

Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları

Clinical findings and treatment modalities in cystic fibrosis patients

Fazilet Karakoç(*), Bülent Karadağ(*), Tülay Erdoğan(**), Arif Kut(*), Elif Dağlı(**)

Özet

Bu çalışmada 1990 yılından bu yana Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında izlenmekte olan 60 kistik fibrozisli hastanın klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları sunulmuştur. Kliniğimizdeki ortalama izlem süresi 2.45*2.19 (1 ay-10.5 yıl) olup hastalarımızın 55'i (% 91,6) sağ olarak izlenmektedir, geriye kalan 5 (%8,4) hasta izlem süresinde kaybedilmiştir. Kardeş ölüm öyküsü hastalarımızın %28,3'ünde, akraba evliliği ise %38,3'ünde mevcuttur. Hastalarımızın %10'u yenidoğan döneminde mekonyum ileusu nedeni ile opere edilmişlerdir. Solunum fonksiyon testleri 26 hasta için yapılmıştır. FEV1 değerlerine göre akciğer hastalığının şiddeti hafif , orta, ağır olarak sınıflandırılmıştır. Balgam kültürü hastalarımızın %46'sında ve %16,6'sında sırası ile P. aeruginosa ve S. aureus için pozitif olarak bulunmuştur. Profilaktik nebulize tobramisin tedavisi P. aeruginosa kolonizasyonu olan 26 (% 43,3) hastaya başlanmıştır. Bütün hastalarımız göğüs fizyoterapisi öncesi mukosilyer aktiviteyi artırmak amacı ile inhale *2 agonist kullanmaktadır. Hastalarımızın %25'i DNA'se (Pulmosyme®), %76,7'si ise inhale kortikosteroid kullanmaktadır. Pankreatik enzimler gastrointestinal tutulum olan 50 (% 83,3) hastada kullanılmaktadır. Genetik çalışma ancak 41 hastamızda yapılabilmiş ve 21 hastada mutasyon saptanmıştır. Bu hastaların da 7'sinde homozigot ya da heterozigot olarak VF508 mutasyonu bulunmuştur. Diğer hastalarda ise W1282X, G542X, 1677TA, 2183 AA-G,1525-1G-A,2789+5G-A gibi daha nadir rastlanan mutasyonlar saptanmıştır. Bu yazının amacı merkezimizdeki hastaların klinik özelliklerini ve tedavi yöntemlerini tanımlamaktır. Ayrıca bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, tedavi, çocuk

Summary

In this study clinical characteristics and treatment modalities of 60 cystic fibrosis (CF) patients who had been followed up in Marmara University Division of Pediatric Pulmonology since 1990 are presented. Of all the patients who have been followed up with a mean duration of 2.45*2.19 years (1 month-10.5 years), fifty-five (91.6 %) are still alive and the remaining five have died. History of sibling deaths was present in 28.3 % of our patients. Consanguinity was positive in 38.3 % of our patients. Ten percent of the patients were operated for meconium ileus in the newborn period. Pulmonary function tests were performed in 26 patients. Severity of the was classified as mild, moderate and severe lung disease according to FEV1 values. Sputum cultures were positive for P. aeruginosa and S. aureus in 46 % and 16.6 % of our patients respectively. Prophylactic nebulised tobramycin treatment was started for 26 (43,3%) patients with P. aeruginosa colonisation. All of our patients use inhaled β_2 agonists twice daily in order to increase mucociliary activity before chest physiotherapy. 25 % of our patients use DNA'se (Pulmosyme®) and 76,7% of them use inhaled corticosteroids. Pancreatic enzymes are used in 50 (83,3 %) patients with gastrointestinal involvement. Genetical studies could be performed in 41 patients and 21 mutations were detected. Seven patients were homozygote or heterozygote for VF508 and the other patients had rare mutations such as W1282X, G542X, 1677TA, 2183 AA-G,1525-1G-A,2789+5G-A.

The aim of this report is to define the clinical characteristics and treatment modalities of cystic fibrosis patients in our center. We also wanted to emphasize the importance of early diagnosis and appropriate treatment in this group of patients.

Key words: Cystic Fibrosis, treatment, children

(* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ana Bilim Dalı Uzmanı

(**) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ana Bilim Dalı Asistanı

(***) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ana Bilim Dalı Profesörü

Giriş

Kistik fibrozis beyaz ırkın en sık rastlanılan ölümcül hastalığıdır. Kistik fibrozis transmembran ileti regulasyonu (KFTR) genindeki mutasyon sonucu oluşur ve otozomal resessif geçiş gösterir. Bugüne kadar hastalığa yol açan 750'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Kistik fibrozisin sıklığı çeşitli etnik gruplarda büyük değişkenlikler göstermektedir. Hastalığın sıklığı beyaz ırkta 1/2500-1/3500 iken Afrika kökenli Amerikalılarda 1/17000 civarındadır (1). Ülkemizdeki gerçek sıklığı bilinmemektedir bu değer Güney Avrupa'da olduğu gibi 1/2000-4000 civarında olduğu varsayılırsa ülkemizde 20000-40000 civarında kistik fibrozisli hasta olması gerekmektedir. Ancak ülkemizde değişik merkezlerde izlenmekte olan kistik fibrozisli hastaların sayısı ancak 1000-1500 kadardır. Türkiye'de özellikle erken çocukluk döneminde ishal ve alt solunum yolu enfeksiyonlara bağlı ölüm hızlarının yüksekliği göz önüne alındığında kistik fibrozisli hastaların bir kısmının tanı almadan bu dönemde kaybedildiği ileri sürülebilir.

Hastalığın ortalama yaşam süresi 1940-1950'li yıllar arasında yaklaşık beş yıl iken, 1950'li yıllardan itibaren çeşitli tedavi yöntemlerinin kullanılması ile birlikte ortalama yaşam süresi 31 yaşa kadar

Tablo 1: Kliniğimizde izlenmekte olan 60 kistik fibrozisli hastanın demografik özellikleri

Yaş	n	(%)
0-4 yaş	17	(28.7)
4-8 yaş	13	(21.7)
8-12 yaş	14	(23.3)
> 12 yaş	16	(26.7)
Cinsiyet	n	(%)
Kız	35	(58.3)
Erkek	25	(41.7)
Akraba evliliği olan	n	(%)
	3	(38,3)
Kardeş ölüm öyküsü olan	n	(%)
	17	(28,3)
Semptomların başlama yaşı	17.33 ±31,8 ay	(0-13 yaş)
Kliniğimizdeki izlem süresi	2.45 ± 2.19 yıl	(30 gün-10 yıl)

uzatılmıştır (2). Ülkemizde değişik merkezlerde izlenmekte olan kistik fibrozisli hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin sunulduğu çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır (3-5). Bu çalışmada biz ayrıca kliniğimizde izlenmekte olan 60 kistik fibrozisli hastanın tedavi yaklaşımlarını sunarak literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Metod

1990-2000 yılları arasında Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıklarında izlenmekte olan 60 kistik fibrozisli hastanın klinik bulguları ve almakta oldukları tedavi yöntemleri dosyalarından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kistik fibrozis tanısı en az iki kez ter testi pozitifliği (Cl > 60mEq/L) esas alınarak konmuştur.

Sonuçlar

Kliniğimizde 25'i (% 41,7) erkek, 35'i (% 58,3) kız olma üzere toplam 60 hasta izlenmektedir. Hastalarımızın yaş dağılımı ve diğer demografik özellikleri tablo 1'de sunulmuştur. Kliniğimizdeki ortalama izlem süresi 2.45*2.19 (1 ay-10.5 yıl) yıldır. Hastalarımızın 55'i (% 91,6) halen sağ olarak izlenmektedir, geriye kalan 5 (%8,4) hastamız ise izlem süresinde kaybedilmiştir. Hastalarımızın %38,3'ünde akraba evliliği, % 28,3'ünde ise kardeş ölüm öyküsü mevcuttur.

Başvuru sırasında en sık rastlanan semptomlar sırası ile % 93,3 hastada öksürük , %68,3 hastada wheezing, %78,3 hastada balgam çıkarma ve %83,3 hastada yağlı dışkılama ve kilo almada zorluk olarak saptanmıştır. Hastalarımızın %10'u yeni doğan döneminde mekonyum ileusu nedeni ile opere edilmişlerdir. Tablo 2'de

Tablo 2: Kistik Fibrozisli hastaların kliniğimize başvuru esnasındaki semptomları

Semptomlar	n	(%)
Öksürük	56	(93.3)
Wheezing	41	(68,3)
Balgam çıkarma	47	(78,3)
Yağlı dışkılama ve Kilo almada zorluk	50	(83,3)
Mekonyum ileusu	6	(10)

hastalarımızın kliniğimize başvuru esnasındaki semptomları sunulmuştur.

Solunum fonksiyon testleri 26 hastaya uygulanabilmiştir. Bu hastalarda akciğer hastalığının şiddeti FEV 1 değerine göre ağır, orta ve hafif olarak derecelendirilmiştir. (% beklenen FEV 1 < 40 şiddetli akciğer hastalığı, % beklenen FEV 1 40-69 orta derecede akciğer hastalığı, % beklenen FEV 1 > %70 hafif akciğer hastalığı) (6). Bu gruplara göre hastaların solunum fonksiyon testlerinde saptanan ortalama FEV 1 değerleri Tablo 3' te sunulmuştur.

Hastalarımızın balgam kültür sonuçları Şekil 1'de sunulmuştur. Hastalarımızın % 46'sının balgam kültüründe P. aeruginosa, %16.6'sında ise S. aureus bulunmuştur. Hastaların % 20.2'sinde ise balgam kültüründe üreme olmamıştır.

Pseudomonas kolonizasyonu olan hastaların 26'sına (% 43,3) nebulize tobramisin profilaktik antibiyotik olarak uygulanmıştır.

Şekil 2'de hastalarımızın solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme yönelik olarak almakta oldukları tedavi yöntemleri görülmektedir. Tüm hastalarımız sabah ve akşamları olmak üzere günde iki

kez inhale $\beta 2$ agonist kullanımını takiben fizyoterapi uygulamaktadır. Hastalarımızın % 25' i DNA'se (Pulmosyme®), % 76.7'si ise inhale kortikosteroid kullanmaktadır. Hastalarımızın % 21,7'si sık $\beta 2$ agonist ihtiyaçları nedeni ile uzun etkili $\beta 2$ agonist kullanmaktadır.

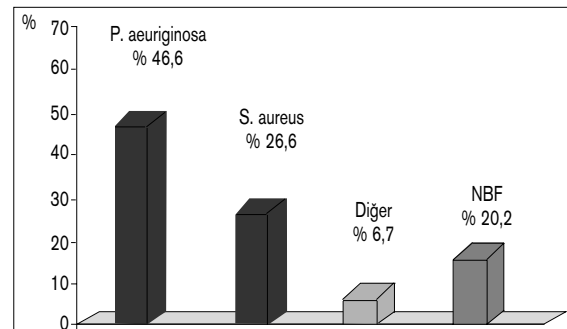
Gastrointestinal tutulumun olduğu 50 (% 83,3) hasta pankreatik enzim kullanmaktadır. Hastalarımızın günlük ortalama kullanmakta oldukları enzim dozu $3977,5 \pm 2456$ (400-10.000) lipaz/ünite/kg olarak saptanmıştır.

Hastalarımızın %15'inde ultrasonografi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki persistan yüksek değerlerle belirlenen karaciğer tutulumu saptanmıştır. Bu hastaların da 3'ünde ursodeoksikolik asid (UDKA) kullanımına başlanmış olup diğer hastaların incelemeleri halen sürmektedir.

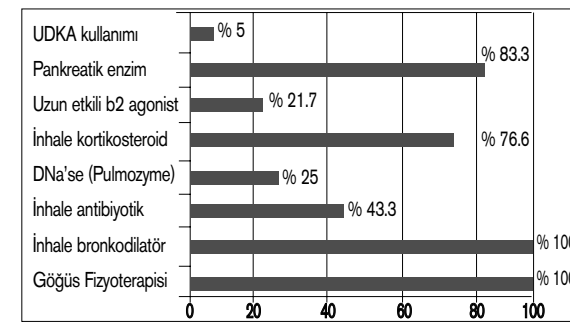
Genetik çalışma ancak 41 hastamızda yapılabilmemiş ve 21 hastada mutasyon saptanmıştır. Bu hastaların da 7'sinde homozigot ya da heterozigot olarak VF508 mutasyonu bulunmuştur. Diğer hastalarda ise W1282X, G542X, 1677TA, 2183 AA-G, 1525-1G-A, 2789+5G-A gibi daha nadir rastlanan mutasyonlar saptanmıştır.

Tablo 3: Kliniğimizde izlenmekte olan kistik fibrozisli hastalarda solunum fonksiyon ölçümleri

Akciğer hastalığının derecesi	n	% Beklenen FEV1 Ortalama \pm SD (Range)
Şiddetli akciğer hastalığı % Beklenen FEV1 < 40	7	30,8 \pm 5,84 (24-40)
Orta derecede akciğer hastalığı % Beklenen FEV1 40-69	6	52,83 \pm 8,79 (41-62)
Hafif derecede akciğer hastalığı	13	85,61 \pm 28,5 (71-131)



Şekil 1: Kliniğimizde izlenmekte olan kistik fibrozisli hastaların balgam kültür sonuçları. NBF: Normal boğaz florası



Şekil 2: Kliniğimizde kistik fibrozis tanısı ile izlenen hastaların solunum ve gastrointestinal sisteme yönelik olarak almakta oldukları tedavilerin dağılımı. (UDKA: Ursodeoksikolik asid)

Tartışma

Kistik fibrozisli hastalarda akciğer, pankreas, barsaklar, hepatobilier sistem gibi değişik organ sistemlerini ilgilendiren semptomlar mevcuttur. Bu organ tutulumlarındaki ortak özellik su ve elektrolit transportundaki değişiklikler sonucu sekresyonların relatif olarak dehidrate olmasıdır. Kistik fibroziste solunum sistemi tutulumu morbidite ve mortalitenin % 90'ından sorumludur. Bu nedenle biz klinisyenlerin amacı alta yatan genetik anormalliğin kesin tedavisi bulununcaya kadar öncelikle ilerleyici hava yolu hasarını önlemektir.

Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık % 45'i akciğer semptomları ile doktora başvurur ve tanı alırlar (7). Tekrarlayan pnömoni, bronşiektazi, atelektazi, tedaviye dirençli astım bulguları kistik fibrozisli hastalarda sıklıkla rastlanılan semptomlar olmakla birlikte en sık rastlanan semptom kronik öksürüktür. Bizim hastalarımızın da % 90'ından daha fazlasında başvuru esnasında öksürük şikayeti mevcut idi. Benzer şekilde Göçmen ve arkadaşları ile Kaya ve arkadaşlarının çalışmalarında da sırası ile hastaların %87'si ve % 57'si tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarını içeren solunum sistemi semptomları ile başvurmuştur (4,5).

Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık %85'inde ekzokrin pankreas fonksiyonları bozuktur. Büyüme gelişme geriliği, yağlı, pis kokulu ve bol miktarda dışkılama en sık rastlanan semptomlardır. Hastaların % 20'sinde rektal prolapsus olabilir (8,9). Bizim hastalarımızın da % 83'ü yağlı ve bol miktarda dışkılama ve kilo almada zorluk şikayeti ile başvurmuştur. Benzer şekilde Göçmen ve arkadaşlarının serisinde de hastaların yaklaşık % 70'i kronik ishal, kusma ve abdominal distansiyon gibi gastrointestinal sisteme ait bulgular ile başvurmuştur (4). Arslan ve arkadaşlarının serisinde ise hastaların %80'inin ağırlığı başvuru esnasında 3. persentilin altında bulunmuştur (3).

Hastalarımızın %10'u yenidoğan döneminde mekonyum ileusu ile opere edilmiş ve takiben tanı almışlardır. Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık %15'i yenidoğan döneminde koyu ve yapışkan özellikteki mekonyumun yol açtığı obstrüksiyon ile başvururlar. Klinik olarak mekonyum çıkışının olmaması, batında distansiyon, safralı kusma, beslenme zorluğu gibi semptomlar vardır. Abdominal grafilerde

genellikle hava sıvı seviyesinin eşlik etmediği dilate barsak ansları görülür. Kontrastlı kolon grafisinde ise küçük çaplı ve kullanılmamış mikrokolon görülür (10,11).

Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tutulumu morbidite ve mortalitenin %90'ından sorumludur. Solunum sistemi tedavisinde ana prensipler; a) Enfeksiyonların uygun antimikrobial ajanlarla tedavisini, b) Hava yolu klirensinin artırılmasını, c) Hava yolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacı ile konağın inflamatuvar cevabının antiinflamatuvar ilaçlarla tedavisini içerir (12).

Kistik fibrozisli hastalardaki temel bozukluğun çeşitli mekanizmalarla hava yollarında kronik enfeksiyona eğilimi arttırdığı bilinmektedir. Bu durum hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynayan kalıcı hasarının patogeneğinde çok önemlidir. Kistik fibrozisli hastalarda enfeksiyonlara sıklıkla sebep olan mikroorganizmalar *P. aeruginosa* (%60,9), *S. aureus* (%40,7), *H. influenza* (%15,4) ve *S. maltophilia* (%5,1) olarak bildirilmiştir (13). Geniş spektrumlu, özellikle antipsödomonal antibiyotiklerin yaygın kullanımını takiben kistik fibrozisli hastaların yaşam sürelerinde belirgin iyileşme saptanmıştır (14).

Solunum fonksiyon testlerinde azalma, öksürük ve balgamda artış, egzersiz kapasitesinde ya da hastanın vücut ağırlığında azalma gibi bulguların varlığında hastalığın alevlendiği düşünülmeli ve intravenöz antibiyotik tedavisi planlanmalıdır. Bu durumda genellikle bir aminoglikozid ile birlikte seftazidim, imipenem gibi bir betalaktam birlikte kullanılır ve tedaviye en az 2-3 hafta süre ile devam edilir. Eğer öksürük ve balgam gibi semptomlara solunum fonksiyon testlerindeki anlamlı bir düşüklük eşlik etmiyorsa, bu durumda hastalıkta hafif şiddetlenme söz konusudur ve tedavide oral antibiyotikler kullanılabilir. Genellikle antipsödomonal etkinliği olan siprofloksasin, norfloksasin ya da ofloksasin gibi oral kinolonlar kullanılır (12).

Pseudomonas kolonizasyonu olan hastalarda profilaktik amaçla inhale antibiyotiklerin kullanımının hastalarda solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır (15,16).

Bizim hastalarımızın balgam kültürlerinin yaklaşık % 50'sinde *P. aeruginosa* ve %15'inde *S. aureus* üremiştir. *Pseudomonas* kolonizasyonu olan has-

talarımız profilaktik olarak inhale antibiotik kullanmaktadır.

Kistik fibrozisli hastalarda KFTR protein fonksiyon bozukluğu sonucu hava yollarındaki sekresyonlar relatif olarak dehidratedir. Ayrıca trakeal ve bronşial alanlardaki goblet hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi vardır. Enfeksiyona ve enflamasyona sekonder olarak hava yollarına toplanan lökositler yıkıldığında yüksek miktarda DNA açığa çıkar ki bu hava yolu sekresyonlarını daha da koyu ve yapışkan hale getirerek mukus tıkaçlarının oluşumunda önemli rol oynar. Bu nedenle hava yolu klirensinin artırılması kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisinin önemli bir kısmını oluşturur. Postürü drenaj, perküsyon /vibrasyon teknikleri ve nefes egzersizleri gibi geleneksel yöntemlerin dışında bazı hastalar son yıllarda kullanım alanına giren flutter valve ya da PEP maskesi gibi araçlar kullanmaktadır (12). Kliniğimizde izlenmekte olan tüm hastalara inhale β 2 agonist verilmesini takiben solunum fizyoterapisi uygulanmaktadır. Bu hastalarda β 2 agonist ajanların göğüs fizyoterapisi öncesi kullanımı mukosilyer klirensi arttırmaktadır.

Kistik fibrozisli hastalarda mukosilyer klirensi arttırmak amacıyla ile çeşitli mukolitik tedaviler denenmiştir (12). N-Asetil sistein ve hipertonic sodyum klorür inhalasyonu yıllarca kullanılmış fakat faydalı olduğu gösterilememiştir. Son yıllarda kullanıma giren yeni bir ajan olan rekombinan insan deoksiribonükleazı'nın (rhDNase) bu hastalarda balgamın yapışkanlığını azalttığı, solunum fonksiyon testlerinde iyileşmeye yol açtığı ve solunum sistemi alevlenmelerini azalttığı gösterilmiştir (17,18). Kliniğimizde izlenmekte olan hastaların %25'i DNase (Pulmosyme®) kullanmaktadır. DNase günde 2.5 mg ve tek doz olarak inhalasyon yolu ile uygulanmaktadır ve bu şekilde maliyeti günde 30 \$ civarındadır. DNase tedavisine hastanın bazal solunum fonksiyon testi ölçümleri ve balgam miktarı elde edildikten sonra başlanması ve 4-6 hafta gibi bir süre sonra hastanın tekrar değerlendirilmesi ve ancak saptanan kesin bir fayda varsa oldukça pahalı olan bu tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (12).

Kistik fibrozisli hastalarda son yıllarda üzerinde önemle durulan konulardan biri de immun cevabın artışı ve bunun sonucu olarak da enflamasyonun hastalığın patogeneziindeki önemidir. Yeni doğan

taramaları ile kistik fibrozis tanısı alan ve hiçbir semptomu ya da bakteriel kolonizasyonu olmayan hastalarda bile yapılan bronkoalveoler lavaj sıvılarında nötrofil sayılarında ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin miktarlarında artış saptanmıştır. Buna rağmen ancak az sayıda çalışma spesifik olarak antienflamatuvar tedavilerin etkilerini incelemiştir. Antienflamatuvar olarak oral steroidler denenmiş fakat yan etkileri bu ajanların uzun süreli kullanımını kısıtlamıştır (19).

İnhale kortikosteroidler oral steroidlerden çok daha az yan etkiye sahiptir ve kistik fibrozisli hastalarda etkin olduğunu gösteren prelinimer çalışmalar vardır (20). Nonsteroid antienflamatuvar bir ajan olan ibuprofenin özellikle hafif akciğer hastalığı olan hastalarda akciğer fonksiyon testleri üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (21).

Kistik fibrozisli hastaların %85'inde ekzokrin pankreas fonksiyonları yetersizdir ve bu hastalar normal sindirimi sağlayabilmek için enzim preparatları kullanmak zorundadırlar. Yurt dışında değişik miktarlarda enzim içeren çeşitli preparatlar olmakla birlikte şu anda ülkemizde var olan tek pankreatik enzim preparatı olan Kreon®'un her bir kapsülünde 8000 lipaz-ünite mevcuttur. Enzim ihtiyacı hastadan hastaya ve yaşa göre değişir. Süt çocuklarında genellikle her beslenme ile 2000-4000 lipaz-ünite verilir. Daha büyük çocuklarda ise her öğün başına 500-1000 lipaz-ünite/kg/öğün önerilmekle birlikte bu miktarlarda çocuğun diyetine ve gaita sayısına göre değişiklikler yapılabilir (22). Enzim miktarı yeterli olmadığında yağlı ve bol miktarda dışkılama devam eder. Enzim miktarı fazla ise genellikle bir semptom oluşturmaz ya da nadiren ishale yol açabilir. Ancak çok yüksek dozlarda (>10.000 lipaz-ünite/kg/gün) kolonik lümen daralması obstrüksiyonlar meydana gelebilir ki bu durum 'fibrosing colonopathy' olarak adlandırılır (22,23). İzlem süresince kliniğimizdeki hastaların hiçbirinde kolonik striktür gelişmemiş olup hastalarımız ortalama olarak 4000 lipaz ünite/kg/gün enzim kullanmaktadırlar.

Kistik fibrozisli hastalardaki yaşam süreleri yeni geliştirilen tedavi metodları ile artıkça morbidite ve mortaliteyi etkileyebilecek ekstrapulmoner problemler daha dikkat çekici hale gelmektedir. Kistik fibrozisli hastalarda karaciğer hastalığının doğal seyri ve epidemiyolojisi henüz yeterince ta-

nımlanmamıştır. KFTR karaciğer içinde safra kanalı hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur. Bu hücreler dışında hepatositler dahil başka hiçbir hücre içinde KFTR proteinine rastlanmamıştır. Kistik fibrozisli hastalarda KFTR protein fonksiyon bozukluğu sonucu olarak safra kanallarına klorür ve beraberinde su transportu azalmıştır ve safra daha yoğun ve az akışkan hale gelir. Bunun sonucu olarak safra kanallarında oluşan obstrüksiyon, hepatotoksik safra asitlerinin retansiyonu, serbest radikallerin üretimi, enflamatuar sitokinlerin salgılanması gibi karaciğer hasarından sorumlu olabilecek bir seri olayı başlatır.

Kistik fibrozisli hastalarda hepatosplenomegali, portal hipertansiyon, safra taşları ya da siroz gelişebilir. Bununla birlikte kistik fibrozisli hastaların ancak %1-2'sinin kaybedilmesinden karaciğer hastalığı sorumludur (24). Bugüne kadar bu hastalarda sirozun gelişimini önleyebilecek bir tedavi yöntemi bulunmamıştır. Bununla birlikte kanıtlanmış karaciğer hastalığı olan çocuklarda hidrofilik safra asidi olan ursodeoksikolik asidin (UDKA) karaciğer fonksiyon testlerini ve hastanın nutrisyonel durumunu düzelttiği rapor edilmiştir (25,26). Kliniğimizde izlenmekte olan hastaların yaklaşık %15'inde ultrasonografi bulguları ya da karaciğer fonksiyon testlerindeki persistan yüksek değerlerle belirlenen karaciğer tutulumu saptanmıştır. Bu hastalardan incelemeleri tamamlanan üç tanesi UDKA tedavisi kullanmaktadır.

Genetik çalışma yapılabilen hastaların ancak %51,2'sinde mutasyon saptanabilmiştir. Hastalarımızda en sık rastlanan mutasyon hastaların %17'sinde pozitif olarak bulunan *F508 'dir. Diğer saptanan mutasyonlar ise oldukça nadir rastlanan W1282X, G542X, 1677TA, 2183 AA-G,1525-1G-A,2789+5G-A gibi mutasyonlardır. Türk toplumunun yüksek moleküler heterojenite göstermesi nedeni ile Kuzey Avrupa ve Amerika'da mutasyonların yaklaşık %70'ini oluşturan *F508 mutasyonunun ancak az sayıda hastada saptandığı buna karşılık nadir bazı mutasyonların bulunduğu ileri sürülmektedir. Onay ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kistik fibrozisli hastalarda *F508 mutasyon sıklığının %18,6 oranında olduğu gösterilmiştir (1,27). Bu bulgular hastalarımızın yaklaşık %50'sinde mutasyon saptanmamasını açıklayabilir. Ayrıca bu farklı genotipik özellikler-

den dolayı ülkemizdeki kistik fibrozisli hastaların farklı klinik tablolarda ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle kistik fibrozis hayatın erken dönemlerinde tekrarlayan ya da persistan solunum problemleri, kronik ishali, büyüme gelişme geriliği gibi tipik klinik bulguları olan hastaların yanı sıra , özellikle daha ileri yaşlarda tekrarlayan pankreatitler, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları vb. gibi semptomlarla başvuran hastaların ayırıcı tanısında da mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak ülkemizde çeşitli merkezlerde izlenmekte olan kistik fibrozisli çocukların sayısı var olduğu düşünülen sayıdan çok daha azdır. Bu hastalıkta erken tanı ve uygun tedavinin direkt olarak hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırdığı unutulmamalıdır. Bu nedenle ülkemizde özellikle çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının kistik fibrozis ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artması bu hastaların daha erken dönemde tanı ve tedavi almasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Knowles MR, Friedman KJ, Silverman LM. Genetics, Diagnosis and Clinical Phenotype In: Yankaskas JR, Knowles MR. eds. Cystic fibrosis in adults. New York: Lippincott-Raven 1999;27-42
2. Davis PB. Clinical pathophysiology and manifestations of lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR. eds. Cystic fibrosis in adults New York :Lippincott-Raven 1999;45-67
3. Arslan D, Kendirci M, Poyrazlıoğlu MH, Hasanoğlu A. Kliniğimizde son on yılda tanı alan kistik fibrozisli hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. T Klin J Pediatr 2000; 9:141-4.
4. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. Kistik Fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995;38:21-3.
5. Kaya A, Derman O, Yaramış A, Kırbas G, Haspolat K. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kistik fibrozisli 23 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:345-51.

6. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:725-34.
7. Fitzsimmons S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122:1-9.
8. Durie RR, Forstner GG. The exocrine pancreas In: Yankaskas JR, Knowles MR. eds. *Cystic fibrosis in adults* New York :Lippincott-Raven 1999;261-87.
9. Stern RC, Izant RJ, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of rectal prolapse in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1982;82: 707-10.
10. Rosenstein BJ. Making and confirming the diagnosis. In:Orenstein DM, Stern RC.eds. *Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient*. New York :Marcel Dekker Inc.1998;1-42.
11. Holsclaw DS, Eckstein HB, Chair M, Nixon HH. Meconium ileus: a 20 year review of 109 cases. *Am J Dis Child* 1965;109:101-13.
12. Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR. eds *Cystic fibrosis in adults* New York :Lippincott-Raven 1999:145-73.
13. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry Annual Data Report 1997. Bethesda,Maryland ,September 1998.
14. Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N, Koch C,Flensburg EW. Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 955-61.
15. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Krawitz RM. Efficacy of aerosolized Tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;328:1740-6.
16. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340:23-30.
17. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations on respiratory symptoms and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-42.
18. Harms HK, Matouk E, Tounier G, Hardt HVD, Weller PH, Romano L. Multicenter open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Ped Pulmonol* 1998;26:155-61.
19. Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate day prednisone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1991;87:245-6.
20. Nikolazik WH, Schöni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 271-4.
21. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effects of high dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332:848-54.
22. Rothbaum RJ. Gastrointestinal complications In: Orenstein DM, Stern RC.eds. *Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient*. New York :Marcel Dekker Inc.1998;135-73.
23. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: Results of a case-control study. *Lancet* 1995; 346 (898):1247-51.
24. Colombo C, Crosignani A, Melzi ML, Comi S, Pizzamiglio G, Giunta A. Hepatobiliary system. In: Yankaskas JR, Knowles MR. eds *Cystic fibrosis in adults* New York : Lippincott-Raven 1999;309-24.
25. Cotting J, Lentze M, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990;31:918-21.
26. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996;23:1484-90.
27. Onay T, Topaloğlu O, Zielenski J, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish Cystic fibrosis patients. Identification of three novel mutations (3172 delAC,P10113L and M110281). *Hum Genet* 1998;102:224-30.