

KİSTİK FİBROZİSTE TANI

ÖNEMLİ NOKTALAR

- KF hastaları tipik, atipik KF ya da KFTR ilişkili hastalık fenotipinde olabilir.
- Ter testi tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir.
- Tipik klinik bulgular gösteren KF'li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur, ancak atipik klinik bulguları olanlarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir.
- Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar genellikle klinik bulgularıyla KF'ten ayırdedilebilir.
- Özellikle ülkemiz şartlarında KF mutasyonu saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez.

KİSTİK FİBROZİS FENOTİPLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Tipik (Klasik) KF

Bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi >60 mmol/L olan hastalar klasik (tipik) KF tanısı alırlar. Bu hastalarda kronik sinopulmoner enfeksiyonlar, karakteristik nutrisyonel ve gastrointestinal anormallikler, tuz kaybı ve erkeklerde obstrüktif azospermi görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KF Transmembran Regulator (KFTR) geninde KF'e yol açan mutasyon saptanabilir. Bu hastalarda pankreatik yetmezlik görülebilir veya pankreas fonksiyonu normal olabilir. Hızlı kötüleşme gösteren ağır hastalık görülebileceği gibi hastalık daha hafif bir seyir de izleyebilir [1].

Atipik (Non-klasik) KF

Bu hastalarda da en azından bir KF fenotipik özelliği görülür ancak ter testi normal veya sınırdadır (<40 mmol/L veya $40-60$ mmol/L). Bu hastalara tanı konabilmesi için her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçümü ile KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması gerekir. Çoğu hastada pankreas fonksiyonu yeterlidir ve akciğer hastalığı daha hafiftir.

KFTR ile ilişkili Hastalıklar

KF tanısı konmayan ancak KFTR mutasyonu taşıma insidansı yüksek olan hastalıklardır. Bu hastalıklar şöyledir:

- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
- Akut veya tekrarlayan pankreatit
- İzole obstrüktif azospermi
- Kronik rinosinüzit
- Yaygın bronşektazi
- Diffüz panbronşiyolit

YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI

Son 10 yılda KF hastalarında en önemli gelişme birçok ülkede yenidoğan tarama programının uygulamaya konmasıdır. KF yenidoğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilir. Bununla birlikte IRT değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler bir kaç haftada normale döner. Yenidoğan taramasının özgüllüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Birçok yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanmaktadır. Her iki gende mutasyon taşıyan bebeklere KF tanısı konulmaktadır (ter testi ile tanı doğrulanabilir). Bir mutasyon taşıyan bebeklerde ter testi yapılarak taşıyıcılar hastalardan ayırdedilir. Ülkemizde yenidoğan tarama programı uygulanmamaktadır [1,2].

TANI KOYDURUCU TESTLER

Ter Testi

Ter testi ilk kez 1959'ta tanımlanmıştır ve bugün de tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Tipik klinik bulgular gösteren KF'li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur. Ancak atipik klinik bulguları olanlarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir veya nadiren genetik testle tanı konan ter testi negatif KF'li hastalar görülebilir. Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar genellikle klinik bulgularıyla KF'ten ayırdedilebilir (Tablo 1).

Standart ter testi (Gibson ve Cooke tekniği) dikkat ve yetenek gerektiren bir test olduğu için uygun merkezlerde uygulanmalıdır. Ter testi 2 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan, dehidratasyon bulgusu olma-

Tablo 1. Ter testi pozitifliğine yol açan hastalıklar

Adrenal yetmezlik ve stres
Anoreksiya nervoza
Otonomik disfonksiyon
Ektodermal displazi
Egzema
Fukozidozis
Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği
Glikojen depo hastalığı tip I
Hipoparatiroidi
Hipotiroidi
HİV enfeksiyonu dahil farklı nedenlerle oluşan malnutrisyon
Nefrojenik diabetes insipidus
Psödohipoadosteronizm

yan bebeklere uygulanabilir. Yaşamın ilk 24 saatinde ter elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksektir ve ilk haftadan sonra düzeyler normale düşer. Sistemik hastalığı olan, ödemi olan ve kortikosteroid alan hastalarda test yapılması ertelenmelidir.

Altı aylıktan küçük çocuklarda ≤ 29 mmol/L ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. 6 aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve bu değer 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı düşük olasılıklıdır. 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır. Ter sodyum düzeyi tek başına kullanılmamalıdır. Ter osmolalite ölçümü de önerilmemektedir.

KF tanısı tek ter testi ile konulmamalıdır. Eğer mutasyon analizi KF tanısını desteklemiyorsa ter testi tekrarlanmalıdır. Eğer ter testi sonuçları 40-60 mmol/L ise yine tekrarlanması uygun olur [1-8].

Mutasyon Analizi

KFTR geninde 1600'ün üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. KFTR mutasyonları farklı topluluklarda sıklık ve dağılım açısından geniş bir dağılım gösterir. Az sayıda mutasyon hastalarda %0.1 sıklığa erişir ancak bazı mutasyonlar bazı topluluklarda daha sık görülür (beyaz ırkta F508del sıklığı %80'e ulaşabilir). KFTR genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı >95 olmalıdır ancak özellikle toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların düşük sıklıkta olduğu düşünülürse bu orana ulaşmak güçtür. Ayrıca birçok farklı teknik birlikte kullanılsa bile KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona uğramış allel gösterilemez. Mutasyon saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğunun bilinmelidir. KF'te fenotip (klinik bulgular) KFTR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sadece grup I, II ve III mutasyonları taşıyan hastalar, grup IV ve V mutasyonlardan birini taşıyan hastalara göre daha ağır seyre-

der. Ancak KFTR mutasyonlarının beş sınıfta toplanması araştırma açısından faydalı olsa da hastaların prognozunu belirlemede kullanılması yanlıştır [1,2,9].

KF'Lİ GENOTİP VE FENOTİP İLİŞKİSİ

KFli hastalar yenidoğan tarama programı olmayan ülkelerde farklı organların tutulum bulguları ile doğumdan erişkin yaşa değişen yaşlarda tanı alırlar. KFTR genotipinin klinik fenotip üzerine etkisi organ spesifiktir; vaz deferens KFTR fonksiyon kaybına en duyarlı organken akciğer daha az etkilenir. Genotip fenotip ilişkisinde en çok çalışılan hastalar F508del mutasyonunu taşıyanlardır ve bu mutasyon için homozigot olan hastalar daha erken tanı alırlar, ter testleri daha yüksektir ve daha sık pankreatik yetmezlik görülür. Grup I, II ve III mutasyonları için homozigot olan hastalarda genelde pankreatik yetmezlik görülür, mekonyum ileus sıklığı artmıştır, erken ölümler görülebilir, akciğer fonksiyonlarında erken ve daha belirgin kötüleşme vardır, malnutrisyon oranı ve ağır karaciğer hastalığı riski yüksektir. Grup IV ve V mutasyonları taşıyan hastalarda daha hafif akciğer hastalığı, daha geç ölüm ve daha yüksek oranda normal pankreas fonksiyonu görülür. Grup IV ve V mutasyonlarından biri ilk üç grup mutasyon grubundan bir mutasyonla birlikte görüldüğünde fenotipik olarak daha dominanttır. KFTR genotipinin sağkalım için bunlardan bağımsız bir rol oynadığı da düşünülmektedir. Ancak aynı genotipi taşıyan hastalarda da fenotipin çok değişken olması genotipin kullanılarak hastalarda prognozun öngörülmesini engeller [9].

KF Genotipi ve Pankreas Yetmezliği

Ekzokrin pankreas fonksiyonu <2 ise pankreatik yetmezlik ve yağ malabsorpsiyonu görülür. Pankreatik fonksiyon fekal yağ, fekal elastaz veya serum tripsinojen ile ölçülür. Malabsorpsiyonun klinik bulguları pankreatik durumu değerlendirmek için yeterli değildir. KF genotipi ve pankreatik yetmezlik arasındaki korelasyon kuvvetlidir. Grup I, II ve III mutasyonlarda pankreatik yetmezlik görülürken grup IV ve V mutasyonlarda pankreas fonksiyonu normaldir. Grup IV ve V mutasyonlar ilk üç gruptan mutasyonla birlikte ise yine pankreas fonksiyonu genelde normaldir. Ancak bu korelasyonlar kesin değildir. Tanıda pankreatik fonksiyonu normal olan bebeklerde yaşamın sonraki yıllarında pankreatik yetmezlik gelişebilir. Pankreatik yetmezliği olmayan hastaların %20'sinde tekrarlayan akut pankreatit sonucunda pankreatik yetmezlik gelişebilir [9].

KF Genotipi ve Akciğer Tutulumu

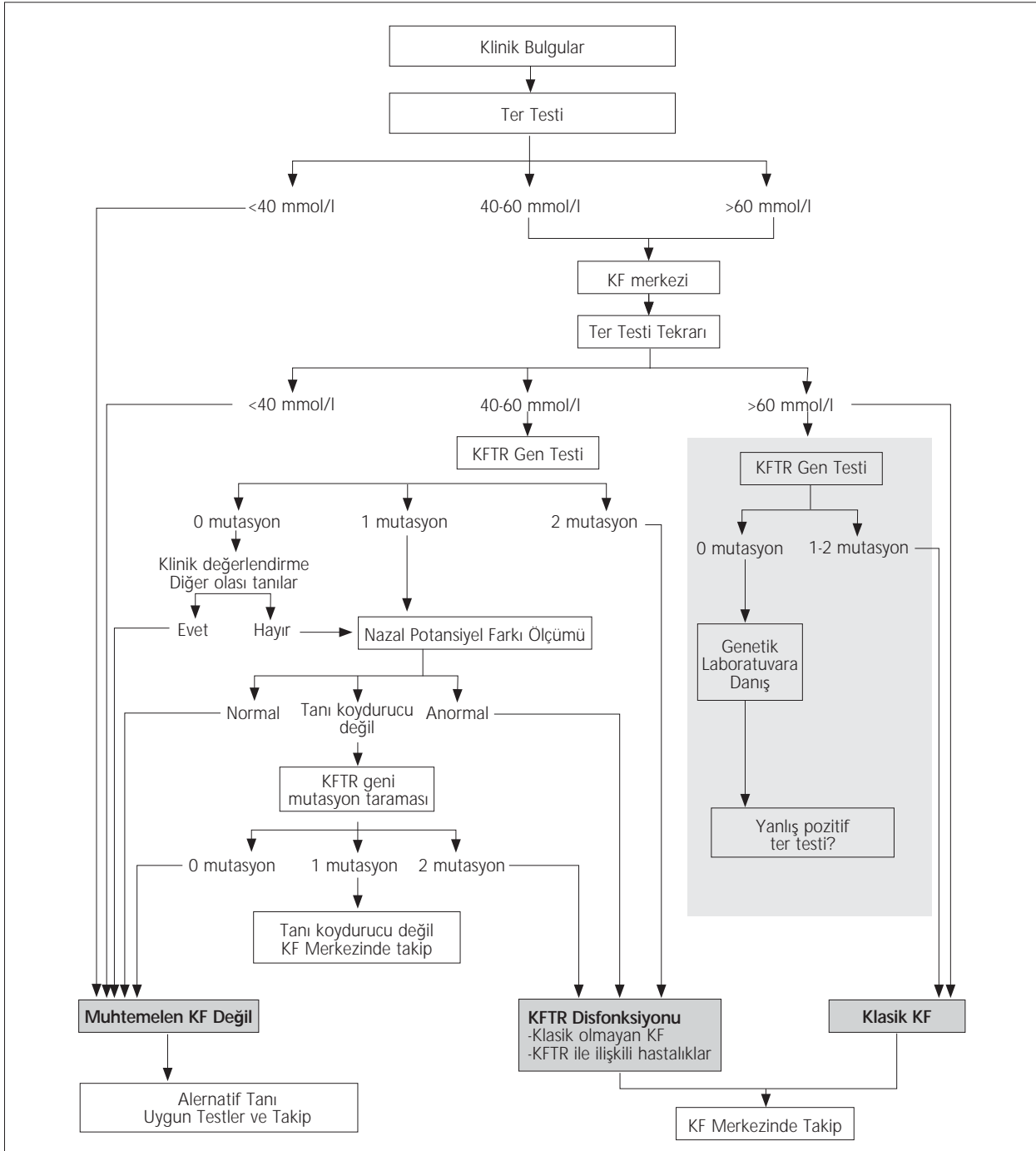
KF hastalığının etkilediği organlar içinde hastalık ağırlığının en fazla farklılık gösterdiği organ akciğerdir. Modifiye edici genler, çevresel faktörler ve tedavi yöntemlerindeki farklılıklar önemli rol oynar. KFli ikiz ve kardeş çalışmaları genetik faktörlere bağlı farklılıkların 0.6-

0.8 arasında olduğunu göstermiştir. Akciğer fenotipi solunum fonksiyon testi, (FEV_1), bakteriyolojik belirteçler (*Pseudomonas aeruginosa*'nın ilk ürediği yaş, intravenöz antibiyotik almayı gerektiren yıllık alevlenme sayısı), yapısal değişikliklerin saptanması (yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi ile) ve sağkalım ile belirlenir. Grup I, II ve III mutasyonu taşıyan hastalarda FEV_1 'deki düşme genelde daha belirgindir ancak bu hastalarda da daha hafif bulgular görülebilir. Ayrıca grup IV ve V mutasyonları taşıyanlar ileri yaşlarda ağır akciğer hastalığı ile başvurabilirler [9].

Mekonyum ileus, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, karaciğer hastalığı ve KF ile ilişkili diyabet ile spesifik KFTR mutasyonları arasında ilişki yoktur. Ancak bu bulgular pankreatik fonksiyonu normal olan hastalarda nerdeyse hiç görülmez [9].

KF TANISINI KOYMAK İÇİN ÖNERİLEN ALGORİTMA

KF klinik bulgularıyla veya pozitif aile öyküsü nedeniyle başvuran kişilerde izlenmesi önerilen algoritma Şekil 1'de



Şekil 1. KF tanısına klinik şüphe üzerine yapılan ter testi ile başlayan tanı yaklaşımı. Hastada semptomlar devam eder veya semptomlar düzelen ancak pankreatit ya da *Pseudomonas* akciğer hastalığı gibi KFi düşündürülen klinik varsa tanı algoritması izlenir. Algoritmada KF tanısı olası değil seçeneğine ulaşıldığında primer silyer diskinezi, humoral immün yetmezlik, Schwachman sendromu gibi alternatif tanılar araştırılmalıdır

verilmiştir [1]. KF tanısındaki genel öneriler aşağıda sıralanmıştır [2]:

1. Eğer ter testi ≥ 60 mmol/L ise KF tanısı konur. Mutasyon analizinde iki tane KF'e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki tane KF'e neden mutasyon saptanan hastalar herhangi bir yaşta başvurabilirler ve bu hastalarda KF akciğer hastalığı görülme olasılığı yüksektir.

2. 6 aylıktan büyük çocukta ter testi ≤ 39 mmol/L ise bu hastada KF hastalığı olma olasılığı düşüktür. Ancak 2 tane KF'e neden olan mutasyon saptanırsa bu hastalara KF tanısı konur ve hastalar KF merkezinde izlenmelidirler.

3. Ter testinde ara değer (6 aylıktan küçük bebeklerde 30-59 mmol/L, 6 aylıktan büyük çocuklarda 40-59 mmol/L) saptanan hastalarda ayrıntılı KFTR analizi önerilir:

a) İki KF'e neden olan mutasyon saptanırsa KF tanısı konur.

b) KF'e neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündürülen klinik bulgu varsa KFTR ile ilişkili hastalık tanısı konabilir. Bebeklerde 2-6 aylıkken, daha büyük hastalarda hemen ter testi tekrar edilmelidir ve yine ara değer saptanırsa hasta KF merkezinde değerlendirilmelidir. KF merkezinde klinik durum değerlendirilmesi, ileri genetik analiz, ekzokrin pankreas fonksiyon testi ve Pseudomonas açısından kültürlerin alınması önerilir. Ek olarak pankreatik görüntüleme, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi, bronkoalveolar lavaj kültürü, solunum fonksiyon testi (süt çocuklarında rutin olarak önerilmez), nazal potansiyel farkı ölçümü, primer siliyer diskinezi ve bağışıklık yetmezliği tanılarının dışlanması ve erkeklerde genital değerlendirme (genital muayene, rektal ultrason, semen analizi) önerilebilir.

Belirgin klinik semptom ve bulgular, pankreatik yetmezliğin varlığı veya KF'le ilişkili bir patojenin varlığı (özellikle Pseudomonas) KF tanısını destekler. Klinik bulgusu olmayan ancak ter testi ara değerlerde olan hastalar hastalık tanısı konana veya hastalık dışlanana dek takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
2. Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-14.
3. Wallis C. Diagnosis of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108.
4. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1126-7.
5. Beauchamp M, Lands LC. Sweat testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 507-11.
6. Desax MC, Ammann RA, Hammer J, et al. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2008;167:299-304.
7. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al. Diagnostic sweat testing: the cystic fibrosis foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151: 85-9.
8. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: 1-7.
9. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis* 2008; 179-96.