerde primer ve motil olmak üzere iki tip siliya bulunur. Motil siliyalar sıvı temizlenmesi ya da spermlerin flagellasında olduğu gibi hareketten sorumludur, primer siliyaların ise birincil olarak mekanosensöriyel işlevleri vardır (2). Solunum yolundaki siliyumlar motildir ve aksonem adı verilen 9+2 yapısında yerleşen mikrotübüllerden oluşur. Bu yapıda 9 periferik mikrotübül ortadaki bir çift mikrotübül etrafında yerleşmiştir (6,7). Bir tam A mikrotübülü ve tam olmayan B mikrotübülünden oluşmuş periferik mikrotübül çiftleri, yanlarındaki mikrotübül çiftine neksin bağları ile ortadaki çifte ise radyal uzatılar ile bağlıdırlar. Her bir A

mikrotübülünün, siliyanın hareketinden sorumlu motor proteini içeren iç ve dış olmak üzere iki dineyn kolu vardır (1,7). Her bir siliyumun hareketini sağlayan dineyn ağır zincirlerinin ATP'ye bağımlı yapısal değişikliğine bağlı olarak dineyn proteinlerinin birbiri ile uyumlu aktivasyon ve inaktivasyonudur (5). Mukus temizlenmesini sağlayacak güçte hareketi sağlamak için siliya boyunca dineyn kollarının uyumlu bir şekilde çalışması yanında epitel üzerindeki tüm siliyaların aynı dalga boyu ve frekansta hareket etmesi gerekir (2) (Resim 1).

Her siliyumun kökünde onu hücrenin apikal sitoplazmasına bağlayan bir bazal cisimcik vardır. Bazal cisimcik, merkezde bir mikrotübül çifti olmadan 9 adet periferik mikrotübül üçlülerinden oluşur (1).

Siliyaların içinde protein sentezi yapılmadığından dolayı siliyanın oluşum, işlev ve devamını sağlamak için hücreler intraflagellar transport adı verilen bir sistem geliştirmiştir (6).

#### *Yapısal Bozukluklar*

Primer siliyer diskinezi olan kişilerde en sık görülen yapısal bozukluk dineyn kollarını, daha sıklıkla da dış dineyn kolunu ilgilendirir (1,7). Hastaların dörtte birine yakınında yapısal anormallik saptanamaz ancak bu grubun bazılarında siliyaların hareketlerinde koordinasyon yoktur ve sonuçta mukosiliyer klerens bozukluğu ortaya çıkar (1). Siliyalardaki yapısal bozukluk siliya hareket bozukluğunu belirler; her iki dineyn kolunda bozukluk olduğunda immotil siliya ancak sadece iç dineyn kolunda bozukluk olduğunda anormal hareketli siliyalar ortaya çıkar (7). Siliyer fonksiyonlar aracılığı ile mukusun solunum yolundan temizlenmesi savunma sisteminin önemli bir parçasını oluşturduğu için mukosiliyer klerens bozukluğu sonucunda yineleyen enfeksiyonlar görülür (4,8).

Siliyaların fonksiyonları enfeksiyonlar gibi nedenlere ikincil olarak da ortaya çıkabilir (1).

#### **Genetik**

Primer siliyer diskinezi sıklıkla otozomal geçişli bir hastalıktır ve sıklıkla resesiftir ancak dominant ya da X'e bağlı genetik geçiş bildirilen olgular da mevcuttur (7). Etiyolojiden sorumlu ve saptanmış olan gen mutasyonları dineyn kollarının parçalarını kodlayan DNAH5, DNAH11, DNAI1, DNAI2 ve TXNDC3'dır (5). Bu genlerden DNAI1, DNAH5 ve DNAH11 dineyn orta ve ağır zincirlerini kodlar (6). DNAI1 geni 9. kromozom üzerinde bulunur ve dış dineyn kolunu kodlar. DNAH5 geni, 5. kromozom üzerinde bulunur ve mutasyonu durumunda situs inversus ile birlikte olabilen dış dineyn kolunun total ya da parsiyel yokluğu gözlenir. DNAH11 ise CFTR gibi 7. kromozom üzerinde bulunur ve dineyn ağır zincirini kodlar. DNAI2 geni 17. kromozom üzerinde bulunan ve yine dış dineyn kolunu kodlayan bir genidir (7).

## **Klinik Bulgular**

Primer siliyer diskinezinin geniş bir klinik bulgu spektrumu vardır ve bir çok kronik akciğer hastalığı ile örtüşen özellikler içerir (9). PSD li hastaların tipik bulguları arasında kronik yineleyen rinosinüzit, otitis media ve broşektazi yer alır (10).

### *Prenatal ve Yenidoğan Dönemi*

Prenatal dönemde hastalarda situs inversus totalis ya da hafif fetal serebral ventrikülomegali saptanabilir (11). Situs inversus totalis olan olguların yaklaşık %25'inde PSD vardır (11). Yenidoğan döneminde de tek klinik bulgu situs inversus ya da heterotaksi, polispleni, aspleni ya da konjenital kalp hastalığı gibi diğer organ yerleşim anormallikleri olabilir (1,12). Ancak yenidoğan döneminde oksijen desteği gerektiren solunum sıkıntısı en erken bulgu da olabilir. Benzer şekilde erken bebeklik döneminden başlayan rinit önemli bir semptomdur (11,13) (Tablo 1).

### *Çocukluk Dönemi*

Çocukluk döneminde ise sıklıkla üst ya da alt solunum yollarını ilgilendiren yakınmalar bildirilir ve bunlar arasında kronik balgamlı öksürük, kronik rinit, yineleyen otit ve işitme azlığı yer alır (1,11,12). Kronik balgamlı öksürüğe yineleyen pnömoni ya da atelektaziler eşlik edebilir (11). Tedavi yanıtı kötü atipik astım özellikle balgamlı öksürük ile birlikte ise çocukluk çağında önemli bir belirti olarak karşımıza çıkabilir (11,12) (Tablo 1).

### *Erişkin Dönem*

Erişkin yaşlarda sıklıkla broşektaziye bağlı kronik balgamlı öksürük mevcuttur ancak bazı hastalarda astımı düşündürülen hışıltı gibi belirtiler de olabilir (1). Nefes darlığı ve parmaklarda çomaklaşma yakınmalara eşlik edebilir (14). Solunum fonksiyon testlerinde ilerleyici obstrüktif ya da mikst patern hakimdir (11). Bunun yanında nazal polipozis ve kronik rinosinüzit ve bunlara bağlı burun akıntısı, aralıklı yüzde ağrı ve anozmi de klinik bulgular arasında yer alır (1,14) (Tablo 1).

Alt solunum yolu sekresyonlarının mikrobiyolojik incelemesinde en sık saptanan mikroorganizmalar arasında Hemophilus influenza, pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus ve nontuberkülöz mikobakteriler sayılabilir (14).

Bir diğer klinik bulgu fertilité bozukluğudur; erkeklerde sperm motilitesindeki yetersizlik nedeni ile infertilité gözlenebilirken kadınlarda fallopian tüp siliyelerindeki motilite bozukluğu nedeni ile infertilité ya da ektopik gebelik gözlenebilir (1).

## **Radyoloji**

Primer siliyer diskinezi açısından incelenen hastalara akciğer grafisi çekilmelidir ancak semptomların kronikliği ve hastanın yaşına göre grafi tamamen normal olabileceği gibi

bronşektazi ile uyumlu bulgular da saptanabilir. Ayrıca hiperinflasyon ve atelektazi de olabilir; atelektazi açısından önemli bir bölge olan en uzun, en dar ve en longitudinal bronş sağ orta lob bronşu sık tutulur ve “sağ orta lob sendromu” görülebilir (4) (Resim 2).

Akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), solunum fonksiyon testlerinden bağımsız olarak akciğerde gelişmesi olası patolojilerin saptanması açısından önemli bilgiler sağlar (15). PSD olgularında özellikle orta ve alt loblarda tutulum saptanır (9). En sık gözlenen bulgular arasında bronşektazi, peribronşial duvar kalınlaşmaları, mukus tıkaçları, konsolidasyon ve atelektazi yer alır (15). Bronşektazinin lob içinde dağılımı santral ya da difüz olarak nitelendirilir (9) (Resim 3). Ancak özellikle kümülatif radyasyon etkileri göz önüne alınarak izlemde BT kullanımından çekinilmektedir. Yapılan çalışmalarda akciğer manyetik rezonans görüntülemenin de BT ile eşdeğer bilgiler sağlayabileceği öne sürülmektedir (15).

### **Tanı**

Primer siliyer diskinezi yenidoğan ve erken bebeklik döneminde ortaya çıkabilen bulgularına karşın hala geç tanı almaktadır (13). Bu nedenle özellikle bazı çocukların bu hastalığın ekarte edilmesi açısından incelenmesi önemlidir; tüm situs inversusu olan çocuklar, yenidoğanda açıklanamayan solunum sıkıntısı ve erken dönemde başlayan riniti olan tüm çocuklar, bronşektazisi olup etiyolojide etken bulunamayanlar, rinit veya seröz otitisin eşlik ettiği öksürük ya da atipik astımı olan çocuklar ve PSD tanısı olan çocukların yakınması olan ya da olmayan tüm kardeşleri bu gruplar arasında yer alır (13).

Primer siliyer diskinezi şüphesi olan hastalarda öncelikli yapılan tarama testi burun deliğinin içine sakarin yerleştirip ağza tad gelme süresinin hesaplanmasına dayanan sakarin testidir ancak bu testin çocuklarda uygulanması güçtür. Bir başka tarama testi nazal nitrik oksit (NO) ölçümüdür ve NO düzeyleri sağlıklı kontrollerden belirgin düşüktür. Nazal NO ölçümlerinin KF gibi başka kronik solunum yolu hastalıklarında da düşük bulunabileceği bilinmekle birlikte PCD’de tüm gruplara göre daha düşük beklenmektedir (1). Radyo aerosol mukosiliyer klerens testleri de tarama yöntemi olarak kullanılabilir ancak nadiren uygulanır. Sensitiviteleri yüksek olmasına karşın spesifisiteleri düşük olan radyo aerosol mukosiliyer klerens testleri bu nedenle tanının dışlanmasında kullanılabilir (11).

Kesin tanı için burun ya da broştan alınan fırça biyopsi örneklerinde silia fonksiyonları ve ultrastrüktürel yapısının ışık ve elektron mikroskopik incelemesi yapılır (1,11). Sekonder siliyer diskinezi nedeni olabileceği için solunum yolu enfeksiyonlarından 4-6 hafta sonra örnek alınması önerilir (11). Işık mikroskopisi altında siliyaların hareket frekansı ve paterni incelenir (1). Siliyer hareket frekansı için PCD tanısında kullanılan sınır değer 11Hz’dir ancak bunun %12-13 hastada yanlış negatif sonuç vererek hastaların tanı alamamasına yol açtığı gösterilmiştir ve siliyer

hareket paterninin incelenmesinin daha duyarlı olabileceği düşünülmektedir (8). Elektron mikroskopinin ise siliyaların ultrastrüktürel yapısının incelenmesinin kesin tanı için şüpheli olgularda kullanılması önerilmektedir (1,8). Primer hücre kültürü ve genetik analiz ile DNAH1 ve DNAH5 gibi bazı mutasyonların aranması da bazı hastalarda tanıda kullanılabilen yöntemlerdir (1).

### **Ayırıcı Tanı**

Primer siliyer diskinezi, kronik sinüzit ve yineleyen akciğer enfeksiyonları ortaya çıkaran diğer nedenler arasında öncelikle KF ve immün yetmezliklerden ayrılmalıdır (4). Ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıklar arasında bronşektazi nedeni olan hava yolunun konjenital ya da edinilmiş obstrüksiyonları ve interstisyel akciğer hastalıkları yer alır. Ayrıca alfa -1 antitripsin eksikliği ve yineleyen aspirasyon pnömonisi de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (10).

### **Tedavi**

Primer siliyer diskinezi tedavisindeki temel amaç, komplikasyonların erken tanı ve yoğun tedavisi ile solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ya da korunmasıdır (11). Altta yatan siliyer hareket bozukluğunu düzeltecek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle, mukus klerensini arttıracak tedaviler ve solunum yolu enfeksiyonlarının uygun antibiyotiklerle tedavisi önem taşır (4). Tanının erken belirlenmesi ve erken dönemde mukus temizlenmesi yardımcı fizyoterapi ve uygun antibiyotik tedaviler ile enfeksiyonların tedavisinin hastaların solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı durdurulabildiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi tersini işaret eden yayınlar da vardır (16,17). Bu nedenle de PSD tedavisinde hala kesin sonuçlar elde edilemediği düşünülmektedir (16).

#### *Mukus Klerensine Yardımcı Teknikler*

Tedavi ve izlemdeki temel amaç kronik akciğer hasarı ve bronşektazi gelişimini ve işitme azlığının gelişimini önlemektir. Tüm hastalara günlük göğüs fizyoterapisi ve egzersiz önerilmelidir (4). Fizyoterapi teknikleri ve sıklığı hasta ve fizyoterapistin tercihiyle göre belirlenir. Alevlenme sırasında ve balgamlı öksürüğü olanlarda günlük fizyoterapi programı önerilirken diğer hastalarda sıklık azaltılabilir. Egzersiz mukus klerensini arttırması nedeni ile tüm hastalara önerilmelidir (18). Öksürük refleksi bozuk olmadığı için özellikle öksürük ile ilişkili yöntemler kullanılarak mukus klerensine yardımcı olunabilir (11).

#### *Antibiyotikler*

Solunum yolu semptomlarında artış olduğunda erken dönemde uzun süreli antibiyoterapi uygulanması gereklidir (4). Antibiyoterapi kararında alınan balgam ya da nazofaringeal sürüntü kültür sonuçları önem taşır (11). Çoğu hastada oral tedavi yeterlidir ancak oral tedavi ile yanıtın

düşük olduğu hastalarda intravenöz antibiyotiklerin kullanımı gerekir (11). İn hale antibiyotiklerin yeri kesin gösterilmemiştir ancak hava yolunda yüksek konsantrasyon sağlanıp az sistemik yan etkileri olması nedeni ile akılda tutulmaları gerekir (18).

Profilaktik antibiyoterapi önermek için yeterli kanıt yoktur ancak sık aralıklarla oral antibiyotik tedavisinin uygulanması gerekir ise profilaksi düşünülebilir (11). Yüksek doz oral ve inhale antibiyotik tedavilerine karşın persistan bakteriyel enfeksiyonu süren hastalarda üç aylık düzenli intravenöz antibiyotik rejimleri düşünülmelidir (18).

### *İnhale Tedaviler*

Aerosol bronkodilatör tedaviler de mukus klerensini arttırmada yardımcı olabilir ancak bunlar için de yeterli kanıt bulunmamaktadır (4,11). Bu nedenle bronkodilatör önerisi hasta bazında etkinliği gösterildikten sonra yapılmalıdır (18). Nebülize rhDNAaz gibi inhale mukolitiklerin yararlı olduğu gösterilememiştir. İn hale steroidlerden ise PSD de solunum yolundaki yangının nötrofilik olduğu göz önüne alınarak yarar beklenmez (11).

### *Cerrahi*

Cerrahi nadir olgularda bronşektazi nedeni ile gerekebilir Endikasyonları diğer bornşektazi olgularında olduğu gibidir (11).

### *Diğer Sistem Tutulumlarına Yönelik Tedavi*

İşitme aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Kulakta akıntı olduğu durumlarda temizlenmeli ve topikal antibiyotikler kullanılmalıdır (4). Akut ya da kronik sinüzit diğer komplikasyonlara karşın daha nadir görülmesine karşın saptanması durumunda uygun ve uzun süreli antibiyoterapi ile tedavisi gerekir (11).

### *Destek Tedaviler*

Tüm hastaların aşularının pnömokok dahil olmak üzere tamamlanmış olmasına özen gösterilmelidir. Yıllık influenza aşılması yapılmalıdır. Malnutrisyon önlenecek şekilde diyetisyen desteğinde beslenme düzenlenmelidir ve özellikle solunum yolu enfeksiyonları sırasında hastaların kalori ihtiyacının artacağı göz önüne alınmalıdır. Çevre kirliliğinden özellikle sigara dumanından kaçınılmalıdır (18).

## **İzlem**

Primer siliyer diskinezili olguların Çocuk Göğüs Hastalıkları uzmanı, odyoloji, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzmanı ve solunum yolu fizyoterapistlerinin olduğu özelleşmiş merkezlerde izlenmeleri gerekir (11,18). Büyüme, solunum fonksiyonları ve odyoloji rutin aralıklarla izlenmeli ve balgam ya da boğaz sürüntü kültürleri yapılmalıdır (11). Her kontrol muayenesinde puls oksimetre ile oksijen saturasyonu değerlendirilmelidir. Okul çağı

çocuklarında en az yılda bir kez arteriyel kan gazı ölçümü ve yaşa uygun solunum fonksiyon testi değerlendirilmelidir. Radyolojik açıdan izlemde akciğer grafileri yetersiz bilgi sağlar, BT ise zararları göz önüne kullanılarak çekilmelidir ve bu nedenle ek bulgu yok ise 4-5 yılda bir yinelenebileceğini öneren kaynaklar vardır (18).

Primer siliyer diskinezili olguların çoğu erişkin yaşlara kadar yaşar bu nedenle de pediatrik bakımdan erişkin bakıma geçişleri yavaş ve düzenli bir şekilde sağlanmalıdır (11).

## II. ALFA 1 ANTİTRİPSİN EKSİKLİĞİ

Alfa 1 antitripsin (AAT) eksikliği, AAT proteinin katlanmasında bozukluk ile karakterize konformasyonel bir hastalıktır. AAT proteinini kodlayan SERPİNA 1 genindeki Z ve S mutasyonu sıklıkla hastalık ile ilişkili bulunmuş olan mutasyonlardır. Bu proteinin eksikliği üç ve dördüncü dekatta gelişen amfizem yanında karaciğer tutulumu, bronşektazi, pannikülit ve akciğer kanseri gibi birçok farklı klinik tablo ile ortaya çıkabilir (19).

### Epidemiyoloji

İlk olarak 1960'larda tanımlanmış olan AAT eksikliğinin sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Genellikle semptomatik kişilerde incelenmiş olan sıklıklar toplum genelini yansıtmamaktadır (19). Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha sık olduğu düşünülmektedir (20). İrlanda'da toplum örnekleme yöntemi ile yapılan taramada ağır hastalık ile ilişkili homozigot ZZ allel sıklığı 1/2104 bulunmuş olmakla birlikte daha az ağır olmakla birlikte akciğer ve karaciğer hastalığı riskinde artış ile ilişkili ZS heterozigot ve SS homozigot sıklığı sırası ile 1/424 ve 1/341 bulunmuştur. Genel toplumdaki sıklık ile karşılaştırıldığında semptomatik kişilerde yapılan taramada Z allel sıklığının dört kat fazla olduğu gözlenmiştir (19). Türkiye'de 1203 sağlıklı kişide yapılan bir çalışmada homozigot ZZ, homozigot SS ve heterozigot ZS olan kimse saptanmamıştır. Z ve S alleli için taşıyıcılık sıklığının ise %0.6 ve %0.7 olduğu saptanmıştır (21).

### Patofizyoloji

Akciğer ve karaciğer dokusunda koruyucu rolü olan akut faz reaktanı AAT proteini dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan proteaz inhibitörüdür (22). 14q321 kromozomundaki proteaz inhibitörü (Pi) lokusunda kodlanır ve bu gene SERPINA1 adı verilir (23). AAT genine ait 100 farklı allel saptanmıştır ve bu alleller otozomal kodominant şekilde kodlanırlar; her iki allelin ürünü de eksprese edilir. Allel varyantları içinde normal AAT düzeyleri ve fonksiyonu ile ilişkili olan M tipi olarak bilinir (24). Hastalık nedeni olan AAT gen mutasyonları içinde en sık görülen Pi\*Z olarak bilinen (Glu342Lys) missens mutasyondur ve olguların %90'ından sorumludur.

Bundan sonraki ikinci sıklıktaki mutasyon ise Pi\*S (Glu264Val) dir (20). Diğer mutasyon tipleri “null” ya da “disfonksiyonel” olarak adlandırılır ancak oldukça nadirdir (24).

AAT molekülü, 394 aminoasitten oluşur ve globüler tersiyer yapısı vardır ve enzimleri inhibe eden aktif kısmı yüzeyden çıkıntı oluşturur. Aktif kısım üzerinde 358. pozisyonda bulunan metionin en önemli aminoasittir ve bunun sigara dumanı içindeki oksidanlar tarafından metionin sulfokside çevrilmesi enzim inhibisyonu açısından molekülü çok daha zayıf hale getirir (25).

Akut faz reaktanı olması nedeni ile AAT serum düzeyleri birçok faktörden etkilenir; normal düzeyleri 20-48  $\mu\text{mol/Lt}$  arasındadır (25). Erken kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gelişimini engellemek için gereken en düşük plazma AAT düzeyinin 11  $\mu\text{mol/L}$  olduğu saptanmıştır. Yapısal olarak diğer serin proteaz inhibitörlerine (serpinler) benzerlik gösterir. En yüksek miktarda hepatositlerde sentezlenen AAT bunun yanında akciğer epitel hücreleri, monosit, nötrofil ve makrofajlar tarafından da sentezlenir ve doğrudan dolaşıma katılır (21).

Alfa 1 antitripsin proteininin sentezlenmesi sırasında mutant Z geninde transkripsiyon normal bir şekilde gerçekleşir ancak sentez sonucunda ortaya çıkan proteinin endoplazmik retikulum içindeki metabolizması yeterli olmaz ve anormal büyük polimerler oluşturur. Bu polimerler ubiquitin bağımlı, ubiquitin bağımsız ve otofaji yolu ile degrade edilir (23). İkinci sıklıktaki S mutasyonunda ise protein hücre içinde birikir ancak polimerizasyon olmaz ve sonuçta hepatositler dışında kolayca degrade edilen instabil bir protein ortaya çıkar (23,25).

#### *Hücre Hasarı*

Hepatositler içinde mutant Z protein polimerlerinin birikimi mitokondriyal hasar ve mitokondri aracılığı ile apoptozisin tetiklenmesi ile ilişkilidir. Bu da sürekli stres ve hücre onarımı ile sonuçlanarak fibrotik sürece katkıda bulunur (23). Z tipi AAT polimerlerine karşı hepatositler içinde kronik yanıt sonucunda fibrozis ve sirotik yanıt ortaya çıkabilir (25).

#### *Proteaz İnhibisyonu*

AAT' nin akciğerdeki görevi alveolar interstisyel elastinin nötrofil elastaz tarafından yıkımını engellemektir (20). Nötrofil elastaz dışında nötrofillerden salgılanan ve AAT tarafından inhibe edilen bir diğer serin proteaz proteinaz-3'tür (26). Pi\*Z mutasyonu nedeni ile salgılanamayan ve serum düzeyleri düşük olan AAT'nin akciğerde elastaz inhibisyonu yetersiz olacağından panasiner amfizem şeklinde hasar ortaya çıkar (20,23). Bu mekanizmada temel olan proteaz-antiproteaz dengesindeki bozukluktur çünkü akciğerin antielastaz koruma mekanizmaları düşük buna karşın lökosit elastaz aktivitesi fazladır (26).

#### *Antiinflamatuvar Etkiler*



Ancak proteaz etkisinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri de vardır. Antiinflamatuvar etkilerinden biri IL-8 ile kompleks oluşturarak IL-8-CXCR1 kompleks oluşumunu engellemesi sonucunda nötrofil kemotaksisini engellemesidir (27).

Pi\*Z mutasyonu olması durumunda makrofajlar ve ekstraselüler alanda AAT polimerleri birikimine bağlı etkiler görülür (20). Polimerizasyon hem normal AAT nin antiproteaz etkilerini bloke eder hem de proinflamatuvar siyal oluşturur (25).

#### *Pulmoner Endotel Üzerine Etkiler*

Alfa 1 Antitripsin kaspaz 3 enzimini inhibe ettiği için pulmoner endotel hücreleri üzerine doğrudan anti-apoptotik etkileri vardır ve eksikliğinde alveoler kapiller endotel hasarı ortaya çıkar (20). Endotel üzerindeki bu etkilerinin sadece akciğer hastalığı ile değil büyük arter sertliğindeki artış ve kardiyovasküler morbiditedeki artış ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. AAT in büyük arterler üzerine olan etkisi damardaki elastine etkilerinden de kaynaklanmaktadır (28).

### **Klinik Bulgular**

Hastalık ile ilişkili en sık mutasyon olmasına karşın Pi\*ZZ mutasyonu olan kişilerde çok geniş yelpazede bir klinik spektrum gözlenir (23). Pi\*ZZ mutasyonu olan hastaların bazılarında ölümcül akciğer ve karaciğer bulguları ortaya çıkarken bazıları asemptomatik olabilir (25). Bu durum da kliniğin ortaya çıkışında bir çok çevresel ve hastalık modifiye eden genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (23).

#### *Akciğer Bulguları*

Alfa 1 antitripsin eksikliğinin tipik akciğer tutulumu erken kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem ile ilişkilidir (23). Amfizem bulguları sigara içen kişilerde üç ve dördüncü dekatta, içmeyenlerde ise beş ve altıncı dekatta ortaya çıkar. En sık yakınma dispne, enfeksiyonlar ile ilişkili olan ve olmayan wheezing olarak rapor edilmektedir (25). AAT eksikliği ve bronşektazi birlikteliği tartışmalıdır ve bu hastalarda ortaya çıkan bronşektazinin AAT eksikliğinden çok amfizeme bağlı olduğu öne sürülmektedir (26).

Klasik akciğer belirtisi özellikle sigara içen kişilerde dördüncü dekatta ortaya çıkan akciğer alt loblarında daha belirgin olan panasiner amfizemdir (25,29). Ancak, homozigot Z genotipine sahip ve sigara içen bazı kişilerde bu belirtilerin ortaya çıkmadığı görülmektedir ve bu da koruyucu bazı etkenlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (25). Benzer şekilde ileri yaşta ortaya çıkan KOAH ve AAT eksikliği olan hastalarda çok daha yavaş bir seyir olması da çevresel etkenlerin varlığı ile açıklanmaktadır (30). Bu durum da, yaştan bağımsız olarak tüm KOAH hastalarında AAT eksikliği taramasının gerekliliğini düşündürmektedir.

Hastaların spirometrik bulguları amfizem varlığında hava yolu obstrüksiyonu ile uyumludur. FEV1 ile birlikte FEV1/FVC oranında da düşüklük saptanır. Akım-volüm eğrilerinde hem akım hem de akciğer volümleri düşüktür. Akciğer kompliasındaki azalmaya bağlı olarak rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesi artmıştır. Amfizem gaz değişimini de bozarak difüzyon kapasitesinde azalma ve alveoler-arteriyel oksijen gradiyentinde azalma ile sonuçlanır (25).

Erken dönem hastalıkta akciğer grafisi normaldir ancak ilerleyen hastalık ile birlikte hiperaerasyon bulguları gözlenir. Yüksek rezolüsyonlu BT de alt loblarda daha belirgin amfizem bulguları vardır (26). Amfizem homozigot Z mutasyonu olan kişilerde heterozigot ZS mutasyonu olan kişilere göre daha sık görülür ancak heterozigot ZS kişilerde üst lobların ağırlıklı tutulması daha sıktır (31).

#### *Karaciğer Bulguları*

Alfa 1 antitripsin eksikliğinde ortaya çıkan karaciğer hastalığının tam nedeni bilinmemekle birlikte hepatositler içinde biriken AAT polimerlerinin proinflamatuvar sinyal ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında hepatositlerde otofajinin arttığı gözlenmiştir (20). Karaciğer hastalığı sadece homozigot Pi\*Z mutasyonu olan hastalarda ve onların da sadece %10'unda görülür (23). Bu nedenle viral enfeksiyonlar gibi çevresel etkenler ile tetiklenmenin gerektiği düşünülmektedir (20). Heterozigot Pi\*MZ genotipi karaciğer hastalığı ile ilişkili olmasa da bu hastalarda artmış risk bildirilmektedir (23).

Homozigot Z genotipi olan yenidoğanların bir kısmında konjuge hiperbilirubinemi ve karaciğer fonksiyon testi anormalliği ile karakterize neonatal hepatik sendrom ortaya çıkar (25). Klinik tabloda sarılık, abdominal distansiyon, beslenme bozukluğu, kilo alımında bozukluk, hepatosplenomegali bulguları vardır (23). Bu tablonun hepatositler içindeki Z tipi AAT polimerlerine karşı akut yanıtın kaynaklandığı düşünülmektedir (25).

Daha büyük çocuklarda, asemptomatik kronik hepatit ve hepatomegali görülebilir. Klinik olarak siroz bulguları ortaya çıkana kadar karaciğer hasar bulguları görülmeyebilir (23).

Erişkinlerde sıklıkla kronik hepatit bulguları vardır ve bunların bazılarında siroz eşlik edebilir. Pi\*ZZ mutasyonu olan erişkinlerin %40'ında histolojik olarak karaciğer hasarı bulguları mevcuttur (23). Hepatoselüler karsinom ve kolanjiokarsinom riski artmıştır (23,25).

#### *Diğer Organ Bulguları*

Alfa 1 antitripsin eksikliği olan kişilerde aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Artmış arteriyel sertlik bu hastalarda bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca AAT eksikliği olan hastalarda kemik mineral dansitesi ve osteoporoz sıklığı artmıştır (28).

Panikülit ile Pi\*ZZ homozigot genotipi arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Pannikülit, deride travma olmaksızın ortaya çıkan spontan nekroz alanları ve bunların spontan süpürasyonu ile karakterizedir. Genellikle gluteal bölge, gövde, ekstremitelerde ortaya çıkma eğilimindedir (25).

Alfa 1 antitripsin eksikliği ve Wegener granülomatozu gibi sistemik vaskülitler arasında da ilişki olabileceği düşünülmektedir (26).

### **Tanı**

Alfa 1 antitripsin eksikliğinin erken tanısı özellikle sigaradan kaçınmanın sağlanması açısından önem taşır. İnceleme iki grup üzerinde yapılabilir: 1. semptomatik kişiler, 2. yatkınlığı olan asemptomatik kişiler (32).

Kanama bozukluğu ya da uzamış sarılığı olan tüm yenidoğanlar, 40 yaşın altında KOAH ya da astım tanısı alanlar, AAT eksikliği saptanan kişilerin kardeşleri ve beklenmeyen karaciğer sirozu olan tüm hastalar AAT eksikliği açısından incelenmelidir (25).

Tanıda en sık kullanılan üç yöntem vardır: serum ya da plazma AAT düzeylerinin ölçümü, AAT protein fenotipleme, AAT genotipleme (29). Tanıda izlenecek algoritma ATS/ERS ortak rehberi tarafından belirlenmiştir (26).

### *Kantitatif Ölçümler*

Plazma AAT düzeyleri roket immünelektroforez, radyal immünodifüzyon ya da nefelometrik yöntemler ile ölçülebilir. Hem nefelometrik yöntem hem de radyal immünodifüzyon AAT düzeylerini fazla gösterebilir, bu nedenle klasik bilinen hastalık sınırı AAT düzeyinin 11µmol olması radyal immünodifüzyon yönteminde 80 mg/dL'ye, nefelometrik yöntemde ise 50 mg/dL'e denk gelmektedir (26).

### *Kalitatif Ölçümler*

İzoelektrik fokus yöntemi AAT varyantlarının saptanmasında en sık kullanılan yöntemdir ve izoelektrik noktasına göre ayrımlarına göre uygulanır. Bu yöntem sıklıkla fenotipleme yöntemi olarak bilinir ve doğru sonuç elde edilmesi için deneyimli ve standart merkezlerde uygulanması gerekir (26,33).

Moleküler düzeyde tanı mononükleer hücrelerden elde edilen genomik DNA üzerinde uygulanır ve genotipleme olarak bilinir. Bilinen mutasyonlar allele spesifik amplifikasyon ve analizleme yöntemi ile saptanabilir ancak yeni bir varyant aranması gerekiyorsa sekans analizi gerekir (26). Benzer şekilde kantitatif ve kalitatif testlerin sonuçları arasında uyumsuzluk varsa sekans analizi uygulanması önerilebilir (33) (Resim 4).

## Tedavi

Tedavinin temel amacı, nötrofil elastaz yükünü azaltmak ve AAT düzeylerini arttırmak yolu ile proteaz ve antiproteaz dengesini yeniden sağlamaktır. Nötrofil elastaz yükünü azaltmak için sentetik inhibitörler kullanılabilir ancak bunun antimikrobiyal defans üzerine olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir. AAT düzeylerini arttırmak için ise iki yöntem kullanılabilir: endojen üretimi arttırmak ya ekzojen replasman. Karaciğer tarafından AAT yapımını arttırmak için farklı hormonal preparatların kullanımı denenmiş olsa da hiç biri ile tatmin edici sonuçlar elde edilmemiştir (34).

Ogmentasyon tedavisi için dört potansiyel yöntem vardır (35):

1. İntravenöz insan plazmasından derive ogmentasyon tedavisi
2. İnhalasyon yolu ile ogmentasyon tedavisi
3. Rekombinant AAT ogmentasyon tedavisi

Şu anda hastalar için kullanılmakta olan tedavi haftalık intravenöz infüzyon yolu ile uygulanan insan plazmasından derive AAT replasman tedavisidir (20). Bu intravenöz AAT ogmentasyon tedavisi olarak adlandırılır ve Pi\*ZZ genotipi olup FEV1'İ %35-%65 arasında olan kişilere önerilmektedir (25). Karaciğer hastalığı olan kişilerde temel patoloji endoplazmik retikulum içinde AAT polimerleri birikimi olduğu için bu hastalar ogmentasyon tedavisinden yarar görmezler. En sık yan etkileri arasında dispne, ateş, baş dönmesi, döküntü, anksiyete, öksürük, ödem, başağrısı, hafif ağrı ve somnolans sayılabilir. Nadiren anafilaksi, kalp yetmezliği ve solunum yetmezliği rapor edilmiştir. Bu tedavinin kullanımına iki önemli kontrendikasyon bulunur: ilacın içerdiği maddelerden birine karşı hipersensitivite ve selektif IgA eksikliği varlığı. Sigara içen kişilerde ogmentasyon tedavisi önerilmez çünkü sigaranın bırakılması bu hastalarda solunum fonksiyonlarındaki kötüleşmeyi durduracak en önemli yöntemdir ve sigara proteaz-antiproteaz dengesini bozar (34).

Ogmentasyon tedavisinin etkinliği biyokimyasal ve klinik parametreler ile belirlenir. Biyokimyasal etkinlik kriteri ogmentasyon tedavisi ile serum AAT düzeylerinin hastalık sınırının üzerine çıkması ve dozlar arasında bu düzeyin korunduğunun gösterilmesidir (36).

Her ne kadar bu tedavinin hastalarda mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiş olsa da etkinliğin netleştirilebilmesi için daha geniş hasta serilerini içeren çalışmalara gereksinim vardır (37). Ayrıca, haftalık infüzyon gerektirmesi nedeni ile yaşam kalitesini olumsuz etkiler (20).

Karaciğer hastalığı için spesifik bir tedavi olmamakla birlikte genel destek önlemleri; kanama bozukluğu, asit, malnutrisyon, yağda çözünen vitamin eksikliği, enfeksiyonlara yönelik tedavi uygulanır (23). Günümüzde karaciğer hastalığının kesin tedavisi için transplantasyon dışında yöntem bulunmadığı için gen tedavileri üzerinde çalışılmaktadır. Bunların amacı,

hepatositler içinde polimerize olan mutant Z proteinin sentezlenmesinin önlenmesi için mutant genin transkripsiyonunun durdurulmasıdır (38).

Akciğer tutulumunun tedavisinde AAT yerine koyma tedavisi yanında genel KOAH tedavi yöntemleri önerilir (23). Bunlar içinde en önemlisini mortaliteyi belirgin arttırdığı gösterilmiş olan sigaradan kaçınma önlemleri oluşturur (39). Bunlar arasında yıllık grip aşısı ve beş yılda bir pnömokok aşısı yapılması yer alır (25). Dispnesi olan hastalarda klinik reverzibilite tam olarak gösterilemese de bronkodilatör tedavi semptomatik yarar sağlayabilir. Hava yolu hiperreaktivitesi olan hastalarda inhale steroidlerin yeri vardır (33).

Son dönem akciğer ve karaciğer hastalığında tedavi modalitesi transplantasyondur (25). Özellikle portal hipertansiyonu, özofageal varisleri ya da karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu için hızlı davranmalıdır (40).

### III. MALFORMASYONLAR

Konjenital akciğer malformasyonları, solunum sisteminin gelişimsel anormalliğini tanımlar. Geniş bir spektruma yayılan bu hastalıklar arasında en sık konjenital kistik adenomatoid malformasyon (KKAM), sekestrasyon, konjenital lobar amfizem görülür (42).

#### **Konjenital Kistik Adenomatoid Malformasyon**

Konjenital kistik adenomatoid malformasyon, intrapulmoner, sıklıkla tek ve alt lobları tutma eğiliminde olan hamartomatöz bir konjenital kistik akciğer lezyonudur (42,42). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte tip 1-3'ün akciğerin psödoglandüler gelişim evresinde, tip 4'ün ise geç sakküler dönemde geliştiği düşünülmektedir (43). Proliferyonda artış, apoptoziste ise azalmanın gösterilmiş olması fetal dönemde akciğer matürasyonunda fokal bir duraklamaya işaret eder (42). Terminal respiratuar bronşiollelerin anormal proliferasyonu ile beraber alveoler gelişimin supresyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (44).

Histolojik olarak KKAM, hamartomatöz bir lezyondur ve bronşial dokuların proliferasyonu ve multikistik akciğer dokusu ile karakterizedir. Kistik yapılar kübik ya da kolumnar epitel ile kaplıdır. Mukozanın polipoid uzantıları, kist duvarında düz kas ve elastik dokuda artış, kıkırdak yapısının yokluğu, mukus salgılayan hücrelerin varlığı görülür ve inflamasyon saptanmaz. Trakeobronşial ağaçla bağlantılı olmasına ve pulmoner damarlanmadan kanlanmasına karşın vaskülarizasyonun az olduğu gözlenir (45).

Klinik olarak geniş bir spektrum vardır. Perinatal dönemde hidrops ya da solunum yetmezliği nedeni ile ölümler olabileceği gibi asemptomatik kalabilir ya da spontan rezorpsiyon gözlenebilir (45). Yenidoğan dönemi sonrasında KKAM enfeksiyon ya da malign transformasyon

odağı haline gelir (42). Olgular, yineleyen pnömoni, ampiyem, pnömotoraks, apse ya da bunlara bağlı solunum sıkıntısı ve siyanoz ile başvurabilir (42,45). Her erişkin hem de çocuk olgularda bronkioloalveoler karsinom ve rabdomyosarkom ile ilişkisi bildirilmiştir (42).

Konjenital kistik adenomatoid malformasyon beş tip olarak sınıflandırılır ancak tiplerin birbiri ile örtüşen yanları olması tanımlamada sorunlar oluşturmaktadır (42,43,45);

- 1- Tip 0: Tüm akciğer loblarını etkileyen bu tip genellikle yaşamla bağdaşmaz ve kardiyak anomaliler ile birlikte dir.
- 2- Tip I: Bir lobda sınırlı 2 cm çapın üzerinde tek bir kist ya da multipl kistlerden oluşan lezyon vardır. Yanındaki akciğer dokusu normaldir ancak komprese olmuştur. Başka konjenital anomaliler ile birlikteliği sık olmayan bu tip sıklıkla yenidoğan döneminde intratorasik kitle etkisi ile solunum yetmezliğine neden olur.
- 3- Tip II: Çapı 2 cm'nin altında bir ya da daha çok kist mevcuttur. Genellikle tek bir lobu tutar ve hayatın ilk yılında bulgu verir. Özofageal atrezi, trakeoözofageal fistül, bilateral renal agenezi, intestinal atrezi ve diğer kemik ve santral sinir sistemi anormallikleri gibi bir çok farklı malformasyon ile ilişkilidir.
- 4- Tip III: En nadir görülen bu tip tüm akciğeri, bazen iki akciğeri de etkiler. Kistlerin 0.5 cm çapın altında olduğu solid lezyonlardır. Fetusta mediastinal şift nedeni olarak karşı tarafta pulmoner hipoplaziye ya da bası etkisi nedeni ile hidrops fetalise neden olur.
- 5- Tip IV: Distal asiner kökenli olan lezyon çapı 7 cm ye ulaşabilen büyük periferik ince çeperli kistler ile karakterizedir. Histolojik olarak kistik plöropulmoner blastoma benzerlik gösterir. Pnömoni ya da pnömotoraksa bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile başvururlar.

Hücrel diferansiyasyon açısından incelendiğinde tip I, II ve III bronşioler tipte epiteliyal diferansiyasyon, tip IV ise asiner-alveoler tipte epiteliyal diferansiyasyon gösterir. İntrauterin dönemde saptanan lezyonların değerlendirme ve izleminde kolaylık sağlamak üzere geliştirilen bir diğer pratik sınıflandırma lezyonların makroskopik ve ultrasonografik görünümünü temel alarak çapı 5 mm ve üzerinde olanları makrokistik, 5 mm'nin altında olanları ise mikrokistik olarak adlandırır (42).

Konjenital adenomatoid malformasyonlar ultrasonografi ile kolaylıkla tanınabilir ancak ayırıcı tanıda bronkojenik ve enterik kistler, sekestrasyon, konjenital lobar amfizem düşünülmelidir (45). Antenatal dönemde 25. haftada en büyük boyuta ulaştıktan sonra regrese olmaya başlarlar (46). Direkt grafilerde multipl ince duvarlı hava ya da sıvı dolu kistler ya da bu kistlerin komplikasyonlarından pnömoni, mediastinal şift gibi bulgular görülür. Ancak direkt grafiler tanının netleştirilmesi ya da rezorpsiyonun gösterilmesinde tek başına yeterli değildir.

Akciğer BT, KKAM tanısı için kesin gereklidir ve kistlerin boyutu, komplikasyonlar ve eşlik eden anomaliler hakkında da bilgi sağlar (45). Antenatal dönemde KKAM saptanmış ve postnatal semptomatik olgularda hemen akciğer BT ile değerlendirme gereklidir ancak olgu asemptomatik ise bir ay sonunda BT değerlendirilmesi yapılabilir. Postnatal BT antenatal ultrasonda regresyon görülen olgularda da endikedir (42).

Prenatal ultrasonografinin rutin kullanıma girmesiyle birlikte antenatal dönemde KKAM tanısı alan hasta sayısı artmaktadır. Antenatal KKAM saptanan hastaların doğum sonrasında tanıların kesinleştirilmesi gerekir (47,48). Antenatal ultrasonografide KKAM saptanan olguların yaklaşık yarısında spontan regresyon olduğu gözlenmiştir (43). Bilateral KKAM, pulmoner hipoplazi ve hidrops fetalis varlığının kötü, mediastinal şift, polihidramnios ve erken saptanmanın iyi prognostik göstergeler olduğu bildirilmektedir (42,47,48).

Tedavi modalitesi açık torakotomi ya da video aracılı torakoskopik yaklaşım (VATS) ile cerrahi rezeksiyondur (42). Doğumdan sonra semptomatik olan hastalara hemen cerrahi uygulanması gerekirken asemptomatik olgular 9-12 aylıkken cerrahileri planlanabilir (47,48). Genellikle rekürrens ve postoperatif hava kaçaklarının önlenmesi amacı ile lobektomi önerilir ancak bazı yazarlar asemptomatik olgularda segmentektomiyi tercih etmektedir (42). Cerrahi tedavi için daha ileri yaşlara kadar beklenmesi aralarında malign transformasyonun da olduğu komplikasyonların önlenmesi açısından önerilmemektedir (43,44). Ancak tam rezeksiyon yapılan olgularda bile akciğerin başka bölgelerinde malign transformasyon ortaya çıkabilir (46).

Cerrahinin erken döneminde pnömotoraks, bronkoplevral fistül gibi komplikasyonlar, geç dönemde ise hışıltı, yineleyen pnömoni ve rekürrens görülebilir (42).

### **Sekestrasyon**

Konjenital kistik adenomatoid malformasyonlardan sonra en sık görülen konjenital akciğer malformasyonu olan sekestrasyon, bronş ağacı ile bağlantısı olmayıp sistemik dolaşım tarafından kanlanan işlevsiz akciğer dokusudur (45,49,50). Sıklıkla inen torasik aorta ya da abdominal aortadan beslenirler (49). Venöz dönüş ise intralober sekestrasyonlarda pulmoner venlere olurken ekstralober sekestrasyonlarda sistemik venöz sistemdir (45). Etiyolojide beş ana neden tanımlanmıştır; vasküler traksiyon, vasküler yetmezlik, rastlantısal oluşum, enfeksiyon sonrası edinilmiş patoloji ve gelişimsel bozukluk (42,51). En sık kabul edilen embryolojik teori, normal akciğer tomurcuğunun altında fazladan bir tomurcuk oluşup özafagus ile birlikte daha aşağı giderek sekestrasyonu oluşturduğunu öne sürer (51).

Sekestrasyonlar akciğer içindeki yerleşimleri ve viseral plevralarına göre intralober ya da ekstralober olarak sınıflandırılırlar; ekstralober sekestrasyonlar viseral plevra ile kaplı olup normal akciğer dokusundan ayrıdır ancak intralober sekestrasyonlar tamamen normal akciğer

dokusu ile ya da içinde bulunduğu akciğer lobunun viseral plevrasının bir parçası ile kaplıdır (45,49).

### *1- Ekstralober Sekestrasyon*

Ekstralober sekestrasyonların konjenital olduğu düşünülmektedir (45). Sıklıkla akciğerin alt loblarında kostofrenik sinüse yakın yerleşimlidir ve sol tarafta daha sık bildirilmektedir (45,49,51). Histolojik olarak normale göre genişlemiş alveoller yanında düzensiz bronş ve bronşiol yapılar karakterizedir (45). Olguların yaklaşık yarısında ek konjenital anomali mevcuttur (49,52)

### *2- İntralober Sekestrasyon*

Sekestrasyonların %75'ini oluşturan intralober sekestrasyon erken bağırsaktan köken alan bir akciğer tomurcuğundan gelişen konjenital bir lezyon olabileceği gibi pnömoni ya da obstrüksiyonlar gibi edinilmiş olaylar sonucunda da ortaya çıkabilir (45,52). Akciğerin alt loblarının medial ve posterior bazal segmentlerinde yerleşme eğilimindedir ve olguların yarısından fazlasında sol taraflıdır (49). Histolojik olarak inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Prenatal dönemde saptanmayan olgular öksürük, hemoptizi ya da yineleyen pnömoni bulguları ile başvurabilirler (45).

Klinik olarak, yineleyen alt lob pnömonileri, hemoptizi, solunum sıkıntısı ve göğüs ağrısı ile bulgu verebilir (50,51).

Sekestrasyonlar, prenatal dönemde ultrasonda homojen, ekodens, sınırları belirgin ve kanlanması değişik bir doku olarak tanı alabilir (45). Fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile de özellikle sistemik kanlanma özelliğinin gösterilebildiği bildirilmiştir (53). Akciğer grafilerinde ise kardiyak gölgeye komşu ya da onun arkasında fokal opasifikasyon olarak gözlenir ve keskin sınırlıdır ancak kistik komponenti olduğunda hiperlusensi de gözlenebilir (45,50). Postnatal dönemde tanıda sistemik arteriyel kanlanmanın gösterildiği kontrastlı BT kullanılır (45).

Her iki tipte de tedavi, pnömoni ve malign transformasyon riski nedeni ile sekestrektomi ya da lobektomidir (45). Intralober sekestrasyonlarda lobektomi yapılması gerekir ancak ekstralober sekestrasyonlar için sekestrektomi yeterli olabilir (51). Cerrahi sonrası hastaların uzun dönem izleminin bildirildiği az sayıda çalışma vardır ancak pnömoni, astım, gastroözofageal reflü bildirilmektedir (51).

### **Konjenital Lober Amfizem**

Nadir görülen bir malformasyon olan konjenital lobar amfizem, akciğer grafilerinde gergin hiperlüsen bir lobun varlığını tanımlamak için kullanılır (42). Sıklıkla sol üst ve sağ orta lobu etkiler (42,45,54).



Ortaya çıkış mekanizmasında en önemli olay, bronkopulmoner gelişimde, akciğerin embryonik endodermal ve mezodermal parçaları arasındaki ilişkinin bozuk olmasıdır (42). Etiyoloji olguların yarısında bilinmemektedir, kalan yarısında ise etiyolojide bronşial kıkırdak gelişiminde bozukluk ya da idiyopatik bronşial stenoz saptanır (45). Akciğerin bir lobunda progresif havalanma artışı oluşur ve bu durum kompresyon atelektazileri, mediastinal şift, venöz dönüşte bozulma, sekonder hipoksi ve hipotansiyon ile sonuçlanabilir (54).

Klinik bulgular asemptomatikten doğumda solunum yetmezliği ve yineleyen enfeksiyonlara kadar değişkenlik gösterebilir (45). Etkilenen bölgedeki havalanma artışı anatomisinin bozulmasına, elastisitenin kaybına ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Komşu akciğer alanlarında neden olduğu bası fonksiyonel akciğer dokusunda azalmaya ve atelektazilere neden olur. Bunun sonucunda hipoksi gözlenebilir (54). Hastaların %10'unda eşlik eden anomaliler mevcuttur (45). En sık kardiyovasküler sistem anomalileri ile beraberdir ancak renal, gastrointestinal, muskuloskeletal ve kutanöz malformasyonlar da olabilir (42).

Erken dönemde çekilen akciğer grafisinde tipik hiperlusen görüntü yerine opsifikasyon olabilir ve pnömoni ile karıştırılabilir (54). Akciğer grafisinde lokalize hava hapsi, komşu akciğer dokusunda atelektaziler ve mediastinal şift gözlenebilir (45). Akciğer grafisindeki havalanma artışı alanı pnömotoraks ile karıştırılabilir (54). Akciğer BT hem lezyonun boyutunu göstermek hem de bronşial anatomisinin değerlendirilmesi açısından bilgi sağlar. Fleksibl fiberoptik bronkoskopi ile yabancı cisim ve mukus tıkaçlarının ekarte edilmesi tanıda önemlidir (45).

Tedavide semptomatik hastalar için lobektomi, asemptomatik hastalar için ise izlem önerilir. Bazı hastalarda spontan regresyon olduğu gösterilmiştir (45).

### **Scimitar Sendromu**

Scimitar sendromu, inferior vena kava' ya dökülen sol pulmoner venin radyolojik olarak kamaya benzer görüntüsünden dolayı bu ismi alır. Sağ pulmoner ven sistemik venöz dolaşıma dökülür ve sağ pulmoner hipoplazi, sağ akciğerin arteriyel kanlanması anomali, sağ pulmoner arter ve bronkusta hipoplazi saptanır (52).

Bebeklik döneminde erken başlayan solunum sıkıntısı, sağdan sola şantla birlikte pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulguları ile ortaya çıkabilir. Olguların %75'inde kardiyak ya da ekstra kardiyak anomaliler bulunur. Pulmoner venöz dönüşteki anormallik soldan sağa şanta neden olur ve sağ akciğerin arteriyel kanlamasındaki anomali ise büyük bir arteriyovenöz fistül gibi rol oynayarak pulmoner hipertansiyon ve yüksek debili kalp yetmezliği nedeni olur. Sağ akciğer hipoplazisi ise sağ akciğerin kanlanması azalmaya ve karşı akciğerin kanlanması artışa neden olarak yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu ile sonuçlanabilir (52).

### **Pulmoner Arteriyovenöz Malformasyonlar**

Pulmoner arteriyovenöz malformasyonlar akciğerin bir arter ve veni arasında kapiller yatak olmadan doğrudan ya da tortuöz bağlantı gelişimidir (55). Çoğu olguda diğer organlarda da arteriyovenöz malformasyonlar mevcuttur ve Osler Weber Rendu ya da herediter hemorajik telenjiektazi ile ilişkilidir. Nadiren KF ya da konjenital kalp hastalıklı olgularda edinsel olarak ortaya çıkabilir (52). İki farklı tipte görülebilir; kavernöz hemanjiom bir ya da daha fazla tortuöz ve dilate pulmoner arteriyel damar tarafından beslenir, kapiller telenjiektazi ise bir damar ağı oluşturur. Osler Weber Rendu hastalığı sıklıkla kapiller hemanjiom ile ilişkilidir (55).

Klinik olarak hipoksi, takipne ve akciğerler üzerinde üfürüm olduğu durumlarda şüphelenilmelidir ve çoğunlukla yıllar boyu sessiz kalarak hayatın 4. dekatında bulgu verir (52). Semptomatik olan çocuklarda siyanoz, parmaklarda çomaklaşma, hemoptizi olabilir (55). Daha ağır klinik bulgular arasında masif hemoptizi ve hemotoraks yer alır ve bazı olgularda sağdan sola şant nedeni ile serebral dolaşıma geçen emboliler nedeni ile transient iskemik ataklar görülebilir (52,54). Osler Weber Rendu hastalığı olan olgularda ise spontan burun kanamaları, farklı bölgelerde deri ve mukozal telenjiektaziler, viseral organlarda arteriyovenöz malformasyonlar görülür ve aile öyküsünde benzer yakınmalar mevcuttur (56).

Tanıda altın standart BT dir. BT de lezyon saptanan olgularda pulmoner anjiyografi yapılarak tam damarsal anatominin aydınlatılması ve başka lezyon olup olmadığının araştırılması gerekir (52).

Tedavi endikasyonları hipokseminin giderilmesi ve embolizasyonlara sekonder nörolojik sekellerin önlenmesidir ve sağdan sola şantın giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesi amaçlanır (55). Tedavide sıklıkla transkateter embolizasyon uygulanır, ancak hastanın genel durumunun iyi olmadığı büyük arteriyovenöz malformasyonlarda cerrahi rezeksiyon gerekebilir (52).

### **IV. KİSTİK FİBROZİS**

Kistik fibrozis (KF) dünya genelinde en sık görülen genetik bozukluk olarak tanımlanır (Bak.16 modül).

#### **KAYNAKLAR**

- 1- Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. Paediatr Respir Rev. 2009;10: 44-50
- 2- Lee L. Mechanisms of mammalian ciliary motility: Insights from primary ciliary dyskinesia genetics. Gene. 2011; 473: 57-66.
- 3- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. N Engl J Med. 2011;364: 1533-43

- 4- Hughes D. Primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Child Health*. 2008;13:672-4
- 5- Loges NT, Olbrich H, Becker-Heck A, Häffner K, Heer A, Reinhard C, Schmidts M, Kispert A, Zariwala MA, Leigh MW, Knowles MR, Zentgraf H, Seithe H, Nürnberg G, Nürnberg P, Reinhardt R, Omran H. Deletions and point mutations of LRRC50 cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects. *Am J Hum Genet*. 2009; 85: 883-9
- 6- Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009 ; 151: 263-80.
- 7- Escudier E, Duquesnoy P, Papon JF, Amselem S. Ciliary defects and genetics of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2009; 10: 51-4
- 8- Stannard WA, Chilvers MA, Rutman AR, Williams CD, O'Callaghan C. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 307-14.
- 9- Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, Molina PL. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 188: 1232-8.
- 10- Skeik N, Jabr FI. Kartagener syndrome. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 41-3.
- 11- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, Bartoloni L, Eber E, Escribano A, Haarman E, Hesselmar B, Hogg C, Jorissen M, Lucas J, Nielsen KG, O'Callaghan C, Omran H, Pohunek P, Strippoli MP, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009; 34: 1264-76.
- 12- Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, Hariri M, Hogg C, Lucas J, Mitchison HM, O'Callaghan C, Phillips G. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007; 92: 1136-40.
- 13- Coren ME, Meeks M, Morrison I, Buchdahl RM, Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. *Acta Paediatr*. 2002; 91: 667-9.
- 14- Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 459-67.
- 15- Montella S, Santamaria F, Salvatore M, Maglione M, Iacotucci P, De Santi MM, Mollica C. Lung disease assessment in primary ciliary dyskinesia: a comparison between chest high-field magnetic resonance imaging and high-resolution computed tomography findings. *Ital J Pediatr*. 2009; 35: 24.

- 16- Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 1262-8
- 17- Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2376-9.
- 18- Fauroux B, Tamalet A, Clément A. Management of primary ciliary dyskinesia: the lower airways. *Paediatr Respir Rev.* 2009; 10: 55-7.
- 19- Carroll TP, O'Connor CA, Floyd O, McPartlin J, Kelleher DP, O'Brien G, Dimitrov BD, Morris VB, Taggart CC, McElvaney NG. The prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in Ireland. *Respir Res.* 2011; 12: 91.
- 20- Flotte TR, Mueller C. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Hum Mol Genet.* 2011; 20: R87-92.
- 21- Simsek H, Pinar A, Altinbas A, Alp A, Balaban YH, Buyukasik Y, Ozcebe O, Hascelik G, Gedikoglu G, Tatar G. Cutoff level to detect heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency in Turkish population. *J Clin Lab Anal.* 2011; 25: 296-9.
- 22- Tudor RM, Janciauskiene SM, Petrache I. Lung disease associated with alpha1-antitrypsin deficiency. *Proc Am Thorac Soc.* 2010; 7: 381-6
- 23- Bals R. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24: 629-33.
- 24- Greene CM, Miller SD, Carroll T, McLean C, O'Mahony M, Lawless MW, O'Neill SJ, Taggart CC, McElvaney NG. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a conformational disease associated with lung and liver manifestations. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31: 21-34
- 25- Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 16
- 26- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 818-900
- 27- Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, Henry M, McElvaney OJ, Carroll TP, Condrón C, Chotirmall SH, Clynes M, O'Neill SJ, McElvaney NG.  $\alpha$ -1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin Invest.* 2010; 120: 4236-50.

- 28-Duckers JM, Shale DJ, Stockley RA, Gale NS, Evans BA, Cockcroft JR, Bolton CE. Cardiovascular and musculoskeletal co-morbidities in patients with alpha 1 antitrypsin deficiency. *Respir Res.* 2010; 11: 173.
- 29-Silverman EK, Sandhaus RA. Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2749-57.
- 30-Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Salathe M, Wanner A, Sandhaus RA, Baier H. Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest.* 2009; 135: 600-8
- 31-Holme J, Stockley RA. CT scan appearance, densitometry, and health status in protease inhibitor SZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Chest.* 2009; 136: 1284-90.
- 32-Rachelefsky G, Hogarth DK. Issues in the diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 833-8.
- 33-Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, Ottaviani S, Zorzetto M, Gorrini M, Luisetti M. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl Res.* 2007; 150: 267-74.
- 34-Tonelli AR, Brantly ML. Augmentation therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency: advances and controversies. *Ther Adv Respir Dis.* 2010;4: 289-312
- 35-Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2010; 104: 763-72
- 36-Petrache I, Hajjar J, Campos M. Safety and efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in the treatment of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Biologics.* 2009;3:193-204.
- 37-Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD007851
- 38-McLean C, Greene CM, McElvaney NG. Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Biologics.* 2009;3:63-75.
- 39-Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res.* 2010; 11: 44.
- 40-Bakula A, Socha P, Pawlowska J, Teisseyre M, Jankowska I, Kalicinski P. Good and bad prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in children: when to list for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2007; 39: 3186-8.
- 41-Correia-Pinto J, Gonzaga S, Huang Y, Rottier R. Congenital lung lesions--underlying molecular mechanisms. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19: 171-9.

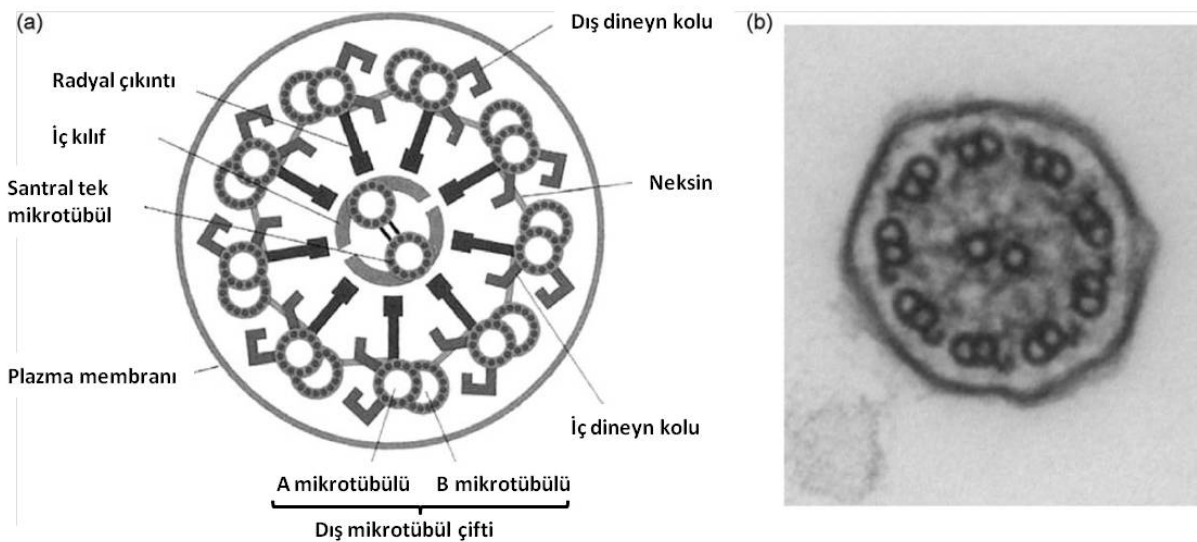
- 42- Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009; 94: F73-6.
- 43- Collins AM, Ridgway PF, Killeen RP, Dodd JD, Tolan M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: hazards of delayed diagnosis. *Respirology.* 2009; 14: 1058-60.
- 44- Wong A, Vieten D, Singh S, Harvey JG, Holland AJ. Long-term outcome of asymptomatic patients with congenital cystic adenomatoid malformation. *Pediatr Surg Int.* 2009; 25: 479-85.
- 45- Andrade CF, Ferreira HP, Fischer GB. Congenital lung malformations. *J Bras Pneumol.* 2011; 37: 259-71.
- 46- Bush A. Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations. *Early Hum Dev.* 2009; 85: 679-84.
- 47- Raychaudhuri P, Pasupati A, James A, Whitehead B, Kumar R. Prospective study of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations. *Pediatr Surg Int.* 2011 Apr 26.
- 48- Hammond PJ, Devdas JM, Ray B, Ward-Platt M, Barrett AM, McKean M. The outcome of expectant management of congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM) of the lung. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20: 145-9.
- 49- Makhija Z, Moir CR, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, Nichols FC 3rd, Wigle DA, Shen KR. Surgical management of congenital cystic lung malformations in older patients. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:1568-73
- 50- Corbett HJ, Humphrey GM. Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5: 59-68.
- 51- Liechty KW, Flake AW. Pulmonary vascular malformations. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17: 9-16
- 52- Liu YP, Chen CP, Shih SL, Chen YF, Yang FS, Chen SC. Fetal cystic lung lesions: evaluation with magnetic resonance imaging. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45: 592-600.
- 53- Ruan SY, Yang CY, Yu CJ. Cystic form of pulmonary sequestration. *CMAJ.* 2011; 183: 1050.
- 54- Tempe DK, Virmani S, Javetkar S, Banerjee A, Puri SK, Datt V. Congenital lobar emphysema: pitfalls and management. *Ann Card Anaesth.* 2010; 13: 53-8.
- 55- Fraga JC, Favero E, Contelli F, Canani F. Surgical treatment of congenital pulmonary arteriovenous fistula in children. *J Pediatr Surg.* 2008; 43: 1365-7.

56- Ishikawa T, Pollak S, Pflugrad R, Bohnert M, Grosse Perdekamp M, Thierauf A, Maeda H. Pulmonary arteriovenous malformation causing sudden death due to spontaneous hemothorax. Int J Legal Med. 2010; 124: 459-65.

**Tablo 1.** PSD hastalarında yaş gruplarına göre en sık klinik belirtiler

Yaş grubu	Klinik Belirtiler
Prenatal ve Yenidoğan	Situs inversus totalis
	Erken bebeklikte başlayan rinit
	Solunum sıkıntısı
Çocukluk	Kronik balgamlı öksürük
	Yineleyen pnömoni
	Kronik sinüzit
Erişkin	Bronşektazi
	Kronik balgamlı öksürük
	Parmaklarda çomaklaşma
	Kronik sinüzit
	Fertilite bozukluğu

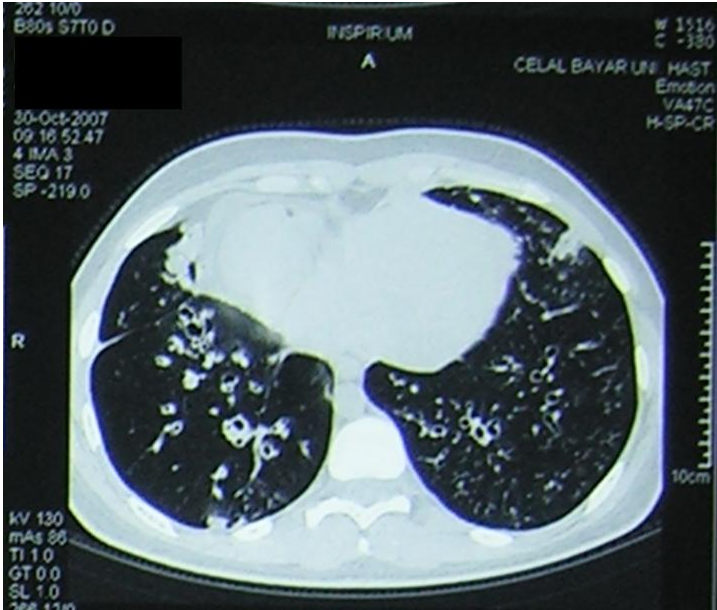
**Resim 1.** Normal siliyer yapının şematize çizimi (a) ve elektron mikroskopisindeki görüntüsü (b). (1).



**Resim 2.** Primer Siliyer Diskinezi'de akciğer grafi bulguları



**Resim 3.** PSD'de akciğer BT bulguları





**Resim 4.** AAT eksikliğinde tanı algoritması (23)

