

# Kistik Fibrozisli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Demographic and Clinical Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis

Meltem ERDEM, Pelin ZORLU, Mehtap ACAR, Saliha ŞENEL

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye



### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma, kistik fibrozis (KF) tanısı konulan hastaların demografik özellikleri, başvuru kliniği ve tanıya yönelik testlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2005-Haziran 2012 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri kliniğine başvuran kistik fibrozisli 2 gün-4 ay yaş aralığındaki 41 hastanın demografik özellikleri, başvuru şikayeti, başvuru kliniği ve tanıya yönelik testleri incelendi.

**Bulgular:** Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 5.2 aydı. Hastaların %61.1'inde akrabalık öyküsü saptandı. Kistik fibrozis gen analizi yapılan hastaların %75'inde mutasyon saptandı. En sık başvuru şikayetini gastrointestinal sistem şikayetleri oluşturuyordu (%43.9). Gastrointestinal sistem tutulumu, solunum sistemi tutulumu (%31.7) ve Pseudobarter sendromu kliniği (%24.4) ile başvuran hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki yaşları, şikayet süreleri, hastaneye yatış öyküleri, ter testi değerleri ve mutasyon analizleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** Kistik fibrozis, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren bulguların yanısıra Pseudobarter kliniğiyle de ortaya çıkabilen multisistemik bir hastalıktır. Ülkemizde farklı genotipik özellikler nedeniyle kistik fibrozisin farklı klinik tablolarda başvurabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Kistik fibrozis, Pseudobarter sendromu

### ABSTRACT

**Objective:** This study was performed to examine the demographic characteristics, clinical features and diagnostic tests of children with the diagnosis of cystic fibrosis.

**Material and Methods:** Presenting symptoms, complaints on admission, clinical features, and diagnostic tests for 41 children with cystic fibrosis between the age of 2 days and 4 months diagnosed at the Pediatrics clinic of Dr. Sami Ulus Maternity, Children Health and Diseases Training and Research Hospital between January 2005 and June 2012 were examined.

**Results:** The mean age at diagnosis was 5.2 months. There was a history of consanguinity in 61.1% of cystic fibrosis patients. Mutation analysis revealed that 75% of the children had a cystic fibrosis mutation. Gastrointestinal complaints were the most common presenting complaint (43.9%). There was no statistically significant difference between demographic characteristics, age at diagnosis, duration of complaints, hospitalization frequency, sweat test values, and mutation analysis between children presenting with gastrointestinal symptoms, respiratory tract symptoms (31.7%) and the Pseudo-Barter clinical syndrome (24.4%).

**Conclusion:** Cystic fibrosis is a multisystemic disease with findings related to the respiratory system and gastrointestinal system, and patients might present with the Pseudo-Barter syndrome as well. It should be noted that cystic fibrosis can present with different clinical presentations due to the different genotypic features in our country.

**Key Words:** Child, Cystic fibrosis, Pseudobarter syndrome

## GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçişli hastalıktır. Kistik fibrozis, birçok organ epitelinde transmembran klor kanalı olarak görev yapan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) proteini kodlayan gendeki resesif mutasyonlar sonucu oluşur (1). Özellikle çocukları, artan sıklıkta ise erişkinleri ilgilendiren multisistemik bir hastalıktır (2). Başlıca gastrointestinal sistem tutulumu, solunum sistemi tutulumu, pankreas yetersizliği, terde artmış elektrolit seviyeleri ve mekonyum ileusu ile karakterizedir. Hastalar özellikle erken yaşta Pseudobartter Sendromu kliniği ile baş vurabilmektedir (3,4).

Bu çalışma Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde KF tanısı konulan hastaların demografik özellikleri, başvuru kliniği ve tanıya yönelik testlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, Ocak 2005- Haziran 2012 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri kliniğine başvuran ve Kistik fibrozis tanısı alan 2 gün-4 ay arası 41 hastanın demografik özellikleri, başvuru şikayeti, başvuru kliniği ve tanıya yönelik testlerinin incelendiği tanımlayıcı bir çalışmadır.

Kistik fibrozis hastalarının tanısı, Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 1998 yılı uzlaşma raporundaki kriterlere uygun olarak konulmuştur. Kistik fibrozisin en az bir karakteristik klinik özelliğini taşıyan ve farklı günlerde yapılan ter testlerinden en az ikisi pozitif sonuçlanan hastalar ile KF'in en az bir karakteristik klinik özelliğini taşıyan ve KF gen analizi pozitif sonuçlanan hastalar KF tanısı olarak çalışmaya dahil edilmiştir (5,6). Hastaların Ter testleri Gibson Cooke yöntemi ile yapılmış ve terde klor konsantrasyonu 0-40 mEq/l olanlar normal, 40-60 mEq/l olanlar şüpheli,  $\geq 60$  mEq/l olanlar yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların verileri hastanemiz otomasyon sisteminde kayıtlı bilgilerden elde edilmiştir. Ulaşılamayan veriler, otomasyon sistemindeki kayıtlı telefon numaralarından ailelere ulaşılarak tamamlanmıştır. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı anındaki yaş, başvuru şikayeti, şikayetlerin süresi, doğum ağırlığı, doğum haftası, akrabalık öyküsü, hastaneye yatış sayısı, hastaneye kaçınıcı yatışlarında tanı aldıkları, laboratuvar değerleri (kan elektrolitleri, kan gazı, ter testi, KF gen mutasyon analizleri) hastaların dosyaları incelenerek kaydedilmiştir.

Hastalar başvuru şikayetlerine göre solunum sistem tutulumu (pnömoni, bronşiolit, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu), gastrointestinal sistem tutulumu (kronik ishal, kolestaz, sarılık, mekonyum ileusu, intestinal perforasyon, anemi), Pseudobartter Sendromu olanlar (akut kusma, akut ishal, iştahsızlık, halsizlik, letarji şikayetleriyle gelip laboratuvar incelemelerinde hiponatre-

mi, hipokloremi, metabolik alkaloz bulgusu olan hastalar) şeklinde 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardaki hastaların cinsiyetleri, tanı anındaki yaşları, şikayet süreleri, hastaneye yatış sayıları, kaçınıcı yatışta tanı aldıkları, akrabalık ve aile öykülerinin varlığı, ter testi değerleri ve mutasyon analizleri arasında anlamlı fark olup olmadığı incelenmiştir. Veriler SPSS 14.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmış ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir. Diğer veriler yüzde (%) olarak sunulmuştur.

## BULGULAR

Hastaların %54'ü kız, %46'sı erkekti. Tanı anındaki yaş ortalaması  $5.2 \pm 8.1$  ay (2 gün-48.6 ay), ortanca değer 3 aydı. Hastaların %61.1'inde anne baba arasında akrabalık olduğu belirlendi. Hastaların %48.8'inde 1 kez, %52.2'sinde birden çok kez hastaneye yatış öyküsü vardı. KF tanısı hastaların %82.9'unda hastaneye ilk yatışlarında, %17.1'inde 2. veya daha sonraki yatışlarında konuldu.

Ter testi analizi yapılan 39 hastanın ortalama ter testi değeri  $87.9 \pm 23.6$  mEq/l (25.0-138.5) olarak saptandı.

Hastaların %39'unda KF gen analizi yapıldı. Hastaların %75'inde 11 farklı KF gen mutasyonu saptandı. En sık rastlanan mutasyon, hastaların %41.6'sında en az bir allelde delta F508 mutasyonu olarak belirlendi. Bir hastada homozigot yeni bir mutasyon saptandı Hastaların %25'inde KF gen analizi normal olarak belirlendi.

Tesbit edilen mutasyon tipleri ve sıklıkları Tablo I'de görülmektedir. En sık başvuru şikayetini gastrointestinal sistem şikayetlerinin oluşturduğu (%43.9); solunum sistemi şikayeti ile başvuranların %31.7, Pseudobartter sendromu kliniği ile başvuranların %24.4 olduğu saptanmıştır. Hasta gruplarının tanı anındaki yaş ortalamaları ve şikayet sürelerinin ortalama değerleri Tablo II'de görülmektedir.

Hasta gruplarının cinsiyet, şikayet süreleri, tanı anındaki yaşları, ortalama ter testi düzeyleri, hastaneye yatış sayıları, hastaneye kaçınıcı yatışta tanı aldıkları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak Pseudobartter Sendromu ile başvuranlarda başvuru yaş ortalamaları ve şikayet sürelerinin diğer iki gruptan daha kısa olduğu görülmüştür. Hastaların ter testi ortalama değerleri 75mEq/L üzerinde bulunmuş ve gruplar arasında ter testi ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, tanı anındaki yaş ortalaması literatürle uyumlu iken kız cinsiyet oranı literatüre göre daha yüksek saptanmıştır (7). Olgu sayısı değişkenliğinin bu farklılığı oluşturabileceği düşünülmektedir.

**Tablo I:** Kistik fibrozis gen analizi mutasyon tipleri.

KF Gen Analizi Mutasyon Tipleri	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Mutasyon saptanamayan hasta	4	25.0
R117H mutasyon homozigot	1	6.3
Delta F 508 mutasyon homozigot	2	12.5
7T polimorfizmi homozigot	1	6.3
G85E homozigot mutasyonu	1	6.3
Delta F 508 heterozigot+ D110H/C.3286C heterozigot varyant	1	6.3
G542X mutasyon homozigot	1	6.3
R117C mutasyonu + Delta F508 mutasyonu kompond heterozigot	1	6.3
N1303K mutasyonu homozigot	1	6.3
Homozigot yeni bir mutasyon	1	6.3
R334W homozigot	1	6.3
Delta F 508 heterozigot + 7T/9T polimorfizm heterozigot	1	6.3
Bakılan toplam hasta sayısı	16	100

**Tablo II:** Kistik fibrozisli hasta gruplarının tanı anındaki yaş ortalamaları ve şikayet sürelerinin ortalama değerleri.

KF Hasta Grupları	Tanı yaşı (ay) (ort ± SD)	Şikayet süresi (gün) (ort ± SD)
Gastrointestinal sistem tutulumu	5.48±11.1	1.49±2.0
Solunum sistemi tutulumu	6.15±6.2	3.8±5.8
Pseudobartter sendromu	3.4±1.8	1.0±1.9

Çalışmamızda hastaların %61.1'inde akraba evliliği öyküsü belirlenmiştir. Türkiye'de akraba evliliğinin görülme sıklığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 verilerine göre %22, Tunçbilek ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada Türkiye genelinde %21.1 olarak, Karakoç ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmada ise %38.3 oranında tespit edilmiştir. Çalışmamızda akraba evliliği oranı normal popülasyona göre belirgin yüksek bulunmuştur. Bu durum, hasta popülasyonumuzun büyük kısmını akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'dan hastaların oluşturması ile açıklanabilir. Ayrıca KF otosomal resesif (OR) geçişli bir hastalık olduğu için akraba evliliği yapan kişilerde OR geçişli hastalıkların görülme olasılığı artacağı için bu da KF hasta grubunda akraba evliliği oranının, toplumdaki akraba evliliği oranına göre yüksek olduğunu açıklayabilir.

Hastaların en sık başvuru şikayeti gastrointestinal sistem ile ilişkili bulunmuştur. Hastalar ikinci sıklıkta solunum sistemi tutulumu ve üçüncü sıklıkta Pseudobartter sendromu kliniği ile başvurmuşlardır. Bu bulgular literatür ile uyumludur (10,11). Tanı anındaki yaş ve şikayet süresi ortalamaları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte Pseudobartter Sendromu ile başvuran hastalarda, gastrointestinal ve solunum sistemi şikayet ve bulguları ile başvuran hastalara göre tanı anındaki yaş ortalamalarının daha düşük ve şikayet sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Bu durum kusma nedeniyle hastaların hastaneye daha erken başvurmaları ve klinisyenlerin

hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz varlığında Pseudobartter Sendromu'nu hatırlamaları ile açıklanabilir.

Ter testi analizi yapılan hastaların ortalama ter testi değerleri literatür ile uyumludur (11). KF mutasyon analizi yapılan hastalarda en sık rastlanan mutasyon hastaların %41.6'sında en az bir allelde olan delta F508 mutasyonu olarak belirlendi.

Kuzey Avrupa kökenli toplumlarda KF hastalarının yaklaşık %50'sinde delta F508 mutasyonu homozigottur ve KF hastalarının %70'inden fazlası en az bir delta F508 mutasyonu taşımaktadır. Karakoç ve ark.'nın (9) yanı sıra Onay ve ark.'nın (12) yaptığı çalışmalarda delta F508 mutasyonu en sık rastlanan mutasyon olmakla birlikte her iki çalışmada delta F508 mutasyonu sırasıyla hastaların %17 ve %18.6'sında pozitif olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, delta F508 mutasyonu sıklığı Türkiye'de yapılan diğer çalışmalara göre yüksek olmakla birlikte Kuzey Avrupa ülkelerinden bildirilen rakamlarla benzerdir.

Bu çalışmada, saptanan diğer mutasyonlardan yalnızca 4 tanesinin (G85E, G542X, N1303K, R334W) sıklığı Türkiye'de %1'in üstündedir. 1 hastada homozigot yeni bir mutasyon saptanmış ve bu hastaya sekans analizi yapılması planlanmıştır. Kuzey Avrupa ülkelerine göre toplumumuzda Delta F508 mutasyonu daha az sıklıkta görülürken, nadir bazı mutasyonların saptanması Türk toplumundaki heterojen yapıdan kaynaklanıyor olabilir. Bu farklı genotipik özellikler nedeniyle ülkemizde KF'li hastalar farklı klinik tablolarla başvurabilirler (9).

**SONUÇ**

Kistik fibrozis, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi ilgilendiren bulguların yanısıra Pseudobartter kliniği ile de ortaya çıkabilen multisistemik bir hastalıktır. Ülkemizde farklı genotipik özellikler nedeniyle kistik fibrozisin farklı klinik tablolarla başvurabilecekleri unutulmamalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Davis PB. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev* 2001;22:257-64.
2. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
3. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:833-78.
4. Tutar E, Boran P, Öktem S, Akıncı Ö, İlk S, Güven S. Kistik fibrozisli Hastalarda Psödo-bartter Sendromu. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2012;4:206-10.
5. Doğru D. Kistik fibrozisde tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23: 209-17.
6. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
7. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Makhholm ML, Farrell PM. Delayed diagnosis of US females with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2002;156:165-73.
8. Tunçbilek E, Koç I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 1994;58:321-9.
9. Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan T, Kut A, Dağlı E. Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:19-24.
10. Fallahi G, Najafi M, Farhmand F, Bazvand F, Ahmadi M, Ahmadi F, et al. The clinical and laboratory manifestations of Iranian patients with cystic fibrosis. *Türk J Pediatr* 2010;52:132-8.
11. Prapphal N, Fitzpatrick SB, Getson P, Fink R, O'Donnell R, Chaney H. Cystic Fibrosis in blacks in Washington, DC: Fifteen Years' experience. *J Natl Med Assoc* 1989;81:263-7.
12. Onay T, Topaloglu O, Zielenski J, Gokgoz N, Kayserilli H, Camcioglu Y, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish Cystic fibrosis patients. Identification of three novel mutations (3172 delAC,P101113L and M110281). *Hum Genet* 1998;102:224-30.