

KİSTİK FİBROZ

Oturum Başkanları

Kistik fibroz

Hüsnü ÖZEK-Haluk ÇOKUĞRAŞ

Nermin GÜLER

KİSTİK FİBROZ

Nermin GÜLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Kistik fibroz (KF), çocuklarda ve erişkinlerde görülen multisistem tutulum gösteren genetik bir hastalıktır. Epitelial yüzeylerdeki fonksiyon bozukluğu çeşitli organlarda ortaya çıkan patolojik bulgulara ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Karakteristik olarak solunum yollarında enfeksiyon ve inflamasyon, sindirim bozukluğu ve bunların neden olduğu klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır.

Kistik fibroz, beyaz ırkta yaklaşık 3500 canlı doğumda bir görülür. Genetik geçişi otozomal resesiftir. Yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan tek bir lokusta meydana gelen 1000'den fazla mutasyonun bu hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Kistik fibroz geni, kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) adlı proteinin sentezini kodlamaktadır. CFTR epitelial hücrelerde eksprese olmakta ve iyon transportunu regüle etmektedir. CFTR'deki en sık mutasyon F508 noktasındadır. Klor iyonunun cAMP ile stimüle olan kondüktansı CFTR geninin fonksiyonudur ve CFTR de mutasyonu olan epitelial hücrelerde bu fonksiyon bozuktur.

Solunum yolu epitelinde bu patoloji tuzun ve buna bağlı olarak suyun sekrete edilememesine neden olur ve bunun sonucu olarak sekresyonlar yeterli derecede hidrate edilemez. Normalden daha az su içeren sekresyonlar koyu kıvamlı ve yapışkan hale gelerek solunum yollarını tıkırlar. Benzer olaylar pankreas ve safra kanallarında da meydana gelir, bu sekresyonlar da kururlar ve bulundukları kanalları tıkırlar. Ter bezlerinde ise, tuzun reabsorbe edilmesi bozulmuştur, bu yoldan çok tuz kaybı olmaktadır.

Halen aydınlatılmamış olan bir bulgu da solunum yollarının Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa ile kolonize olmasıdır. Sağlıklı kişilerde bu kolonizasyon çok nadir olup kistik fibrozlularda epitel hücreleri ve sekresyonların bu bakterilerin yapışmasına müsait olduğu düşünülmektedir.

PATOLOJİ

Akciğerdeki en erken patolojik lezyon bronşiyolittir (mukus tıkaçları ve küçük havayollarındaki inflamatuvar cevap), zamanla mukus birikimi ve inflamasyon daha büyük havayollarına ilerler ve bronşit tablosu ortaya çıkar. Mikroorganizmalar endobronşiyal alandadır ve invazif bakteriyel enfeksiyon genellikle olmaz. Hastalık ilerledikçe bronşektatik kistler, amfizematöz büller gelişir, üst loblar daha sık tutulurlar. Bu içi hava dolu kısımla delinerek pnömotoraks gelişebilir.

Paranasal sinüsler her zaman sekresyon ile doludur, mukozal hipertrofi vardır. Polipoid lezyonlar ve mukopiyoseller görülebilir. Pankreas, genellikle küçüktür, asiniler ve kanallar genellikle şişkindir ve eozinofilik materyel ile doludur. zamanla hastaların %90'ında asiniler tahrip olur ve yerine fibröz ve yağ dokusu kalır.

Fokal bilier siroz intrahepatik safra kanallarının tıkanmasına bağlı olarak vakaların yaklaşık %25'inde görülür. Ayrıca hastaların %30'unda karaciğerde yağ infiltrasyonu saptanır.

Uterus serviksi mukus ile dolu olur ve endoservisit görülür, Erkeklerin %95'inden fazlasında epididim, vas deferens ve seminal vesiküller tıkalı veya atreziktir.

TANI

Kistik fibrozun ortaya çıkış tabloları çok değişken olduğu için hekimler hastalıktan birçok durumda şüphelenmelidir. Kistik fibroz aile hikayesi olan hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Semptomlar ortaya çıkma yaşına göre sınıflandırılabilir. En sık görülen akciğer semptomları kronik veya yoğun öksürük, kronik hisilti, Staphylococcus aureus ya da gram negatif bakteriler (özellikle Pseudomonas aeruginosa'nın mukoid formu) ile oluşan pnömonidir. Kistik fibrozun süt çocuklarında ortaya çıkan gastrointestinal semptomları, mekonyum ileusu veya mekonyum tıkaçı, büyüme geriliği, fazla hacimli yağlı ve kötü kokulu dışkı, rektal prolapsus veya uzamış sarılık olabilir. Kistik fibrozü düşündüren diğer bulgular, öpmeyle tuzlu tat alınması, kronik sinüzit veya kötü beslenme sonucu gecikmiş ergenliktir.

KF'da bazı solunumsal ve gastrointestinal fiziksel bulgular saptanır. Solunum yolu bulguları sık öksürük, özellikle mukopürülan balgam, raller, hisilti, ön-arka göğüs çapının artması, nazal polipozis ve çomak parmak. Gastrointestinal bulgular ise hepatosplenomegali, sarılık, kitle haline gelmiş dışkı, rektal prolapsus, büyüme geriliği ve hipoproteinemik ödemdir. Kistik fibroz'un laboratuvar olarak değerlendirilmesinde elde edilen bulgular hem atipik vakalarda tanının desteklenmesi hem de organ fonksiyonlarının başlangıç değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa gibi patojenik mikroorganizmaların değerlendirilmesi için balgam veya boğaz sürüntü kültürleri yapılmalıdır. Akciğer grafisi bronşektazinin erken bulgularını saptamak için çekilmelidir. Kronik öksürük durumunda veya hisiltılı hatalarda akciğer fonksiyon testleri havayolu tıkanıklığının olup olmadığını ve tıkanıklığın bronkodilatörlere cevap vermediğini tespit etmede yardımcıdır. Beslenmenin laboratuvar olarak değerlendirilmesi, pankreas ve karaciğer fonksiyonlarının incelenmesi kistik fibroz tanısı konulması için önemli bilgiler verir.

Tanı, hastanın kistik fibroz ile ilişkili öyküsü, fiziksel ve laboratuvar bulguları, kantitatif pilokarpin iyontoforez yöntemi ile yapılan ter testi ile ter konsantrasyonunun artmasının gösterilmesiyle konur. Teknik olarak çaba gerektiren bu test, sadece kistik fibroz merkezlerinde yapılmalıdır. Yeterli miktarda ter içinde kloriün kantitatif ölçümü yapılır. Ter testinde klor konsantrasyonu 60 mEq/L'den fazlaysa pozitif kabul edilir; 40-60 mEq/L arasındaki değerler sınırdadır. Öykü, fizik muayene ve/veya laboratuvar bulguları ile beraber en az iki pozitif ter testi sonucu tanının doğrulanması için gereklidir. Bazı faktörler test yorumlanmasını etkileyebilir. Ter klor seviyesi yaşla artar. Malnutrisyon, adrenal yetmezlik, heriditer nefrojenik diabetes insipidus, ektodermal displazi, hipogamaglobulinemi ve fukozidozis gibi KF'dan başka durumlar da ter klor konsantrasyonunun

artmasına neden olabilir.

Genetik analiz KF tanısı konulmasında önemlidir. KF mutasyonlu iki allelin tespit edilmesi tanı doğrulanması için gereklidir. Avrupa'da çok sık görülen 32 allelin taranmasının KF tanısı doğrulanması için %90'dan fazla duyarlılığı vardır. Ancak ülkemizde farklı bir genetik yapı olduğu için bu oranlar çok daha düşüktür. Böylece negatif genetik analiz atipik hastalarda KF tanısını dışlamaz.

Tripsinojenin serum immunoreaktif ölçümü yenidoğanlarda KF için tarama testi olarak bazı merkezlerde kullanılmaktadır. Tripsinojen serum seviyesi pankreatik kanal obstruksiyonu ve pankreatik inflamasyon nedeniyle KF'da sıklıkla anormal seviyede yüksektir. Bununla birlikte bu test hatalı pozitif veya negatif sonuç verebilir; tüm pozitif hastalarda ter testi ve genetik analiz yapılmalıdır. KF konsensus komite tavsiyesine göre KF tanısı bir veya daha fazla karakteristik fenotipik bulgular veya kardeşinde KF hikayesinin olmasına ilave olarak KFTR anormalliğini gösteren laboratuvar bulgusu (ter klor konsantrasyonu artması veya iki KF mutasyonun saptanması veya burun epitelinde iyon transportunda anormallik gösterilmesi) temelinde yapılmaktadır.

KİSTİK FİBROZDA TEDAVİ

KF'da prognozu kronik solunum yolu infeksiyonu ve inflamasyonu belirler. Ortalama yaşam süresi 30-35 yaş civarındadır. Kültürlerinde üreme olmayan KF hastasında beklenen yaşam süresi 39 yaş iken, kronik P.aeruginosa infeksiyonunda bu süre 28 yaşa düşmekte, B. cepacia infeksiyonunda ise 16 yaşa inmektedir. Bu yüzden KF hastasında antibiyoterapi ana tedavi yöntemlerinden birisidir. Tedavide amaç her tip solunum yolu infeksiyonunu önlemek, eradike etmek veya kontrol altına almaktır. KF hastalarında kolonizasyon sırasıyla S. aureus, H. influenza ve P. aeruginosa ile olmaktadır. Son yıllarda Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, atipik mikobakteri (NTM), Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans ve Aspergillus fumigatus ile kolonizasyon da önem kazanmıştır. Bu mikroorganizmalarla kolonizasyonu önlemek ve kronik infeksiyonu geciktirmek için ikili antibiyotik kullanımlarını içeren tedavi protokolleri geliştirilmiştir. Başta tobramisin olmak üzere çeşitli antibiotiklerin inhalasyon yolu ile verilmesi ile psödomonas kolonizasyonu azaltılmaya çalışılmaktadır. KF'da antibiyoterapinin dışında inflamasyona yönelik anti-inflamatuar tedaviler gündemdedir. Bu amaçla sistemik kortikosteroidler denenmiş, ancak yan etkisi fazla görüldüğü için rutinde uygulanmamaktadır. İn hale kortikosteroidlerle ilgili yeterli çalışma yoktur, astımı olmayan CF'lu hastalarda yararlı olup olmayacağı bilinmemektedir. İbuprofen ile 13 yaşından küçük çocuklarda yapılan bir çalışmada solunum fonksiyon testlerinde iyileşme saptanmıştır, ancak yan etkileri açısından yakın takip edilmesi, kan düzeylerinin izlenmesi gerekebilir. LTB4-reseptör antagonisti, rekombinant IFN-gamma, proteaz inhibitörleri ile çalışmalar halen sürmektedir. Makrolid antibiyotiklerin kronik P. aeruginosa infeksiyonu olan hastalarda akut alevlenmeleri azalttığı ve solunum fonksiyonlarında hafif düzelme sağladığını gösteren çalışmalar vardır.

KF'da göğüs fizyoterapisi, egzersiz ve birlikte kullanılan mukolitikler akciğer fonksiyonları açısından çok önemlidir. Mukolitik ajanlardan rekombinant DNAase (Rh DNAase;dornase alfa, Pulmozyme(r)) etkinliği çalışmalarda gösterilmiştir. N-acetylcystein ve hipertonic salin'in etkin olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur.

KAYNAKLAR

1. Voynow JA, Scalin TE: Cystic Fibrosis. In: Panitch HB, ed. Pediatric Pulmonology Elsevier Mosby, 2005;116-30.
2. Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7.th Edition, Saundeers-Elsevier Philadelphia, 2006; 866-902.
3. Hoiby N, Frederiksen B, Presler T. Eradication of eraly Pseudomonas aeruginosa infection. J Cystic Fibrosis 2005;4:49-54.
4. Döring G, Hoiby N for the consensus study group. Consensus report. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis 2004;3:67-91.
5. Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. Eur Respir J 2004;24:834-8.
6. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group, 2nd ed., September 2002