

# KİSTİK FİBROZİS

# 18.

# BÖLÜM

Fahri AYDIN<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Kistik Fibrozis (KF); beyarıktta sık görülen otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık 1/2500 canlı doğumda bir görülme sıklığına sahiptir <sup>(1)</sup>.

Epitel hücrelerinde kusurlu klor kanallarını kodlayan mutasyona uğramış bir genin (kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR)) keşfedilmesi, hastalığın patofizyolojisi hakkında farkındalığımızı geliştirmiş ve tanıda yardımcı olmuştur <sup>(2)</sup>.

KF, pankreas yetmezliği ve kronik endobronşiyal hava yolu hastalıkları ile karakterizedir. Bu son özelliğinden dolayı, KF hastalarında en sık ölüm nedeni solunum yetmezliği ile sonuçlanan progresif bronşektazidir <sup>(3)</sup>.

## GENETİK

KF; epitelyal membranlarda bir klorür kanalı olarak işlev gören, KFTR olarak adlandırılan 1480 aminoasitlik yapıda olan 7. kromozom üzerinde bulunan 230 kb uzunluğundaki genin mutasyonlarından kaynaklanmaktadır <sup>(4)</sup>.

KFTR geni üzerinde tanımlanmış olan mutasyonlar; KFTR geninin sentezlenmesi veya sentezlenmemesine ya da sentezlenen proteinin klor kanalı üzerindeki aktivitesine göre 6 temel gruba ayrılmaktadır. Bunlar KFTR sentez eksikliği, hatalı protein işlenmesi, arızalı elektrolit kanalı düzenlenmesi, klor iletiminde bozukluk, KFTR protein sayısının azlığı, hücre düzeyinde KFTR miktarında artış olarak sınıflandırılmıştır <sup>(4)</sup>.

Dünyada KFTR geninde 2000'den fazla mutasyon saptanmış olup en sık görülen  $\Delta F508$ 'tir. Bu mutasyonda 508. kodonun delesyonu ile fenilalanin kodlanmasında bozukluk olmaktadır <sup>(5)</sup>.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Özel Adana Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, drfahriaydin@gmail.com  
ORCID iD: 0000-0001-6528-7274

İlaç tedavileri, uygulama teknikleri ve tedavi uyumu yönünden değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Gastrointestinal tutulum yönünden değerlendirilmeli, enzim düzeyleri ve tedavi ihtiyaçları gözden geçirilmelidir. Tam kan sayımı, biyokimya, yağda eriyen vitamin düzeyleri ve kanama diyatezleri yıllık kontrol edilmelidir. Yıllık olarak abdominal ultrasonografik inceleme yapılmalıdır.

Çocukluk çağı aşılama takibi edilmeli ve ek olarak 6. aydan itibaren hane halkı ile birlikte mevsimsel influenza aşılması önerilmektedir<sup>(88)</sup>.

## SONUÇ

Kistik fibrozis, beyaz ırkta sık görülen otozomal dominant geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Epitel hücre membranındaki KFTR gen defekti sonucu klor kanallarında hasar ile plazma membranında klor transportunda bozulma yaparak tüm ekzokrin epitelleri etkiler. En sık solunum yollarını ve gastrointestinal sistemi etkilemekle birlikte bir çok sistemde patoloji oluşturmaktadır. Yenidoğan döneminden itibaren bulgu vermekte olup, en erken bulgusu mekonyum ileusudur. Klinik bulgular, morbidite ve mortalitenin en sık sebebi solunum yollarında meydana gelen patolojilere bağlı olmaktadır. Ülkemizde de olduğu gibi birçok gelişmiş ülkede yenidoğan tarama programı ile erken tanı konularak uzun dönem komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır. Tanıda; ter testi, DNA mutasyon analizi ve nazal potansiyel fark ölçümü gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tedaviler, hastalığın ana etkilediği solunum sistemine ve ikinci en sık etkilenen gastrointestinal sisteme yönelik olarak ön plandadır. Hastalığın kontrolü için nutrisyonel destek, uygun diyet, vitamin desteği önem arz etmektedir. Hastalığın tedavisi için geleksel yöntemlerin dışında gen tedavisi, kök hücre nakli ve araştırma aşamasında olan yeni medikal tedaviler önemlidir. Hastaların önerilen sıklıkta ve düzenli olarak takip edilmesi, beklenmeyen solunum fonksiyonu değişikliklerinin takibi hayati önem arz etmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Romeo G, Devoto M, Galiotta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent?. *Hum Genet.* 1989; 84: 1-5.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet.* 2003; 361: 681-689.
3. Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann.* 2019; 48(4): 154-161.
4. Guillot L, Beucher J, Tabary O, et al. Lung disease modifier genes in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014; 52: 83-93.
5. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, et al. Cystic fibrosis: a world wide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002; 19: 575-606.
6. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature.* 2006; 440: 477-83.

7. Cystic Fibrosis Foundation. CysticFibrosis Foundation Patient Registry Annual Report 2000. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation, 2001.
8. Tirouvanziam R, de Bentzmann S, Hubeau C, et al. Inflammation and infection in native human cystic fibrosis airway grafts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 23: 121-27.
9. Chen J, Kinter M, Shank S, et al. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelial cells leads to excess intracellular H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and inflammatory cytokine production. *PLoS ONE.* 2008; 3: e3367.
10. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *ArchDis Child.* 2006; 91: 786-8.
11. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest.* 2002; 109: 317-25.
12. Kopelman H, Durie P, Gaskin K, et al. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1985; 312: 329-34.
13. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes* 2006; 55: 1939-45.
14. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 529-36.
15. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 467-91.
16. Yalçın E. Kistik fibroziste klinik bulgular ve tanı. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 225-230.
17. Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 150-6.
18. Robinson P. Cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 237-41.
19. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children.* 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 866-72.
20. Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis.* 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108.
21. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009; 30: 1891-904.
22. Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2002; 23: 157-70.
23. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 1081-6.
24. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 10-4.
25. Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children.* 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 873-87.
26. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 2002; 347: 439-42.
27. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1075-1082.
28. Karakoç E, Karakoç F. Kistik fibrozis patogenezi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 219-224.
29. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis.* 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007; 137-291.
30. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007; 15: 335:1255-1259.
31. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *ArchDis Child.* 2001; 85: 62-66.
32. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
33. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 583-90.
34. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16 :231-236.
35. Pekcan S, Kose M, Doaru D, et al. A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 119-21.
36. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, et al. An epidemic of pseudoBartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 115-6

37. Merelle ME, Lees CM, Nagelkerke AF, et al. Newborn screening for cystic fibrosis (Cochrane-Review). *Cochrane Database SystRev*, 2001; 3: CD001402.
38. Scotet V, Braekeleer M de, Roussey M, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet*. 2000; 356: 789-94.
39. Rock MJ, Makhholm L, Eickhoff J. A newmethod of sweattesting: the CF Quantum sweat test. *J CystFibros*. 2014;13(5):520-527.
40. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J CysticFibrosis*. 2008; 179-96.
41. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 61: 627-35.
42. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther*. 1995; 6: 445-55.
43. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborn sthrough older adults: CysticFibrosis Foundation consensusreport. *J Pediatr*. 2008; 153: S4-14.
44. Gelfond D, Borowitz D. (2013). Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *ClinicalGastroenterologyandHepatology*.2013; 11(4); 333-342.
45. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr*. 2006; 148: 259-64.
46. Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J RespCritCareMed*. 2003; 168: 918-51.
47. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant Gram negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *CurrOpinPulmMed*. 2003; 9: 509-15.
48. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12(2):1-140.
49. Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *CysticFibrosis*. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 185-98.
50. Qoittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33: 269-76.
51. Voynow J, Scanlin T. Cysticfibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI; eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. China: McGrawHill-Medical, 2008; 118-123.
52. Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *RespirCare*. 2007; 52: 1176-93.
53. Wallis C. Mucolytic therapy in cystic fibrosis. *J R SocMed*. 2001; 94: 17-24.
54. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2007; 8: 24-9.
55. Minasian CC, Wallis C, Bush A. Mannitol as a mucolytic in cystic fibrosis. *J R SocMed*. 2007; 100: 53-6.
56. Auerbach HS, Willaims M, Kirkpatrick JA, et al. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet*. 1985; 2: 686-88.
57. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-dayprednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2000; 342: 851-59.
58. Kennedy MJ. Inflammation and cystic fibrosis pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 593-603.
59. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr InfectDis J*. 2007; 26: 75.
60. Brand PLP. Bronchodilators in cystic fibrosis. *J R SocMed*. 2000; 93: 37-9.
61. Fauroux B. Non invasive ventilation in cysticfibrosis. *EurRespirMon*. 2006; 35: 127-38.
62. Bennet LE, Keck BM, Daily OP, et al. World wide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT international Registry for Thoracic Organ Transplantation. *ClinTranspl* 2000; 1: 31-44.

63. Minai OA, Budev MM. Referral for lung transplantation: a moving target. *Chest*. 2005; 127: 705-7.
64. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1997; 337: 963-69.
65. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clinica Chimica Acta*. 2005; 353: 13-29.
66. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and bench marking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 161-6.
67. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, et al. Use of pancreatic enzyme supplements with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 2001, 127:681-684.
68. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clinica Chimica Acta* 2005; 353: 13-29.
69. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 531-46
70. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65: S53-S61.
71. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 574-81.
72. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR, et al. Use of pancreatic enzyme supplements with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 2001, 127:681-684.
73. Baker RD, Borowitz D, Stallings VA: Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 35:246-259.
74. Sokol RJ, Durie PR, and the CF Foundation Hepatobiliary disease consensus group. Recommendations for the management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999, 28:S1-S13.
75. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian group for the study of ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis. *Hepatology* 1996, 23: 1484-1490.
76. Lindblad A, Glaumann H, Strandvick B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998, 27: 166-174.
77. Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, et al. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastro Nutr* 1998, 26: 49-55
78. Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002, 36: 525-531.
79. Colombo C, Crosnani A, Assaisso M, et al. Ursodeoxycholic therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. *Hepatology* 1992, 16: 924-930.
80. Edmondson C, Davies JC. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: Latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. ChronicDis*. 2016, 7, 170-183.
81. Guimbellot, J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatric Pulmonol*. 2017, 52, S4-S14.
82. Sueblinvong V, Surat BT, Weiss DJ. Novel Therapies for the Treatment of Cystic Fibrosis: New Developments in Gene and Stem Cell Therapy. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 361-79.
83. Zeitlin PL. Emerging drug treatments for cystic fibrosis. *Expert Opin. Emerging Drugs*. 2007; 12: 329-36.
84. Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med*. 2006; 19: 100-9.
85. Zeitlin PL. Emerging drug treatments for cystic fibrosis. *Expert Opin. Emerging Drugs* 2007; 12: 329-36.
86. Daviskas E, Anderson SD : Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med*. 2006; 19: 100-9.

87. Flume PA, Aitken ML, Bilton D, Agent P, Charlton B, Forster E, Fox HG, Hebestreit H, Kolbe J, Zuckerman JB, Button BM. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff)*. 2015 Mar;11(1):39-48.
88. Çocuk solunum yolları ve kistik fibrozis derneği (2020). Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. (11/09/2020 tarihinde <http://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/01/He-kim-KF-kitapcik-son-basilan.pdf> adresinden ulaşılmıştır).