



Dr. Nural Kiper\*, Dr. Ebru Yalçın\*\*

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkın en sık rastlanan, otozomal resesif geçiş gösteren genetik bir hastalıktır, sıklığının 2.500 canlı doğumda bir olduğu bilinmektedir. Ülkemizde ise yapılan kısıtlı sayıda çalışmada insidansın 1/3000 olduğu belirtilmesine karşın, akraba evliliğinin çok sık olduğu göz önüne alınca bu oranın daha yüksek olduğu sanılmaktadır. Geçen yüzyılın başında ilk yıl içinde ölümcül seyreden bir çocukluk hastalığı olarak tanımlanırken, hastalıkla ilgili bilgilerin artması ile birlikte hastaların yaşam süresinde belirgin uzama sağlanmış ve erişkinleri de ilgilendiren bir hastalık durumuna gelmiştir.

## Genetik

Kistik fibrozis geni yedinci kromozomda olup, 1.480 amino asit kodlayan 230 kb uzunluğundadır ve 27 ekzon içerir. KF membran geçirgenliğini düzenleyen protein (CFTR) olarak adlandırılan KF gen ürünü protein, temelde klor kanalı olarak görev yapar. Klinik ve genetik olarak heterojen olan KF'de bugüne kadar sayıları 1000'e ulaşan mutasyonlar bildirilmiştir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen  $\Delta F508$  mutasyonudur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda  $\Delta F508$  mutasyonunun sıklığı %25 dolayındadır. Prenatal tanı için en güvenilir yöntem mutasyonların direkt olarak saptanmasıdır. Bazı mutasyonlar hafif, bazıları ise ağır bir klinik tablo oluştururlar, yani hastalarda genotip-fenotip ilişkisi görülmüştür.

## Etyopatogenez

Kistik fibrozis geninin ürünü olan CFTR, primer olarak epitel hücrelerinin apikal membranlarında bulunur ve hücrelerde klor kanalı olarak görev yapar. Böylece KF'de hücre membranından su ve tuz transportu etkilenir ve solunum yollarında, pankreasta, gastrointestinal sistemde, ter bezlerinde ve diğer ekzokrin dokulardan salgılanan sıvının kompozisyonunda değişiklik oluşur. Bu değişiklikler akciğerlerde mukusun viskoelastisitesinin artması ve epitelyal örtü sıvısının daha tuzlu olmasıyla birlikte enfeksiyon ajanlarının kolay yerleşmesine neden olur. Mukosilyer klirensin bozulması, solunum yollarındaki enflamasyon,

bronkokonstriksiyon ve solunum yolu epitel yüzey sıvısının elektrolit yönünden yüklü olması sonucu hastalarda sıklıkla *S. aureus*, *P. aeruginosa* akciğerlere kolaylıkla yerleşir. Enfeksiyon ajanları, akciğerlerde enflamatuvar hücre ve sitokinlerde artışla birlikte nötrofil elastazda artış, ortamda çok miktarda bulunan nötrofil DNA miktarında artışa, bu da mukus miktarı ve viskozitesinde artış, mukus tıkaçları ve sonuçta bronş obstrüksiyonuna yol açarak KF hastalarının tipik solunum sistemine ait klinik belirtilerinin ortaya çıkmasını sağlar. Sayılan etmenler kısır döngü halinde ilerleyen solunum sorunlarına yol açar. Hastalığın ilerlemesi ile akciğer hasarı artar, ventilasyon bozulur, hipoksi, pulmoner hipertansiyon ve sonuçta kor pulmonale ve sağ ventrikül yetmezliği gelişir.

## Tanı

Kistik fibrozis birden çok sistemi tutan bir hastalık olması nedeniyle çok değişik klinik belirti ve bulgularla kendini gösterir. Yeni doğan döneminde anne baba akrabalığı, kardeş ölüm öyküsü, mekonyum ileusu, mekonyum perforasyonu-peritoniti, obstrüktif sarılık ve öpülünce tuzlu tat alınması; süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, bol miktarda pis kokulu yağlı gaita, sık yineleyen solunum yolu enfeksiyonları, anemi, ödem, psödo-Bartter sendromu, rektal prolapsus; çocukluk ve adölesan döneminde yineleyen hisirtti atakları, düzelmeyen ya da yineleyen akciğer enfeksiyonları, pürülan balgam çıkarma, nazal polipozis, kronik ve inatçı sinüzit, astım, parmaklarda çomaklaşma, hemoptizi, biliyer siroz, mekonyum ileusu eşdeğeri bulgular, diyabetes mellitus, gecikmiş puberte ve infertilite, KF'yi kuvvetle düşündüren bulgular arasındadır.

Yukarıda sayılan klinik bulgulara üç ayrı dönemde 100 mg terde klor konsantrasyonunun 60mEq/lt üzerinde ölçülmesi KF tanısını kesin olarak koydurur. Güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için bu ölçüm iyi bir laboratuvarında deneyimli bir teknisyen tarafından yapılmalıdır.

Kistik fibrozis dışındaki bazı hastalıklarda (glikojen depo hastalığı Tip 1, hipotiroidi,

\*Prof.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Göğüs Hast. Ünitesi, Ankara

\*\* Uzm.; Hacettepe Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Göğüs Hast. Ünitesi, Ankara

malnutrisyon, ailesel kolestaz, tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik, ektodermal displazi, mukopolisakkaridoz, herediter nefrojenik diyabetes insipidus) terde klor miktarı yüksek ölçülebilir. Öykü ve fizik inceleme bulguları ile birlikte uygulanacak diğer laboratuvar incelemeleri ayırıcı tanıda yararlıdır. Bazı hafif mutasyonları olan KF'li hastalarda ise ter testi normal olarak bulunabilir (%1-2). Böyle hastalarda ileri laboratuvar yöntemleri kullanılarak tanıya yaklaşılabılır. Nazal epitelde elektriksel potansiyel farkının ölçülmesi, genetik yönden inceleme gibi daha ileri yöntemlerin yanı sıra; karaciğer fonksiyon testleri, abdominal ultrasonografi, pankreas işlevlerinin doğrudan ve dolaylı olarak değerlendirilmesi, yağ malabsorbsiyonu tayini, solunum yollarına ait sekresyonların mikrobiyolojik olarak incelenmesi gibi daha kolay testler de KF ayırıcı tanısında yardımcıdır. Akciğer grafisinde ve tomografide, iki yönlü havalanma artışı, göğüs ön arka çapında artış,

bronş duvar kalınlığında artış, yer değiştiren atelektazi alanları, konsolidasyon ve daha çok üst loblara lokalize bronşektaziler (Şekil 1) hem hastalığın tanısında hem de hastalığın prognozunu belirlemede hekime yardımcı bulgulardır. Solunum fonksiyon testleriyle hastalığın erken evrelerinde obstrüktif tipte, ileri dönemlerinde ise mikst ya da restriktif tipte bozukluk saptanabilir.

Solunum yollarına ait sekresyonların mikrobiyolojik incelemeleri sonucunda özellikle H. influenzae, S.aureus, P. aeruginosa gibi mikroorganizmaların üretilmesi hastalığın tanısında yol gösterici olduğu gibi, tedavisi için de gerekli bir durumdur. Burkholderia cepacia daha büyük çocuklarda ya da erişkinlerde rastlanılan bir ajan patojen olup genellikle ağır akciğer hasarına yol açar. Aspergillus fumigatus en sık rastlanılan fungal ajan olup alerjik bronkopulmoner aspergillozise (ABPA) neden olur. KF'li büyük çocuklarda ve erişkinlerde non-tüberküloz mikobakterilere bağlı enfeksiyonlar da oldukça sık görülür.

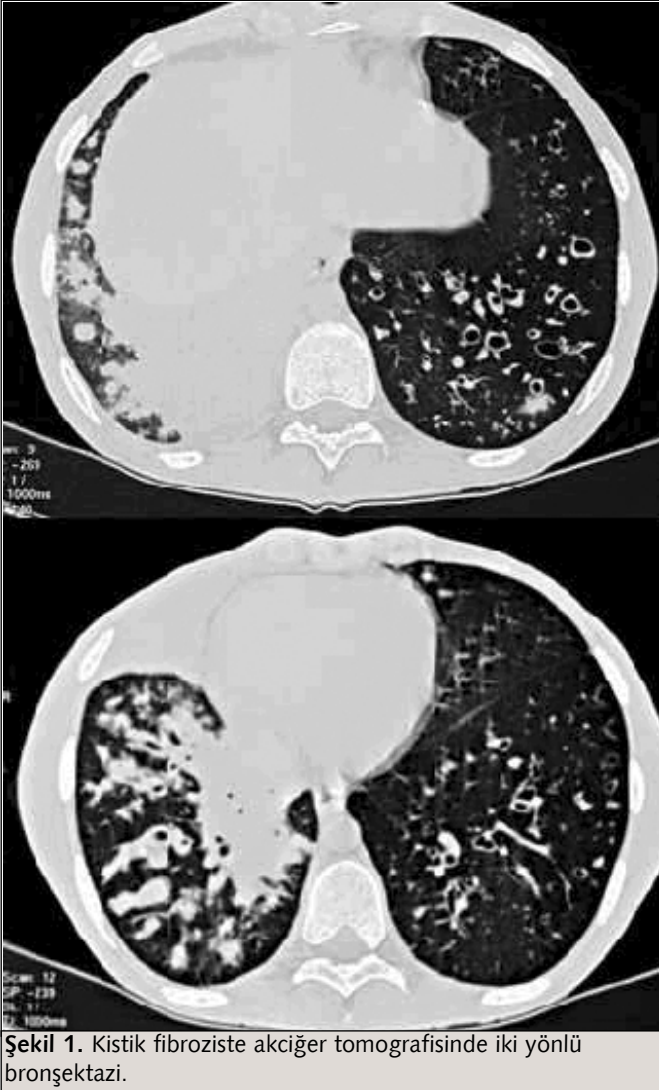
#### Tedavi

Kistik fibrozisli hastaların tedavisi birden çok disiplinin bir arada, işbirliğiyle çalışması ile başarılı olabilmektedir. İzlem ve tedavi ekibi içinde göğüs hastalıkları uzmanı, gastroenterolog, metabolizma ve beslenme uzmanı, diyetisyen, fizyoterapi uzmanları ve mikrobiyolog bulunmalıdır. Ortaya çıkan komplikasyonlara bağlı olarak diğer dalların da yardımı sağlanarak hastaların yaşam kalitesi ve süresi artırılabilir.

#### Gastrointestinal Bulguların Tedavisi:

KF'de gastrointestinal bulguların tedavisinde temel nokta pankreatik enzimlerin öğünlerden hemen önce ya da birlikte alınmasını sağlamaktır. Pankreatik enzimleri içeren proteaz, amilaz ve lipazdan oluşan kapsüller (Kreon) bu biçimde alındığında malabsorbsiyon bulguları ortadan kalkar, gaita görüntüsü ve sayısı normale döner, hasta hızla kilo almaya başlar. Hastalara yüksek kalorili diyet önerilmeli ve özellikle yağda eriyen vitaminler düzenli olarak verilmelidir. Antihiperglisemik ilaçlar diyabet komplikasyonu ortaya çıkmışsa önerilebilir.

Kistik fibrozis ile birlikte olan hepatobiliyer hastalıklar için son yıllarda safra asit tedavisi önem kazanmıştır. Kolestaz sırasında endojen, hidrofobik hepatotoksik safra asitlerinin karaciğer hücre zedelenmesinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir, tedavide ursodeoksikolik asit (UDKA) kullanılmaktadır.



Şekil 1. Kistik fibroziste akciğer tomografisinde iki yönlü bronşektazi.

#### Kaynaklar:

- 1- Colin AA, Wohl MEB. Cystic fibrosis. *Pediatr in Review* 1994;15:192-200.
- 2- Conway SP, Pond MN, Watson A, Hammet T. Knowledge of adult patients with cystic fibrosis about their illness. *Thorax* 1996;51: 34-8.
- 3- Davidson DJ, Porteous DJ. The genetics of cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 1998;53:389-97.
- 4- Durie PR. Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *N Engl J Med* 1998;339:687-8.
- 5- Kerem B, Rommens JM, Buchanon JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073-80.
- 6- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996;335:179-88.
- 7- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
- 8- Wilson R, Dowling RB. *Pseudomonas aeruginosa and other related species*. *Thorax* 1998;53:213-9.

#### Solunum Sistemi Bulgularının Tedavisi:

Akciğer hastalığının tedavisinde hedef, KF'de hastalığın ortaya çıkmasına yol açan sağlayan tüm mekanizmaları kapsamalıdır. Solunum yollarındaki sert, yapışkan, bol sekresyonun temizlenmesi her dönemde hastaları rahatlatan bir önlem olup çeşitli fizyoterapi yöntemleri ve aletleri ile olumlu sonuçlar alınmaktadır.

Bronkodilatatörler mukus klirensini artırmak ve bronkodilatasyon yapmak için fizyoterapi öncesi kullanılabilir ve hastalarda sık görülen aşırı duyarlı solunum yollarının tedavisine de destek olabilmektedir. Balgamin viskoelastikiyetini azaltan ilaçlar (N-asetil sistein, hipertonic tuzlu su solüsyonları ve rekombinant insan DNAaz) balgamin akışkanlığını artırarak kolay atılmasını sağlar. Öksürüğün şiddetinin ve süresinin artması, balgam miktarının artışı ve renk değişikliği, nefes darlığı, egzersiz toleransında ve iştahta azalma gibi belirtiler ile takipne, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, dinleme bulgularında eskiye göre farklılık, ateş, kilo kaybı, lökositoz, akciğer radyolojik bulgularda artış gibi bulguların saptanması durumunda hastalara antibiyotik tedavisi önerilmelidir. Balgam kültürü genellikle antibiyotik seçimi konusunda hekimii yönlendirir. Son dönem akciğer hastalığı gelişen olgularda; akciğer, kalp fonksiyonlarının da etkilendiği hastalarda kalp-akciğer transplantasyonu uygulanmakta olup, başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

Gen tedavisi teorik olarak KF için en ideal tedavi gibi görünmektedir. Normal CFTR proteinini taşıyan genin virüsler ya da lipozomlar ile etkilenmiş dokulara iletilmesi ile yapılmaktadır. Adenovirüs ile yapılan çalışmalarda adenovirüsle bağlı enfeksiyon önemli sorun yaratmıştır. Lipozomlar kullanıldığında ise beklenen etki sağlanamamıştır; çalışmalar sürmektedir.

#### Komplikasyonlar

Her yaş grubunda her türlü komplikasyon görülebilir, ancak diyabet, bronşektazi, ABPA gibi komplikasyonların yaş ilerledikçe ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Kistik fibrozisin solunum yollarına ait komplikasyonları arasında; nazal polipozis, kronik sinüzit, bronşektazi (Şekil 1), hemoptizi, solunum yetmezliği, ABPA, pnömotoraks ve kor pulmonale'ye sıklıkla rastlanmaktadır. Büyüme-gelişme geriliği, avitaminozlar, rektal prolapsus, gastroözofageal reflü, mekonyum ileus eşdeğeri sendromlar, yineleyen pankreatit atakları, karaciğerde yağlanma, siroz, diyabetes mellitus gibi gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar da bu hastalarda görülebilir.

Kistik fibrozis düşünülen hastaların, tanısı ve tedavisi için, bu hastalıkla ilgili ileri merkezlere sevk edilmeleri gereklidir. Tanısı kesinleşen ve tedavisi planlanan hastaların, oturdukları yerdeki birinci basamak hekimleri tarafından kilo alımı, büyümelerinin izlenmesi, ilaç kullanımının izlenmesi ve acil durumlarda müdahale edilmeleri uygun olacaktır.

## TTB-STED Fotoğraf Yarışması 2003

Son başvuru tarihi: 30 Eylül 2003



Yarısmaya; sağlık çalışanları, daha önce herhangi bir yarışmada ödül almamış en fazla beş adet, genel konulu renkli fotoğrafla katılabilir. Fotoğraflar en az (18x24), en çok (30x40) cm boyutunda olmalıdır. Fotoğrafların arkasına yapıştırılacak etikete bir rumuz ve sıra numarası yazılacaktır. Hazırlanacak bir katılım formuna; rumuz, yarışmacının adı soyadı, mesleği, çalıştığı yer, adresi, telefonu, e-posta adresi, fotoğraf(lar)ın ad(lar)ı, çekildiği yer ve içeriğiyle ilgili açıklama sıra numarasına göre yazılacaktır.

Bu form bir zarfa konularak kapatılacak ve üzerine yalnızca rumuz yazacaktır. Bu zarf ve fotoğraflar posta ve ulaşım sırasında hasar görmeyecek biçimde paketlenip, "Fotoğraf Yarışması, TTB, GMK Bulvarı Şehit Daniş Tunalıgıl Sok. No:2 Kat:4 Maltepe 06570 Ankara" adresine en geç 30 Eylül 2003 tarihine kadar gönderilmelidir.

Seçici kurul tarafından yapılacak değerlendirme sonunda büyük ödül olarak bir fotoğraf makinesi verilecektir. Ayrıca üç kişiye başarı ödülü olarak tanınmış fotoğraf sanatçılarının albümleri, TTB yayınlarından oluşan birer armağan paketi ve plaket sunulacaktır. Yarışmada ödül alan ve seçici kurul tarafından uygun bulunan diğer yapıtlar 8. Pratisyen Hekimlik Kongresi sırasında sergilenebilecek, dereceye girenlerin ödülleri 3 Kasım 2003 tarihinde Nusret Fişek Ödül Töreni'nde verilecektir. Yarışma gönderilen fotoğraflar, TTB yayınlarında ve sağlıkla ilgili eğitim, sanat vb. etkinliklerde isim belirtilerek kullanılabilir.