

## Adolesan ve Erişkin Dönemde Kistik Fibroz

Elif Karakoç, Refika Ersu, Bülent Karadağ, Tülay Erdoğan, Fazilet Karakoç, Elif Dağlı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, İstanbul

### ÖZET

Gelişmiş ülkelerde yeni tedavilerin kullanımıyla kistik fibrozlu (KF) hastaların ortalama yaşam süresi 30 yıla kadar uzamıştır. Ülkemizde ise KF'nin sıklığına ilişkin bir bilgi mevcut değildir ve çok az sayıda erişkin hasta vardır. Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda izlenen 15 adolesan ve erişkin KF'li (5 kız, 10 erkek) hastanın klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları sunulmaktadır. Hastalara KF tanısı klinik semptomlar ve pozitif ter testi ile konulmuştur (ter klor konsantrasyonu  $>60\text{mEq/L}$ ). Hastalarımızın şu andaki ortalama yaşı  $18.9 \pm 4.8$  (15-28) yıl olup  $4.6 \pm 3.0$  (1-12) yıldır kliniğimizde izlenmektedirler. Hastaların semptomlarının başlama yaşı  $2.3 \pm 3.7$  (0-13) yıl olmasına karşın tanı konulma yaşları  $11.3 \pm 7.1$  (0.2-27) yıl olarak saptandı. Başvuru semptomları; öksürük (%93), hırıltı (%14.3) ve balgamdı (%66.7). Hastalarımızın %20'sinde akraba evliliği ve %33.3'ünde kardeş ölüm öyküsü vardı. Solunum fonksiyon testlerinde,  $\text{FEV}_1$   $57.7 \pm 27$  (% beklenen değer) ve FVC  $64.1 \pm 28.3$ 'ü; %26 hasta ağır ( $\text{FEV}_1 < \%40$  beklenen), %33 hasta orta ( $\text{FEV}_1 \%41\text{-}\%69$  beklenen) ve %41 hasta hafif ( $\text{FEV}_1 > \%70$  beklenen) gruba giriyordu. Balgam kültürlerinde %26.7 normal flora, %13.3 (n=2) *S. aureus*, %60 (n=9) *P. aeruginosa* üremesi saptandı. %20 hastada (n=3) karaciğer fonksiyon testlerinde persistan yükseklik mevcuttu. Hastalarımızın %53.3'ü (n=8) balgam yoğunluğunu azaltmak amacıyla nebülize DNAaz (Pulmozyme®), %60'ı (n=9) *Pseudomonas* kolonizasyonu nedeniyle nebülize tobramisin kullanmaktaydı. Pankreatik yetmezliği olan %80 (n=12) hasta Kreon® ile pankreatik enzim replasmanı alıyordu. Hastalardan biri izlem süresinde kaybedildi. Sonuç olarak, hastalarımıza semptomlarının başlama yaşı oldukça küçük olmasına karşın, ortalama 8 yıl sonra tanı konulabilmektedir. Erken dönemde tanı ve tedavi, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır. Bu nedenle hem erişkin hem de çocuk hekimlerinin KF ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artması bu hastalara daha erken dönemde tanı konulmasını ve tedavi uygulanmasını sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: Kistik fibroz, erişkin, adolesan, tedavi

Toraks Dergisi, 2004;5(3):154-9

### ABSTRACT

#### Cystic Fibrosis in Adolescents and Adults

Life expectancy of cystic fibrosis (CF) patients increased up to 30 years in developed countries with the new treatment modalities. There are no clear data about the incidence of CF in Turkey and there are few adult CF patients. In this study; clinical characteristics and treatment modalities of 15 adolescent and adult CF patients who had been followed at Marmara University, Division of Pediatric Pulmonology are reported. CF was diagnosed with a positive sweat test (sweat Chloride  $\geq 60 \text{ mEq/L}$ ) in the presence of clinical symptoms. Mean age of our patients is now  $18.9 \pm 4.8$  (15-28) years and these patients had been followed in our clinic for a mean duration

Yazışma Adresi: Dr. Refika Ersu  
Selçuklar Sok. Elvan Apt. 26/12  
Akatlar, İstanbul  
Tel (iş) : (0216) 326 65 51  
Tel (ev) : (0212) 352 37 00  
Tel (cep) : (0532) 615 99 39  
Faks : (0216) 325 72 17  
E-posta : rersu@yahoo.com

of  $4.6 \pm 3.0$  (1-12) years. Although the symptoms started at the age of  $2.3 \pm 3.7$  (0-13) years, mean age of diagnosis was  $11.3 \pm 7.1$  (0.2-27) years. Presenting symptoms were cough (93%), wheezing (14.3%) and sputum (66.7%). There was consanguinity in 20% and history of sibling deaths in 33.3% of our patients. Pulmonary function tests revealed mean FEV<sub>1</sub> of  $57.7 \pm 27\%$  predicted, and mean FVC of  $64.1 \pm 28.3$ . Based on pulmonary function tests, patients were classified as severe (26% had FEV<sub>1</sub> <40%), moderate (33% had FEV<sub>1</sub> of 41%-69%), and mild (41% had FEV<sub>1</sub> >70%). Sputum cultures were positive for *S. aureus* in 13.3% (n=2) and for *P. aeruginosa* in 60% (n=9) of patients. Liver enzyme levels were persistently elevated in 20% (n=5). Nebulized DNase (Pulmozyme™) was used to reduce the sputum viscosity in 53.3% (n=8) and nebulized tobramycin was used for patients who were colonized with *P. aeruginosa* (60% (n=9)). Pancreatic insufficiency was present in 80% (n=12) of patients who used Kreon for pancreatic enzyme replacement. One patient died during follow up, all other patients are still followed. In conclusion, although these patients had symptoms starting at the early ages, CF was diagnosed 8 years after the symptoms started. Since the early diagnosis and treatment reduces mortality and morbidity of CF, pediatricians and adult physicians in our country should be educated in diagnosing and treating this disease.

**Keywords:** cystic fibrosis, adult, adolescent, treatment

*Toraks Dergisi*, 2004;5(3):154-9

**Geliş tarihi:** 13.01.2004, **Kabul tarihi:** 20.04.2004

## GİRİŞ

Kistik fibroz (KF), beyaz ırkın en sık rastlanan ölümcül hastalığıdır; KF transmembran ileti regülasyonu (KFTR) genindeki mutasyon sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtım gösterir. KF'ye yol açan 1000'den fazla tanımlanmış mutasyon mevcuttur. Hastalığın sıklığı beyaz ırkta 1/2500-1/3500, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/1700 civarındadır [1]. KF'nin ülkemizdeki sıklığı ise bilinmemektedir. Hastaların ortalama yaşam süresi 1940-1950'li yıllarda yaklaşık 5 yıl iken, yeni tedavi yöntemlerinin kullanılmasıyla yaşam süresi 31 yaşa kadar uzamıştır [2]. Bu çalışmada, ergen ve erişkin yaşa ulaşmış olan ve kliniğimizde izlenen 15 kistik fibrozisli hastanın tanı, takip ve tedavi yaklaşımlarını sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

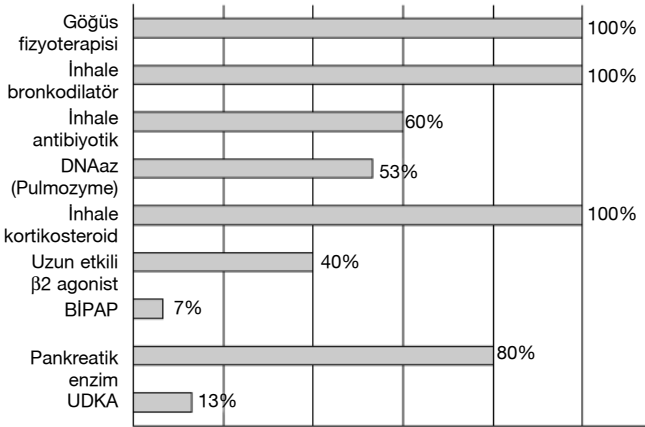
## GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları'nda izlenen 15 yaşından büyük 15 KF'li hastanın klinik bulguları ve almakta oldukları tedaviler dosyalarından geriye dönük olarak derlenmiştir. KF tanısı, klinik bulguların varlığı ve ter testi pozitifliği (Cl > 60mEq/L) ile konulmuştur.

## BULGULAR

Kliniğimizde izlenmekte olan toplam 110 kistik fibrozisli hastanın 15'i 15 yaşın üzerinde olup (%13), bunların 5'i (%33.3) kız, 10'u (%66.7) erkekti. Hastalarımızın ortalama yaşı  $18.9 \pm 4.8$  (15-28) yıl, kliniğimizdeki ortalama izlem süresi ise  $4.6 \pm 3.0$  (1-12) yıldır. Hastaların semptomlarının başlama yaşı  $2.3 \pm 3.7$  (0-13) yıl, tanı konulma yaşları ise

$11.3 \pm 7.1$  (0.2-27) yıl olarak saptandı. Hastalar öksürük %93 (n=14), hırıltı %14.3 (n=2), balgam %66.7 (n=10), yağlı dışkılama ve kilo almada zorluk %26.6 (n=4) semptomlarıyla başvurdu. Hastaların vücut kitle indeksi başvuru anında  $17.02 \pm 3.96$  (12.98-20.90), son muayenede  $17.84 \pm 4.43$  (13.08-21.95) saptandı, ancak uygun diyet konsültasyonuna karşın anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.23). Hastalarımızın %20'sinde akraba evliliği ve %33.3'ünde kardeş ölüm öyküsü vardı. Tüm hastaların çekilen akciğer grafilerinde bronkovasküler gölgelerde artış ve peribronşiyal kalınlaşma saptandı. Hastaların %40'ına (n=6) bilgisayarlı akciğer tomografisi çekildi ve bilateral peribronşiyal kalınlaşma ve bronşektazi görüldü. Hastaların solunum fonksiyon testlerinde FEV<sub>1</sub>  $57.7 \pm 27\%$  (beklenen değer) ve FVC  $64.1 \pm 28.3$  (% beklenen değer) olarak saptandı. Solunum fonksiyonlarına göre hastaların %26'sında ağır (FEV<sub>1</sub> <40 beklenen), %33'ünde orta (FEV<sub>1</sub> %41-%69 beklenen) ve %41'inde hafif (FEV<sub>1</sub> >70% beklenen) akciğer hastalığı mevcuttu. Hastalarımızın balgam kültürlerinin %26.7'sinde normal flora, %13.3'ünde (n=2) *Staphylococcus aureus*, %60'ında (n=9) *Pseudomonas aeruginosa* üremesi mevcut idi. Hastaların %20'sinde (n=3) karaciğer fonksiyon testlerinde persistan yükseklik vardı ve %13'ü (n=2) bu nedenle ursodeoksikolik asit kullanmakta idi. Hastaların %20'sinde (n=3) karaciğer ultrasonografisinde hepatomegali saptandı. Şekil 1'de hastalarımızın solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme yönelik olarak almakta oldukları tedaviler görülmektedir. Tüm hastalarımıza postural drenaj ve fizyoterapi uygulanmaktaydı ve buna ek olarak 4 hasta flutter valve yöntemini, 1 hasta ise pozitif eks-



Şekil 1. Kistik fibrozlu adolesan ve erişkin hastaların kullandıkları tedaviler.

piratuar basınç (PEP) maskesi kullanmaktaydı. Bütün hastalar göğüs fizyoterapisi öncesinde mukosiliyer aktiviteyi artırmak amacıyla kısa etkili inhale  $\beta_2$  agonist almaktaydı. Hastalarımızın %40'ında ise (n=6) sık  $\beta_2$  agonist ihtiyacı nedeniyle uzun etkili  $\beta_2$  agonist tedavisi başlanmıştı. Hastaların %53.3'ü (n=8) balgam yoğunluğunu azaltmak amacıyla nebülize DNAaz (Pulmozyme®) alıyordu. *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu olan 9 hasta da (%60) profilaktik olarak nebülize antibiyotik (tobramisin) kullanmaktaydı. Hastalarımızdan biri kronik solunum yetmezliği nedeniyle 5 ay nazal maske ile invaziv olmayan ventilasyon BiPAP® (Bilevel Inspiratory Positive Airway Pressure) kullandı, ancak bu hasta solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Pankreatik yetmezliği saptanan hastalar (%80) Kreon® ile pankreatik enzim replasmanı (ortalama 1697 ünite/kg/gün) kullanmaktaydı. Bu hastalardan sadece biri izlem süresinde kaybedilmiştir, diğerleri halen izlenmektedir.

## TARTIŞMA

KF'li hastalarda akciğer, pankreas, barsaklar ve hepatobilier sistem gibi değişik organ sistemlerini ilgilendiren semptomlar mevcuttur. Bu organ tutulumlarındaki ortak özellik, su ve elektrolit transportundaki değişiklikler sonucu sekresyonların dehidrate olmasıdır. KF tanısı bir veya daha fazla fenotipik özellik bulunması (pulmoner veya gastrointestinal) ile birlikte KFTR disfonksiyonu bulguları (terde klor düzeyi > 60mEq/L, nazal potansiyel farkı veya KFTR mutasyonu) olması ile konulur [3-8]. KF'li hastaların %45'i akciğer semptomlarıyla hekime başvurur [9]. Pulmoner infeksiyon, bronşektazi, ateletazi, tedaviye dirençli astım ve öksürük başvuru en sık rastlanan klinik tablolardır. Bizim hastalarımızın da %93'ü öksürük, hırıltı, hışıltı gibi solunum semptomlarıyla başvurdu. Benzer şekilde Göçmen ve

arkadaşları ile Kaya ve arkadaşlarının çalışmaları da sırasıyla hastaların %87'si ve %57'si tekrarlayan akciğer infeksiyonlarını içeren solunum sistemi semptomlarıyla başvurmuştur [10,11].

KF'li hastalarda havayolu sekresyonlarındaki değişiklikler çeşitli mikroorganizmaların bu hastalardaki infeksiyonunu kolaylaştırır. Ayrıca bu hastalarda gelişen inflamatuvar yanıt infeksiyonla birlikte havayolu sekresyonundaki değişiklikleri daha da olumsuz etkiler. Sonuç olarak KF'li hastalarda infeksiyon, koyu sekresyon ve inflamasyon; ilerleyici havayolu harabiyetine, bronşektazi ve solunum yetersizliğiyle hastaların kaybedilmesine neden olur [12-13]. Solunum sistemi tedavisinde ana prensipler; a) infeksiyonların uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavisini, b) havayolu klirensinin artırılmasını, c) havayolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacıyla konağın inflamatuvar yanıtının anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavisini içermektedir [14]. KF'li hastalarda havayollarında en sık rastlanan mikroorganizmalar; %60.9 *P. aeruginosa*, %40.7 *S. aureus*, %15.4 *H. influenza* ve %5.1 ile *S. maltophilia*'dır [12,13,15]. Bizim hastalarımızın da %60'ında *P. aeruginosa*, %13.3'ünde *S. aureus* üremesi saptanmıştır. Geniş spektrumlu antipseudomonal antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması KF'li hastalarda yaşam süresinin artmasında en önemli faktörlerden biri olmuştur [16]. Antibiyotik tedavisi oral ya da intavenöz olmak üzere çeşitli şekillerde uygulanabilir. *Pseudomonas* kolonizasyonu olan hastalarda profilaktik amaçla inhale antibiyotiklerin kullanımının hastalarda solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır [17-18]. Bizim kliniğimizde, *pseudomonas* kolonizasyonu olan hastalar profilaktik olarak nebülize tobramisin kullanmaktadır.

KF'li hastalarda solunum sistemi tedavisinin önemli bir komponenti koyu, miktarı ve yapışkanlığı artmış sekresyonların hastaların havayollarından temizlenmesidir. Bu amaçla çeşitli fizyoterapi metodları ve mukolitik ajanlar kullanılmaktadır. KF'li hastalarda, postural drenaj, perküsyon/vibrasyon teknikleri, nefes egzersizleri, öksürme gibi geleneksel fizyoterapi teknikleri ya da daha yeni olan flutter valve, pozitif ekspiratuar basınç (PEP) maskesi ve yüksek frekanslı göğüs kompresyonu sıklıkla kullanılan fizyoterapi yöntemleridir. Bu değişik yöntemlerin birbirine üstünlüğüne ilişkin net veriler olmamakla birlikte, özellikle yeni teknikler hastanın tek başına daha etkin bir şekilde fizyoterapisini yapabilmesine olanak verir [19-21]. Bizim hastalarımız geleneksel ve yeni fizyoterapi tekniklerini birlikte veya dönüşümlü kullanmaktadırlar. Fizyoterapi seansları öncesinde inhale bronkodilatör ile mukosiliyer klirensi ve fizyoterapinin etkinliğini artırmak mümkündür. KF'li hastalarda  $\beta$  agonist

kullanımı klinik yanıt ve solunum fonksiyon testi yanıtına göre düzenlenmelidir. Çalışmamızdaki hastaların hepsi fizyoterapi öncesi mukosiliyer aktiviteyi artırmak için  $\beta$  agonist kullanmaktadır. Hastaların %40'ında ise sık  $\beta$  agonist ihtiyacı ve kronik solunum sistemi semptomları nedeniyle uzun etkili  $\beta$  agonist kullanılmaktadır. Yeni bir ajan olan ve 1993'te kullanım alanına giren insan rekombine DNAaz'ın (Pulmozyme,); KF'li hastalarda balgam vizkozitesini dramatik olarak azalttığını, FVC ve FEV<sub>1</sub>'i iyileştirdiğini, solunum yolu infeksiyonları nedeni ile parenteral antibiyotik kullanımı ve hastane yatışlarını azalttığını, dispne, halsizlik gibi semptomları iyileştirdiğini gösteren çalışmalar vardır [22-23]. Sonuç olarak günümüzde DNAaz; 5 yaşından büyük, pürülan balgam çıkaran, 12 ayda 1'den fazla intravenöz antibiyotik almayı gerektiren akut alevlenmeleri olan ve FVC'si beklenen değerin %80'inden düşük olan hastalar için öncelikle önerilmektedir. DNAaz günde 2.5 mg ve tek doz olarak, nebulizasyon yolu ile uygulanmaktadır. Bizim hastalarımızın %53.3'ü balgam yoğunluğunu azaltmak için DNAaz kullanmaktadır.

Oral steroidler, alerjik bronkopulmoner aspergilloz ve astımı olan kistik fibrozisli hastalarda kullanılmaktadır. Oral steroidlerin kullanımının kistik fibrozisli hastaların solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği, hastane yatışı gerektiren atak sayısını azalttığı, ancak eşzamanlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz, katarakt gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir [24-25]. KF'li hastalarda inhale steroid kullanımıyla ilgili yapılan bir meta-analizde bu tedavinin yararına ilişkin kesin bir veri elde edilememiştir [26]. Bununla birlikte KF'li hastalarda balgam nötrofil, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin yüksek olduğu ve inhale steroid tedavisinin TNF- $\alpha$  düzeylerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır [27-30]. Kistik fibroziste inhale steroidlerin tedavide rutin olarak kullanımı yer almamakla birlikte pek çok ülkede bu tedavi uygulanmaktadır. Avrupa verilerine göre Fransa'da hastaların %10'u, Almanya'da %12'si, İngiltere'de ise %36'sı yaş ve hastalığın ağırlığı ile ilişkisiz olarak düzenli inhale steroid kullanmaktadır [31]. İngiltere'de 1998 yılında çocuk hastanelerinde yapılan bir araştırmada kistik fibroziste çocukların ortalama %40'ına (%10-93) rutin inhale steroid kullanımı önerildiği görülmüştür [32]. Bizim hastalarımızda da persistan öksürük, hışıltı gibi solunum sistemi semptomlarının varlığı, solunum fonksiyon testlerinde bronkodilatör yanıt olması nedeniyle klinik ve laboratuvar olarak astım komponenti var olduğu kabul edilerek inhale steroid başlanmıştır.

KF, birçok organ sistemini ilgilendiren bir hastalık olmasına rağmen solunum sistemi tutulumu morbidite ve mortalitenin %90'ından sorumludur [33]. Özellikle ileri yaşlarda-

ki hastalarda solunum yetmezliği, pnömotoraks, hemoptizi en sık rastlanılan komplikasyonlardır. Kronik solunum yetmezliği gelişen hastalarda amaç, hipoksiyi engellemek ve ventilasyonu sağlamaktır. Bu amaçla son yıllarda invaziv olmayan ventilasyon yaygın olarak kullanılmaktadır [34]. Çalışmamızdaki bir hasta son dönem solunum yetmezliği nedeniyle yaklaşık 5 ay süreyle evde maskeyle invaziv olmayan ventilasyon (BiPAP, Respironics, Inc., ABD) almıştır. Akciğer transplantasyonu ise son dönem akciğer hastalığında palyatif bir tedavi yöntemidir. Transplantasyonu takiben bir, iki, beş yıllık yaşam oranı sırası ile %70, %62 ve %48 olarak bulunmuştur [25]. Hastalarda mortaliteyi artıran en önemli neden, erken dönemde infeksiyöz iken geç dönemde kronik rejeksiyon ve bronşiolitis obliterans'tır. Bugüne kadar Türkiye'de KF'li hastalarda akciğer transplantasyonu ancak çok az sayıda merkezde ve az sayıda hastaya uygulanmıştır. Ülkemizde de hastaların yaşam süresinin uzamasıyla birlikte akciğer transplantasyonu ihtiyacı olan hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu nedenle konu ile ilgili deneyimli merkezlerin sayısının artması faydalı olacaktır.

KF'li hastaların %85'inde ekzokrin pankreas fonksiyonları yetersizdir ve bu durumun mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir [35]. Bu hastalarda normal sindirimi sağlamak için pankreatik enzim replasmanı kullanılmaktadır. Enzim ihtiyacı hastadan hastaya değişmekle birlikte başlangıç dozu olarak 500-1000 lipaz-ünite/kg/öğün önerilmektedir. Bu doz beslenme alışkanlıkları ve gaita sayısına göre değiştirilebilir [36]. Enzim miktarı yeterli olmadığında, yağlı ve bol miktarda dışkılama sürer. Enzim miktarı fazla ise nadiren ishal ya da kabızlık ortaya çıkar. Yüksek dozlarda enzim kullanılması kistik fibrozisli hastalarda kolonda lümenin daralmasına yol açarak obstrüksiyonlar meydana getirebilir. Bu durum "fibrosing colonopathy" olarak adlandırılır [37]. Bizim hastalarımızın %80'i pankreatik yetmezlik nedeniyle pankreatik enzim replasmanı (ortalama dozu 1697 ünite lipaz/kg/gün) almakta idi. Hastalarımızın hiçbiri "fibrosing colonopathy" için riskli olduğu düşünülen enzim dozuna ihtiyaç göstermemiştir ve takipte böyle bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır.

KF'li hastalarda karaciğer hastalığının doğal seyri ve epidemiyolojisi henüz yeterince tanımlanmamıştır. Karaciğer hastalığının kesin kriterlerinin olmamasına karşın bir yıldan uzun süren klinik hepatomegali, birbuçuk katın üstünde yüksek karaciğer enzim değerleri, hepatomegali, artmış veya heterojen ekojenite, nodülerite, splenomegali gibi ultrasonografik bulgular olarak sıralanabilir. Tedaviyi yönlendirmede katkısı olmadığı için karaciğer hastalığına ait; yağlanma, fibroz, siroz gibi bulguların varlığının belirlenmesi için biyopsi yapılması konusunda bir konsensus yoktur [38]. Ka-

raciğer hastalığı, hastaların %1-2'sinde mortaliteden sorumludur [39]. Karaciğer hastalığı saptanan hastalarda hidrofilik toksik ursodeoksikolik asit tedavisi kullanılmasının karaciğer enzimlerini ve nutrisyonel durumu olumlu olarak etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [40-42].

Sonuç olarak; hastalarımızın oldukça küçük yaşlarda ve KF için tipik semptomlarla başvurmalarına karşın, ortalama 8 yıl sonra onlara tanı konulabilmiştir. Ülkemizde KF'nin sıklığı bilinmemektedir. Bununla birlikte Avrupa ve Akdeniz'deki komşu ülkelerde sıklığı göz önüne alındığında Türkiye'de yaklaşık 20 000 KF'li hasta olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de çeşitli merkezlerde izlenen hasta sayısı ise 750-1000 civarındadır. Türkiye'deki KF'li hastalarda yapılan genetik çalışmalar çok sayıda farklı sayıda mutasyon bulunduğunu ve genetik açıdan çok heterojen bir topluluk olduğunu düşündürmektedir [43]. Bu nedenle hastalığın semptomlarının ve klinik gidişinin oldukça geniş bir spektrum gösterebileceği unutulmamalıdır. Tipik olmayan mutasyonlara sahip hastalar daha ileri yaşlarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tekrarlayan pankreatitler gibi bulgularla da başvurabilirler. Erken dönemde tanı ve tedavi, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır. Ülkemizdeki hem çocuk hem erişkin hekimlerinin kistik fibrozis ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artması, bu hastalara daha erken dönemde tanı ve tedavi uygulamasını sağlayacaktır.

Ülkemizde erişkin KF'li hasta sayısı giderek artmaktadır. Erişkin yaşa ulaşana kadar çocuk göğüs hastalıkları hekimleri tarafından uzun yıllar izlenen bu hasta grubunun öncelikle hem erişkin hem çocuk göğüs hastalıkları hekimlerinin birlikte yaptığı geçiş klinikleri tarafından bir süre izlenmesi ve takipte hastanın erişkin gruba devredilmesi için uygun altyapının kurulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- 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.
- 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.
- Stem RC. The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1997;336:487-91.
- Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat and tears. Arch Dis Child 1997;76:85-8.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 1998;132:589-95.
- 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;6:447-57.
- Knowles MR, Gatz J, Boucher R. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. J Clin Invest 1983;71:1410-7.
- Knowles MR, Gatz J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. N Engl J Med 1981;305:1489-95.
- Fitzsimmons S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatr 1993;122:1-9.
- 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.
- Kaya A, Derman U, Yaramış A ve ark. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki kistik fibrozisli 23 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:345-51.
- Whittier S, Hopfer RL, Knowles MR et al. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. Clin Microbiol 1993;31:861-64.
- Von Graevenitz A. *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Moraxella* and other non-fermentative gram negative bacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al, eds. Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington DC: ASM Press, 1995.
- Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR eds. Cystic fibrosis New York: Lippincott-Raven 1999:145-73.
- Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry Annual Data Record 1997. Bethesda, Maryland, September 1998.
- Pedersen SS, Jensen T, Hoiby N et al. Management of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in Danish cystic fibrosis patients. Acta Pediatr Scand 1987;76:955-61.
- Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med 1993;328:1740-6.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med 1999;340:23-30.
- Pryor JB, Webber BA. Physiotherapy for cystic fibrosis-Which therapy? Physiotherapy 1992;78:105-8.
- Williams MT. Chest physiotherapy and cystic fibrosis: why is the most effective form of treatment still unclear? Chest 1994;106:1872-82.
- Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest Physical therapy management of patients with cystic fibrosis: meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1075-82.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolised recombinant human DNase on exacerbations on respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med 1994;331:637-42.
- Konstan MW. Therapies aimed at airway inflammation in cystic fibrosis. In: Fiel SB, ed. Clinics in chest medicine: Cystic Fibrosis. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1998, p505-13.
- Konstan MW. Evolving anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. In: Ramsey BW, Hodson ME, eds. New insights into cystic fibrosis. Califon NJ: Gardiner-Caldwell Syner Med, 1995;3:7-11.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease with cystic fibrosis. N Engl J Med 1996;335:179-88.
- Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD001915.
- Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA et al. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet 1985;2:686-8.
- Eigen H, Rosenstein BJ, Fitzsimmons S et al. A multicenter study of alternate prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1995;126:515-23.
- Osika E, Cavaillon J-M, Chadelat K et al. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease. Eur Respir J 1999;14:339-46.
- Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1996;128:271-4.
- Koch C, McKenzie SG, Kaplowitz H et al. International practice patterns by age and severity of lung disease in cystic fibrosis: data from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF). Pediatr Pulmonol 1997;24:147-54.

32. Balfour-Lynn IM, Dezateux C. Corticosteroids and ibuprofen in cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:657.
33. Fitzsimmons SC. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 1995 Annual Report. Bethesda, MD:1996.
34. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ et al. Noninvasive ventilation of cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2002;19:310-13.
35. Couper RTL, Corey M, Moore DJ et al. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. *Pediatr Res* 1992;32:179-82.
36. Rothbaum RJ. Gastrointestinal complications. In: Orenshtein DM, Stern RC, eds. *Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient*. New York: Marcel Dekker Inc: 1998:135-73.
37. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet* 1995;346:1247-51.
38. Consensus Conferences. Consensus document recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 1999;9:1-21.
39. Colombo C, Crosignani A, Melzi ML et al. Hepatobiliary system. In: Yankaskas JR, Knowles MR eds. *Cystic fibrosis in adults*. New York: Lippincott-Raven 1999;309-24.
40. De Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. *Gut* 1991;32:1061-5.
41. Cottig 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.
42. Colombo C, Battezzati PM, Podda M et al. The Italian Group for the study of Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis; a double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996;23:1484-90.
43. Kilinc MO, Ninis VN, Dagli E et al. Highest heterogenicity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2000;113:250-7.