

Kistik Fibrozis

**Çocuk Solunum Yolu
Hastalıkları**

ve

Kistik Fibrozis Derneği

Editör

Prof. Dr. Ayhan Göçmen

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Nural Kiper

Doç. Dr. Uğur Özçelik

Yard.Doç. Dr. Deniz Anadolu





KİSTİK FİBROZİS

Editör: Prof. Dr. Ayhan Göçmen

Editör Yardımcıları:

Doç. Dr. Nural Kiper

Doç. Dr. Uğur Özçelik

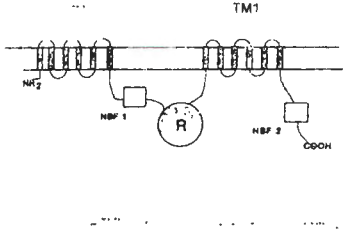
Uzm. Dr. Deniz Anadol

İÇİNDEKİLER

1. Önsöz.	II
2. Kistik fibroziste moleküler genetik (Prof.Dr. Meral Özgüç)	1
3. Kistik fibroziste etyopatogenez (Doç.Dr. Uğur Özçelik)	7
4. Kistik fibroziste tanı (Doç.Dr. Nural Kiper)	13
5. Kistik fibrozisin ayırıcı tanısı (Prof.Dr. Ali Baki)	19
6. Kistik fibroziste solunum yolu enfeksiyonlarının mikrobiyolojisi (Yrd.Doç. Burçin Şener)	23
7. Kistik fibroziste solunum sistemine yönelik tedavi (Prof.Dr. Elif Dağlı).	29
8. İnhalasyon tedavisi (Uzm.Dr. Embiya Dilber).	35
9. Kistik fibroziste pulmoner rehabilitasyon (Prof.Dr. Hülya Arıkan).	45
10. Kistik fibroziste malabsorbsiyon ve tedavisi (Prof.Dr. Mübeccel Demirkol)	51
11. Kistik fibroziste hepatobiliyer tutulum (Doç.Dr. Aysel Yüce).	67
12. Kistik fibroziste beslenme-I (Prof.Dr. imran Özalp)	75
13. Kistik fibroziste beslenme-II (Prof.Dr. Gülden Köksal)	83
14. Kistik fibrozis komplikasyonları (Uzm.Dr. Deniz Anadol).	91
15. Kistik fibrozis ve diyabet (Prof.Dr. Nihat Bilginturan)	97
16. Kistik fibroziste görülen mekonyum ileusu ve cerrahi yaklaşım (Prof.Dr. Mehmet Emin Şenocak)	105
17. Kistik fibroziste son gelişmeler (Prof.Dr. Ayhan Göçmen)	117

Kistik Fibrozis (KF), beyaz ırkta görülen en yaygın (1/2500 canlı doğum) otozomal resesif kalıtsal hastalıklardan biridir (1). KF geni 1985 yılında 7. kromozoma haritalanmış ve 1989 yılında da izole edilerek tanımlanmıştır (2).

1480 amino asit kodlayan KF geni 230 kb (kilobaz) uzunluğunda olup 27 ekzon (genlerin protein şifreleyen bölgeleri) içerir. CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) olarak adlandırılan KF gen ürünü protein temelde klor kanalı olarak görev yapar ve P-Glikoprotein' in de ait olduğu makromolekül transport proteinler ailesindedir. Kanalin açık ve kapalı formları c-AMP 'ye bağımlı bir protein kinaz (PK) tarafından regüle edilmektedir. PK tarafından fosforile edilen amino asitler polar amino asitlerin yoğun olduğu R (regulatory) bölgesinde yer alır . Proteinde ayrıca 2 adet ATP bağlanan bölge (NBF, nucleotide binding fold) ve 2 adet transmembran (TM) bölge bulunmaktadır (3).



Şekil 1 kistik fibrozis transmembran regülör protein (CFTR)

CFTR Mutasyonları

Klinik ve genetik olarak heterojen olan KF de bugüne kadar 700'e yakın mutasyon rapor edilmiştir (4). Bu mutasyonlar içinde bir amino asit yerine farklı bir amino asidin kodlandığı , yanlış anlamlı (mis-sense) ,bir amino asit yerine dur kodonunun yer aldığı ve protein sentezinin erken sonlandığı anlamsız mutasyonlar (non-sense) ayrıca insersiyon/delesyon mutasyonları ve RNA işleme (splicing) mutasyonları da görülmektedir.

Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen mutasyon hasta allelerin % 70'inde rastlanan delF508 mutasyonudur. üç baz çiftlik bir delesyon mutasyonu olan delF508 ,508.pozisyonadaki fenilalanin amino asidinin kaybı ile sonuçlanır.

Mutasyonların toplumlarda dağılımına bakıldığında,farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Örneğin W1282X Askenazi'lerde , R1162X İtalyan 'larda , R553X ise Alman'larda sık görülen mutasyonlardır (5,6,7).

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Mutasyonların popülasyonlardaki dağılımını incelemek, hasta tanısı ve taşıyıcıların tesbiti için önemlidir. Ayrıca mutasyonların kökenlerini ve difüzyonlarını incelemek popülasyon genetiği bakımından da önemli olan sonuçlar sağlar.

Genotip-fenotip ilişkisi

CFTR genindeki mutasyon tiplerinin hastalık fenotipini oluşturmadaki etkileri farklıdır. Ayrıca genotip-fenotip ilişkisi kurulmaya çalışıldığında çifte heterozigot (genetic compound) olan hastalarda iki farklı mutasyon taşıyan alleller arası etkileşim de göz önünde tutulmalıdır.

Mutasyon Sınıfları :

1. **Sınıf I** - CFTR m-RNA ve protein sentezlenemez. Anlamsız mutasyonlar (ör.G542X)
2. **Sınıf II** - CFTR m-RNA sentezlenir ancak protein hücre yüzeyine taşınmaz (ör.delF508 mutasyonu)
3. **Sınıf III** - Regülasyon hatalarıdır. Protein c-AMP stimülasyonuna cevap vermez.(Yanlış anlamlı mutasyonlar,ör.G551D)
4. **Sınıf IV** - Proteinin kanal özelliği değişmiştir. (Yanlış anlamlı mutasyonlar,ör.R117H)
5. **Sınıf V** - Protein normaldir ancak sentez seviyesinde düşüklük gözlenir. (Yanlış anlamlı mutasyonlar ör.A455E)

Sınıf I,II ve III mutasyonları ağır fenotipe neden olurken , sınıf IV ve V mutasyonları genelde daha hafif fenotipe neden olurlar. Örneğin "pancreas sufficient" fenotipi bu grup mutasyonların oluşturduğu fenotiptir (8, 9).

CBAVD (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens)

Erkeklerde infertilite ile sonuçlanan CBAVD,moleküler seviyede incelendiğinde, bu fenotipin KF'in atipik bir manifestasyonu olduğu gözlenmiştir. Bu vakaların % 10-20 sinde CFTR geninin her iki allelinde, % 40-60 ında tek allelde % 30-50 'sinde ise CFTR geninde mutasyon tesbit edilememiştir.

CBAVD 'da allellerin % 30-40 oranının 5T olarak adlandırılan bir RNA işleme hatası mutasyonu ile ilgili olduğu bulunmuştur. 5T varyantı,ekzon 9 RNA işleme bölgesinde yer alan (acceptor / donor site) bir hata sonucu ekzon 9'un atlanarak proteinin sentezlenmesi ile sonuçlanmaktadır. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında CBAVD erkeklerinin % 3-5 'inde 5T allellerinin bulunması bu ilişkiyi kuvvetlendirmektedir (10).

Kistik fibroziste moleküler tanı ve prenatal tanı

Taşıyıcı taramalarında ve prenatal tanıda en güvenilir yöntem mutasyonların direkt olarak tesbit edilebilmesidir. Ancak KF gibi genetik açıdan çok heterojen olan bir hastalıkta mutasyon tesbit oranı toplumlar arası farklılıklar gösterir. Örneğin delF508 tesbit oranı Ku-

zey ülkelerinde % 70 iken bu oran , İspanya ve Türkiye gibi güney ülkelerinde %20-30'a kadar düşmektedir (11).

Bu açıdan taşıyıcılık testleri KF için hala yaygın olarak popülasyon düzeyinde gerçekleştirilmemektedir.

Mutasyon analizine bağlı olarak tanı verilebilmesi her KF ailesinde görülen mutasyonun belirlenmesi ile mümkün olabilmektedir. Bilinen 700'e yakın mutasyonun bir aile için tanınması laboratuvarların zaman ve imkanı açısından uygulama dışıdır. Ancak her aile toplumunda sık görülen mutasyonlar açısından taramaya alınmaktadır. Yeni mutasyonların bulunabilmesi için de DNA dizi analizi gerekmektedir. 27 ekzondan oluşan CFTR geninde diğer genlerde de olduğu gibi dizi analizi öncesinde SSCA (single strand conformation analysis), DGGG (denaturing gel gradient electrophoresis) ve HA (heteroduplex analysis) gibi ön tarama yöntemleri uygulanmaktadır (12). Bu yöntemler ile mutasyonun bulunduğu aday bölge belirlendikten sonra DNA dizi analizi sadece bu bölge için uygulanmaktadır.

Yeni mutasyonların tesbitinde hız kazandıran bir yol da CFTR geninde haplotiplerin belirlenmesidir. Tekrarlayan mutasyon haricinde, genelde mutasyonlar belli bir haplotip ile birlikte kalıtılmaktadırlar. Bu açıdan haplotip analizi aday mutasyonların tesbit edilmesi için yararlı bir yöntemdir.

Haplotip analizi için CFTR geninin içinde veya 5' ucunda bulunan polimorfik bölgelerden yararlanılır. Polimorfik bölgelerin tesbiti genler için bir marker niteliği taşır. KF 'te bu marker'lardan XV2C, KM19, Mp6D-9 genin 5' ucunda ; GATT , TUB 9, TUB 18, TUB 20 gibi marker'lar ise gen içinde yer alır. Tetranükleotid tekrarı olan GATT marker'ları PAGE (polycrylamide gel electrophoresis) yöntemi ile gözlenebilir. Diğer polimorfizmler RFLP (restriction fragment length polymorphism) niteliğinde olduğu için PCR (polymerase chain reaction) ve restriksiyon enzimi kesimi ile gözlenebilmektedir (13).

Haplotip analizleri sadece yeni mutasyonların bulunması için bir strateji olmayıp, mutasyonları belirlenmemiş olan ailelerde indirekt olarak mutant allellerin aile içi geçişini gösterebilen de bir yöntemdir. Bu yöntem ile mutant allellerin segregasyonunu incelemek için hasta bireyin hayatta olması gerekmektedir. Hasta çocuğun hangi allelleri kalıttığı tesbit edilebilirse mutasyonu taşıyan allel belirlenmiş olacak ve aile içinde bu allelleri taşıyan kişiler de tesbit edilebilecektir.

Prenatal tanıda da aynı yöntem uygulanabilir ve postnatal tanı ile aynı şartların yerine getirilmesi gerektiği gibi mümkünse ailenin hamilelik öncesi incelenmesi sağlanmalıdır.

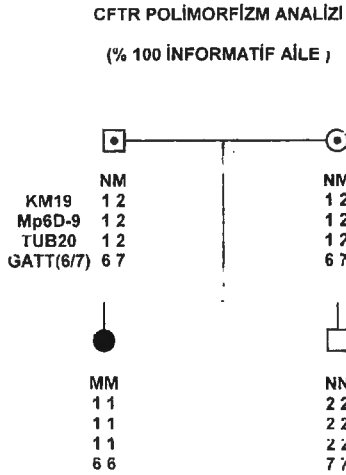
Bu analiz yöntemini kısıtlı kılan iki nokta bulunmaktadır: Bizim toplumumuzda olduğu gibi yüksek oranda akraba evliliğinin yapıldığı toplumlarda ortak atasal genlerden dolayı ebeveynlerin taşıyıcı statüsü teknik açıdan belirlenemez ; aile polimorfizmler açısından % 100 informatif değildir. İkinci nokta ise, gen dışı polimorfik bölgeler marker olarak kullanıldığında rekombinasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. DNA testlerinde doğruluk oranı % 90-99 oranında değişir. Bu açıdan ailelere genetik danışma verilirken bu noktanın da göz önünde tutulması gerekir.

H.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü bünyesinde 1988 yılından itibaren moleküler genetik çalışmalar devam etmektedir (14-17). Bu çalışmalar kapsamında direkt mutasyon analizi, haplotip analizi ,yeni mutasyonların belirlenmesi gibi çalışmalar yapılmakta ve pre-

natal tanı uygulanmaktadır. Mutant allellerin mutasyon frekansları aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Mutasyon	pozitif allel sayısı	allel frekansı (%)
delf508	75/400	18.75
1677delTA	11/400	2.75
N1303K	5/134	3.70
R347H	4/134	3.00
R162X	1/88	1.1
W1228K	1/88	1.1
R334W	1/88	1.1
G252X	-	
G551D	-	
L588S	-	
R533X	-	

Moleküler yaklaşım olarak aileler ön taramaya tabi tutulmakta ve delf508 ile 1677delTA mutasyonları açısından incelenmektedir. Her iki mutasyon aynı elektroforez jelinde test edilebildiği için uygun bir tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca ailelere prenatal tanı için de yardımcı olması açısından haplotip analizi uygulanmaktadır. Yüzde yüz informatif bir aile ağacı örneğini şekil'2 de görmekteyiz.



Şekil 2

Toplumumuzda yapılan çalışmalar ile KF allellerinin ancak % 30 kadari mutasyon açısından tiplendirilebildiği için ağırlıklı olarak bilinmeyen mutasyonların tesbiti için çalışmalar sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Welsh MJ , Tsui IT, Boat TF, Beaudet AI . The Metabolic Basis of Inherited Disease. In: Scriver CL, Beaudet AL , Sly WS (eds). New York: McGraw Hill Inc; 1995: 3799-3876.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066-1073.
3. Bear CE, Li CH, Karnter N, et al. Purification and functional reconstruction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Cell 1992; 68: 809-818.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium report ,1997.
5. Gasparini P, Marigo C, Bisceglia G, et al. Screening of 62 mutations in a cohort of cystic fibrosis patients from north eastern Italy: their incidence and clinical features of defined genotypes. Hum Mutat 1993; 2:389-394.
6. Coutelle C, Bruckner R, Grade K, et al. Prevalance of cystic fibrosis mutations in the East German population. Hum Mutat 1992; 1:109-112.
7. Shoshani T, Augarten A, Gazit E, et al. Association of a nonsense mutation (W1282X) ,the most common mutation in the Ashkenazi Jewish cystic fibrosis patients in Israel,with presentation of severe disease. Am J Hum Genet 1992; 50:222-228.
8. Tsui LC. The spectrum of cystic fibrosis mutations.TIG 1992; 8:392-398.
9. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis.Ped Pulmonol 1996; 22:387-395.
10. Chillon M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens.N Engl J Med 1995; 332:1475-1480.
11. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium,1990.
12. Cotton RGH. Slowly but surely towards better scanning for mutations.TIG 1997;13:43-46.
13. Dörk T, Neumann T, Wulbrand W, et al. Intra and extragenic marker haplotypes of CFTR mutations in cytic fibrosis families.Hum Genet 1992; 88:417-425.
14. Özgüç M, Yılmaz E, Erdem H, et al. Distribution of delf508 mutation on the XV2C/KM19 haplotypes in Turkish cystic fibrosis mutant alleles. Doğa-Tr J of Medical Sciences 1992;

16: 523-31.

15. Özgüç M, Yılmaz E, Erdem H, et al. Allele frequencies of Mp6D-9 and GATT markers in 32 Turkish cystic fibrosis families. *Clin Genet* 1994; 45: 266-268.
16. Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered* 1995; 5: 175-177.
17. Özçelik U, Erdem H, Göçmen A, et al. Kistik fibroziste prenatal tanı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1996; 39: 403-408.

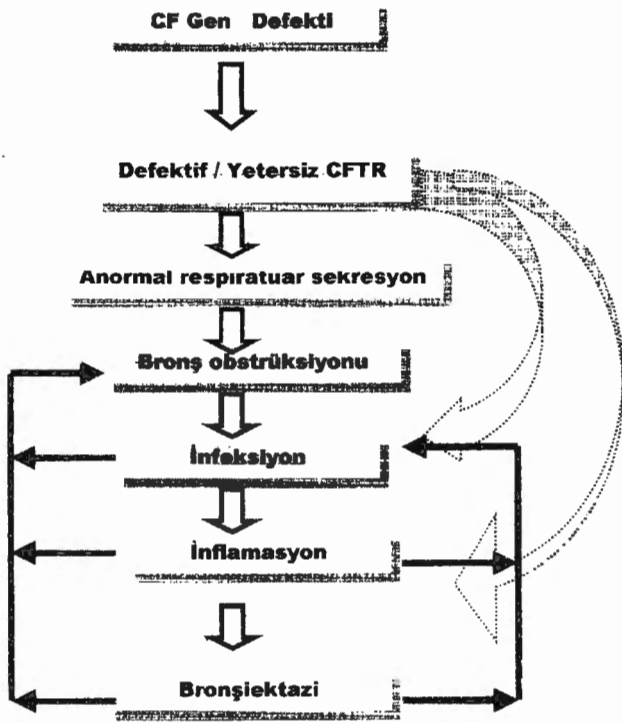
Kistik fibrozis (KF) geninin ürünü olan "kistik fibrozis transmembran regülatör proteini" (KFTR) primer olarak epitel hücrelerinin apikal membranlarında bulunur ve hücrelerde klor kanalı olarak rol oynar. Bu protein dört kısımdan oluşur(Bak. Kistik Fibroziste Moleküller Biyoloji. Şekil 1 M.Özgüç) . Bunlar iki tane R domain'i, bir tane nükleotid bağlayan domain (NBD) ve iki adet membranda yerleşmiş olan kısımdır (MSD). Kanalın çalışması için aktif hale gelmesi gerekir. Normalde R domainin cAMP ye bağlı PKA tarafından fosforilize olabilmesi için çok sayıda fosforilizasyon yeri vardır ve R domain'i kanalı kapalı tutar . R domain'in c-AMP'ye bağlı PKA tarafından aktive olması ile bu inhibitör aktivite ortadan kalkar. Bu olay gerçekleştiikten sonra ise NBD kısmının ATP'yi bağlaması gereklidir. ATP'nin bağlanması proteinin yapısında değişikliğe neden olarak kanalın açılmasını sağlar. KFTR'nin diğer klor kanalları üzerine etkisi de KFTR ile olan PKA aktivasyonu yolu ile olmaktadır (1-3).

KF'e neden olan mutasyonlar etkilediği yere göre sınıflandırılabilir. Klas I mutasyonlar (Defektif protein yapımı): Protein endoplasmik retikulumla ulaşmadan önce sinyallerin erken kesilmesine neden olarak defektif proteine neden olan mutasyonlardır. Klas II mutasyonlar (Proteinin defektif işlenmesi): Proteinin doğru hücresel lokalizasyona oturmasını etkileyen mutasyonlardır. KFTR anormal şekilde kıvrılmış olabilir ve anormal protein ortadan kaldırılır. Klas III mutasyonlar (Proteinin defektif regülasyonu): Hemen daima NBF üzerindedirler ve ATP'nin kanalı açmak için stimüle edici etkisini azaltırlar. Klas IV mutasyonlar (Defektif iletim): Membranda oturan kısmında rezidü bir arjinine neden olarak klor iletimi üzerine etki ederler. Bazı mutasyonlar birden fazla tiptedir. Örneğin Delta F508 mutasyonu hem klas II, hem klas III tipte değişikliklere neden olur (4,5).

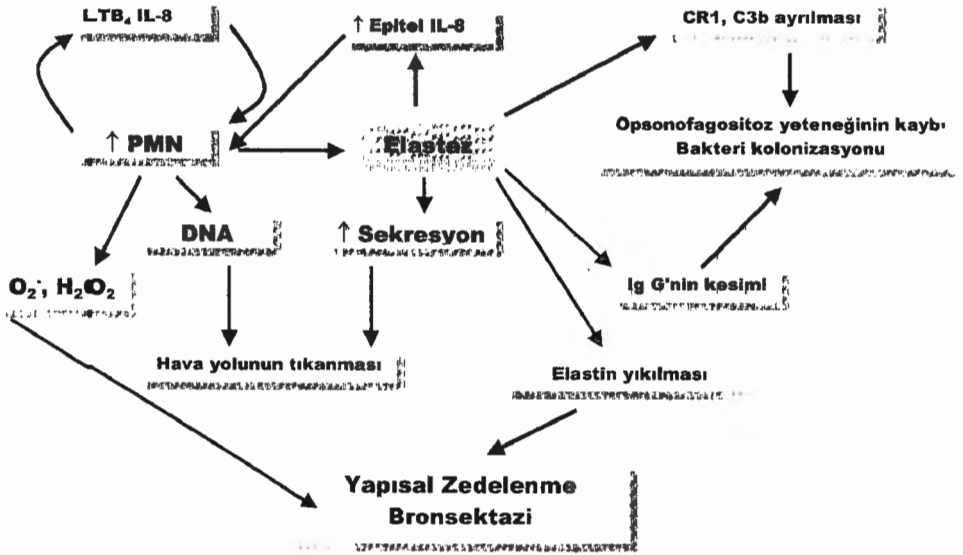
Klor kanalının etkilenmesi sonucunda hücreden dışarıya klor salgılaması bozulur. Hücrenin içine ise klor ve sodyum geçişi artar. Sonuç olarak oluşan salgı elektrolitten fakir ve suyun geçişi pasif olarak elektrolit salgılarını izlediği için sudan da fakir koyu, yapışkan niteliktedir. KFTR'nin ayrıca başka mekanizmalar yolu ile de etkili olabileceği düşünülmektedir. Hücre organellerinin de membranları vardır. Bunların fonksiyonları da anormal KFTR nedeni ile etkilenebilir. Örneğin golgi aparatında değişiklik sonucu oluşan proteinlerin asidifikasyonu etkilenerek, oluşan musin yapısı değişip, P.aeruginosa'nın daha kolay yapışabileceği bir yapıya sahip olabilir (6,7).

Normal konakçıda etken olmayan psödomonas'ın KF'in akciğer enfeksiyonlarında bu kadar etkin olması bu ilişki üzerinde birçok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. P.aeruginosa KF'li hastaların solunum yollarına yerleşip koloniler oluşturduktan sonra bu koloniler kısa zamanda mukoid forma döner (8). KF de epitel hücrelerinin yüzeyindeki glikokonjugatların özel yapısının psödomonasın kolay tutunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı yeni çalışmalarda KFTR 'in kendisinin de psödomonas bağlanması için bir reseptör rolü oynadığı gösterilmiştir (9). Mikroorganizma solunum yoluna yerleştikten sonra inflamatuvar yanıt başlar. KF'de inflamatuvar yanıt kısır döngü oluşturarak akciğer hastalığının ilerlemesine neden olur (Şekil 1). KF'li hastaların solunum yollarındaki inflamatuvar hücrelerin önemli kısmını polimorfonükleer lökositler (PNL) oluşturur (Şekil 2).

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi



(Şekil 1)



(Şekil 2)

Önemli kısmı ortamdaki PNL'lerden gelmek üzere bakterilerin ve PNL'lerin parçalanması ile ortaya çıkan DNA'lar zaten koyu olan sekresyonların daha da koyu olmasına neden olurlar ve obstruksiyonu artırır (10). Ortama toplanan PNL'lerden oksidanlar ve proteazlar salgılanır. Elastaz proteazlar arasında en önemlilerindedir. Ortamda çok miktarda bulunan bu proteaz, antiproteazlar tarafından nötralize edilemez ve proteolitik enzim aktivitesi gösterir. Elastaz direkt olarak solunum yollarının yapısında bulunan elastini ve diğer yapısal proteini parçalayarak bronşektaziye neden olur. Elastazın başka olumsuz etkileri de söz konusudur. Sekretuar aktiviteyi artırarak hava yolu obstruksiyonunu artırır. Kemoatraktanları, özellikle LTB4 ve IL 8'i artırarak PNL'lerin göçünü artırır. Vital opsoninleri ve reseptörlerini ayırarak fagositoz üzerine olumsuz etkileri vardır. Kemoatraktanlar solunum yolu epitel hücrelerinden, ortamdaki makrofaj ve nötrofillerden salgılanır. Bakteriler ve ürünleri de kemoatraktanların oluşmasında önemli rol oynarlar. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), IL-1, IL-2, IL-6 ve özellikle IL-8 bunların arasında önemli sitokinlerindedir. Özellikle enfeksiyon dönemlerinde KF'li hastaların kanlarında ve akciğer salgılarında bu sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (11-13). Ancak son zamanlardaki bazı çalışmalarla ise çok küçük yaş grubundaki bazı KF'li hastalarda yapılan bronkoalveoler lavaj sıvılarında enfeksiyon olmadan inflamasyonun olduğu ve nötrofillerin, elastaz ve IL-8'in arttığı gösterilmiştir (14-16). Bu bilgiler inflamasyonun KF'li hastaların akciğerlerinde çok erken yaşlarda başladığını ve akciğer hasarının enfeksiyon olmadan da söz konusu olduğunu göstermiştir. Bütün bunlar KFTR proteinin direkt olarak inflamasyondan sorumlu olabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. Henüz bu konuda kesin bir bilgi olmamakla beraber bazı ipuçları bu ilişkiyi desteklemektedir. KF'li hastaların akciğer sıvılarında IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler artarken, antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un eksikliği gösterilmiştir (17). Sağlıklı akciğerde bronş epitelinde çok miktarda IL-10 yapıldığı bilinmektedir ve bu inflamatuvar hücrelerden IL-1, IL-8 ve TNF oluşumunu engeller. KF'li hastalardaki bu eksiklik inflamasyonu kolaylaştırıcı bir faktör olabilir. Normal epitel hücreleri enfeksiyon olmadığı dönemlerde IL-8 ve proinflamatuvar adezyon molekülü olan intraselüler adezyon molekülünü (ICAM) salgılamazlar. KF'de ise epitel hücrelerinden çok miktarda IL-8 ve ICAM salgılanır. ICAM nötrofillerin major adezyon molekülleri için bir ligandır. ICAM'ın nötrofillerden IL-8'in yapımını artırabileceği ve nötrofillerin bu bölgeye göçlerini artıracağı sanılmaktadır (11). KFTR direkt olarak hücre yüzeyindeki glukokonjugatların değişik yapıda olmasını, böylece psödomonas buraya bağlanmasını sağlıyor olabilir. KF'li hastaların solunum yollarındaki salgı ortamının değişik iyonik yapıda olmasının da lokal konakçı savunma sistemini etkileyerek ortamda enfeksiyonun ve inflamasyonun devamına neden olduğu sanılmaktadır (18,19).

Bütün bunlar KF'de inflamasyonun çok erken başladığını ve akciğer hasarından sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu nedenle KF'li hastalarda erken başlanacak antiinflamatuvar tedavinin yarar sağlayacağını düşündürmektedir

Kistik fibrozisde solunum sistemine yönelik patofizyoloji böyle iken hastalığın önemli etkilerini gösterdiği gastrointestinal sistemde de benzer mekanizma söz konusudur. Pankreas kanalı duktuller epitel hücreleri de KFTR proteini eksprese ederler. KF'li hastalarda bozuk yapıdaki protein nedeni ile oluşan salgı elektrolitsiz ve koyu kıvamlıdır. Bu koyu salgı pankreas kanallarında tıkanma yaparken içinde taşıdığı proteolitik enzimlerle giderek pankreasın kendi dokusuna zarar vermeye başlar ve giderek fibrozis ve atrofiye giden pankreasta yağlanma oluşur. Önce ekzokrin fonksiyonları etkilenen pankreasın giderek endokrin fonksiyonlarında bozulma, adacık hücrelerinin hasar görmesi ile insülin eksikliği şeklinde ortaya çıkar (20,21).

Karaciğerde de safra kanallarındaki epitel hücreleri KFTR eksprese ederler. KF'li hastalardaki defektif KFTR proteini sonucunda anormal duktuler sekresyon ve bu sekresyonun safra yollarında tıkaç oluşturması sonucunda intrahepatik safra yollarında obstruksiyon oluşur. Ancak bu obstruksiyon tek başına siroz oluşumundan sorumlu değildir.

Bilier hücrelerin aktivasyonuna neden olacak bir sitotoksik ajanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. KF'li hastaların dolaşan safra asidi havuzunda önemli kısmı hidrofobik yapıdaki safra asitlerinden oluştuğu ve bunların hücre membranlarına zarar verdiği bilinmektedir. Pankreatik yetmezlik nedeni ile aşırı safra kaybı hepatik safra asidi sentezini artırmaktadır. Gaita ile aşırı taurin kaybı olması nedeni ile oluşan safra asitleri daha çok taurokonjugat yapıda değil, glikokonjugat yapıda oluşur ve bunların potansiyel olarak hepatotoksik özellikleri vardır. Hepatoselüler olarak toplanan bu hidrofobik safra asitlerinin karaciğer hastalığı gelişmesi üzerine etkileri vardır (22,23). KF'li hastalarda karaciğer hastalığının, sıklıkla mekonyum ileusu olan, pankreas yetmezliği çok erken yaşlarda belirgin olan hastalarda görüldüğü bilinmektedir (24). Bu ilişkide karaciğer hastalığının hastalık mutasyonları ile ilgisi üzerinde durulmakla beraber, pankreas tutulumu sonucu artan fibrozis nedeni ile ana safra kanalının intrahepatik segmentindeki stenoz nedeni ile intrahepatik safra stazının artmasının da etkili olabileceği tartışılmaktadır (25). Ayrıca KF'li hastalardaki enfeksiyon, ilaç hepatotoksitesi gibi diğer faktörlerinde karaciğer hastalığının gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir. Bu patofizyolojik yaklaşımlar KF'li hastalarda kolorektik ve sitoprotektif özellikte hidrofilik yapıda bir safra asidi olan "ursodeoxycholic acid" (UDCA) kullanımını gündeme getirmiştir (26,27).

Kistik fibrozisde patofizyolojinin giderek daha fazla anlaşılması ile beraber bunlara yönelik tedavi yöntemleri gündeme gelmiştir. Solunum sistemine yönelik KFTR'nin çalışma prensibine yönelik amiloride ve UDP, hipertonic NaCl inhalasyonu, rDNase, steroid ve ibuprofen gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, pentoxyphilin gibi antisitokinler, alfa-1 antitripsin gibi antiproteazlar, rekombinant sekretuar lökosit proteaz inhibitörleri, CPX ve 4-phenyl buturate gibi KFTR kanal fonksiyonu üzerine etki eden ilaçlar ve gen tedavisi kullanılmaya başlanan veya üzerinde çalışılan yeni tedavi yöntemleridir (28-39).

KAYNAKLAR

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-1073.
2. Collins FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992;256:774-779.
3. Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:S47-S53.
4. Tsui LC. The spectrum of cystic fibrosis mutations. *TIG* 1992;8:392-398.
5. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:387-395.
6. McIntosh I, Cutting GR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and the etiology and pathogenesis of cystic fibrosis. *FASEB J* 1992;6:2775-2782.
7. Frizzell RA. Functions of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator pro-

- tein. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:S54-S58.
8. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews* 1991;4:35-51.
 9. Pier GB, Grout M, Zaidi TS. Cystic fibrosis transmembran conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12088-12093.
 10. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Broncoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:448-454.
 11. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: Onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:137-142.
 12. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2111-2118.
 13. Dağlı E, Warner JA, Besley CR, Warner JO. Raised serum soluble interleukin-2 receptor concentrations in cystic fibrosis patients with and without evidence of lung disease. *Arch Dis Child* 1992;67:479-481.
 14. 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.
 15. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ* 1995;310:1571-1572.
 16. Kirchner KK, Khan TZ, Wagener JS, Accurso FJ. Increased DNA levels in broncoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1426-1429.
 17. Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, Panuska JR, Hilliard JB, Berger M. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is down regulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:257-261.
 18. Mizgerd JB, Kobzik L, Warner AE, Brain JD. Effects of sodium concentration on human neutrophil bactericidal functions. *Am J Physiol* 1995;269:L388-L393.
 19. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996;85:229-236.
 20. Durie PR. The pathophysiology of the pancreatic defect in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1989;363:41-44.
 21. Durie PR. Cystic fibrosis: Gastrointestinal and hepatic complications and their management. *Seminars Ped Gastroenterol Nutr* 1993;4:3-9
 22. Linblad A, Hultcranz R, Strandvik B. Bile duct destruction and collagen deposition : a prominent ultrastructural feature of the liver in cystic fibrosis. *Hepatology* 1992;16:372-381.
 23. Setchell KDR, Smethurst p, Giunta A, Colombo C. Serum bile acid composition in patients with cystic fibrosis. *Clin Chem Acta* 1985;151:101-110.

24. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393-399.
25. Waters DLM, Dorney SFA, Gruca MA, et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Hepatology* 1995;21:963-969.
26. Cotting J, Lentze MJ, Reichen J. Effects of ursodeoxycholic acid treatment on nutrition and liver function in patients with cystic fibrosis and longstanding cholestasis. *Gut* 1990;31:918-921.
27. Colombo J, Crosignani A, Apostolo MG, Marzano MT, Bettinardi N, Giunta A. Oral bile acids in cystic fibrosis-associated liver disease. *J Royal Soc Med (Suppl 21)* 1994;87:20-24.
28. Knowles MR, Church NL, Waltner We, et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N. Engl J Med* 1990;322.1189-1194.
29. Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the epithelia of the patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1991;325:533-538.
30. Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson CF. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:77-83.
31. Shah PL, Scott SF, Fuchs HJ, Geddes DM, Hodson ME. Medium term treatment of stable stage cystic fibrosis with recombinant human DNase I. *Thorax* 1995;50:333-338.
32. Eigen H, Rosentein BJ, Fitzsimmons S, et al. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;126:515-523.
33. Konstan MV, Byard PJ, Hoppel JL, et al. Effect of high dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:848-854.
34. Aronoff SC, Quinn FJ, Carpenter LS et al. Effects of pentoxiphylline on sputum neutrophil elastase and pulmonary function in patients with cystic fibrosis: preliminary observations. *J Pediatr* 1994;125:992-997.
35. McElvensky NG, Hubbard RC, Birrer P et al. Aerosol alpha-1 antitrypsin treatment in cystic fibrosis. *Lancet* 1991;337:392-394.
36. Rees DD, Brain JD, Wohl ME, Humes JL, Mumford RA. Inhibition of neutrophil elastase in CF sputum by L-658,758. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283:1201-1206.
37. Rubenstein RC, Egan ME, Zeitlin PL. In vitro pharmacologic restoration of CFTR-mediated chloride transport with sodium 4-phenylbutyrate in cystic fibrosis epithelial cells containing delta F508-CFTR. *J Clin Invest* 1997;100:2457-2465.
38. Casavola V, Turner RJ, Guay-Broder C, Jacobson KA, Eidelman O, Pollard HB. CPX, a selective A1-adenosine receptor antagonist, regulates intracellular pH in cystic fibrosis cells. *Am J Physiol* 1995;269: C226-C233.
39. Johnson LG. Gene therapy for cystic fibrosis. *Chest* 1995;107:77S-83S.

Birden çok sistemi tutan bir hastalık olması nedeniyle çok değişik klinik belirti ve bulgularla kendini gösterebilir(1). Hekim, doğumdan itibaren her döneme ve tutulan organa göre ortaya çıkabilen, hasta yakınmalarını özenle değerlendirerek hastalığın tanısına önemli ölçüde katkıda bulunabilir(Tablo 1).

Tablo 1-YAŞ GRUPLARINA GÖRE KİSTİK FİBROSİS DÜŞÜNDÜREN BULGULAR

YENİDOĞAN DÖNEMİ

- Anne baba akrabalığı
- Kardeş ölüm öyküsü
- Mekonyum ileusu
- Mekonyum perforasyonu-peritoniti
- Obstrüktif sarılık

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİ

- Büyüme geriliği
- Bol miktarda pis kokulu gaita
- Sık tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu
- Anemi, ödem
- Psödo Bartters' sendromu
- Rektal prolapsus
- Öpülünce tuzlu tat
- Sıcak çarpması bulguları

ÇOCUKLUK VE ADÖLESAN DÖNEMİ

- Tekrarlayan wheezing
- Öksürük,pürülan balgam çıkarma
- Nazal polipozis,kronik sinüzit

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi

Astma

Parmaklarda çomaklaşma

Hemoptizi

Bilier siroz

Mekonyum ileus eşdeğeri bulguları

Diabetes mellitus,gecikmiş puberte

İnfertilite, sterilite.

Karakteristik sayılabilen sistem tutulumlarına ait bulgular kısaca özetlenecek olursa (Tablo 2) gastrointestinal, respiratuar ve genital sistemin ana başlıkları oluşturduğu görülmüştür(1,2).

Tablo 2-KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

A-GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Mekonyum ileus

Uzamış sarılık

Rektal prolapsus

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

Yağlı gaita yapma, ishal

Karında şişlik

Büyüme geriliği

İntusepsiyon

Gastroözafageal reflü

Pankreas

Pankreatik yetmezlik

Pankreatit

Glükoz intoleransı

Diabetes mellitus

Karaciğer

Hepatomegali

Siroz

Portal hipertansiyon

Safra kesesi

Kolesistit

Kolelitiazis

Obstrüktif sarılık

B-RESPIRATUAR SİSTEM

Tekrarlayan bronşiolit

Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu

Pulmoner sekresyonlarda S.aureus,P.aureginosa üremesi

Tekrarlayan wheezing,astma

Nasal polipozis

Bronşektazi

Parmaklarda çomaklaşma

Hemoptizi

Pnömotoraks

Kor pulmonale

C-GENİTAL SİSTEM

Gecikmiş puberte

Sterilite

İnfertilite

D-DİĞER BULGULAR

Büyüme geriliği

Tuzlu cilt

Artrit

Yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine ait bulgular

Hipoalbuminemi,anazarka ödem

Hiponatremi,metabolik alkaloz,Psödo Bartters' sendromu.

Yukarıda sayılan sistem tutulumlarına ait belirti ve bulgulardan bir veya birkaçının birarada bulunması neredeyse kistik fibrosis hastalığı için klasik sayılabilecek bir tanı yöntemi olan ter testinin yapılmasını zorunlu kılar(1-3).Anne baba akrabalığının bulunması ve benzer yakınmaları olan veya ölen kardeş öyküsünün olması , solunum sistemine ve pankreas yetmezliğine ait klinik bulguların varlığı,üç ayrı dönemde 100 mg terde klor konsantrasyonun 60 meq/ L üzerinde ölçülmesi kistik fibrosis tanısını koydurur. Güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için iyi bir laboratuarda,deneyimli bir ya da iki teknisyen tarafından yapılmalıdır(3).

Farklı yöntemler ve başlıklar altında uygulanan terde klor konsantrasyonu ölçümü için üç evre gereklidir. Pilokarpin iontoforezi ile terin stimüle edilmesi birinci dönemi oluşturur. İkinci evrede stimüle edilen ter toplanır. Son evrede ise toplanan 100 mg terde klor konsantrasyonu ölçülür. Bazı yöntemlerde ilave olarak kondaktivite, sodyum konsantrasyonu ve ozmolarite de ölçülebilir. Halen en çok uygulama alanı olan yöntem Gibson-Cooke yöntemi- dir. Pilokarpin iontoforezi ile bir pedde toplanan 100 mg terde klor ve sodyum konsantrasyonunun ölçümü esasına dayanan bu metot 1959 dan beri pek çok merkezde güvenle kullanılmaktadır. Konkav plastik disk şeklinde kapiller tüpte toplanan terde ozmolarite, klor ve sodyum ölçümlerinin yapılabildiği makrodakt ter toplama testi 1984'den itibaren kullanım alanına girmiştir. Klor sensitif elektrotların kullanılması esasına dayanan testler ve semikantitatif yöntemler gerek yorum hatası gerekse test esnasında ortaya çıkan kontaminasyon ve buharlaşma gibi nedenlerle güvenilir olmayan sonuçları göz önüne alınarak tercih edilmemektedir(4,5). Bazı durumlarda da terde klor konsantrasyonu artmış olabilir(Tablo 3). Öykü ve fizik inceleme bulguları ile birlikte uygulanacak diğer laboratuvar incelemeler ayırıcı tanıda yararlı olacaktır(1,2).

Tablo 3-TER TESTİ POZİTİF OLAN DİĞER DURUM ve HASTALIKLAR

Ödem, kuru cilt

Vücut ağırlığının <3 kg olması

Yaşın <4 hafta olması

Adrenal yetmezlik

Ekdodermal displazi

Hipotiroidizm

Familyal hipoparatiroidizm

Nefroz

Nefrojenik diapedes insipidus

G.6.P.D eksikliği

Atopik dermatit

Mukopolisakkaridoz

Tip 1 glikojen depo hastalığı

Familyal kolestazis

Malnütrisyon

Prostaglandin E infüzyonu

Fukosidozis

Hipogamaglobinemi

Mauriac's sendromu

Anoreksia nervosa

Öykü ve klinik bulguları kuvvetle kistik fibrosis düşündüren ancak yapılan ter testi normal yada sınırda yüksek bulunan hastalarda kesin tanı oldukça sorun oluşturmaktadır. Kistik fibrosis hastalarının yaklaşık %1-2 sinde terde klor konsantrasyonunun normal değerlerde olabileceği bilindiğinden, daha komplike laboratuvar yöntemleri kullanılarak tanıya yaklaşılabilmektedir(2-6). Nazal epitelyal potansiyel farkının ölçülmesi, genetik yoldan inceleme gibi daha sofistike yöntemlerin yanı sıra karaciğer fonksiyonlarının biyokimyasal ölçümü, PTT, PT tayini, abdominal ultrasonografi, pankreas fonksiyonlarının direkt ve indirekt olarak değerlendirilmesi, yağ malabsorpsiyonu tayini, solunum yollarına ait sekresyonların mikrobiyolojik olarak incelenmesi gibi daha kolay uygulanabilen yöntemlerle kistik fibrosis ayırıcı tanısına gidilebilir(6-8).

Akciğer düz radyolojik bulgular içinde; havalanma artışı, göğüs ön-arka çapında artış, bronşiyal duvar kalınlaşmaları, yer değiştiren atelektatik alanlar, nokta tarzında infiltrasyon, halka formasyonu, konsolidasyon ve bronşektazi kistik fibrosis tanısında ve hastalığın takibinde doktora yardımcı testler arasındadır(3-5).

Solunum fonksiyon testleri hastalığın erken evrelerinde obstrüktif tipte, ileri evrelerde miks veya restriktif tipte bozukluğu gösterir. Hastalığın tanısına olduğu kadar uygulanan tedaviye alınan yanıt konusunda da hekimi yönlendiren önemli bir testtir.

Solunum yollarına ait sekresyonların mikrobiyolojik incelemeleri sonucunda özellikle *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* gibi mikroorganizmaların üretilmesi hastalığın tanısında yol gösterici olduğu gibi tedavide de hekimin üzerinde en çok durması gereken konulardır.

Yenidoğan döneminde kistik fibrosis hastalığının taranması konusu halen tartışılmaktadır. Kuzey Avrupa ülkeleri, Kanada, Amerika Birleşik Devletlerinde yenidoğan taraması uygulanırken ülkemizin de içinde olduğu pek çok ülkede tarama programları için henüz çalışmalar tamamlanamamıştır. Tarama testi olarak immünoreaktif tripsinojen (IRT) aktivitesinin tayinine ilave olarak DNA incelemeleri ile yanlış pozitif sonuçlarda azalma tespit edilmektedir. RIA-Modifiye, CIS, RIA-Own gibi hazır ticari kitlerle IRT ve kan DNA testleri birlikte uygulanarak güvenilirliği artırılmıştır. Ancak DNA testlerinin kullanılabilmesi için o ülkede en bilinen mutasyon olan delta F508 mutasyonunun sık görülmesi gerekir(9,10). Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde yapılan çalışmalarda delta F508 mutasyonu %30'un altında bulunmuştur(11). Bu nedenle DNA testlerini içeren yöntemlerin şu an için ülkemizde taramada kullanması uygun gibi görünmemektedir. Kistik fibrosis hastalığının intrauterin dönemde tanınması alanında 1989 yılında kromozom tayininden sonra yeni geliştirilen yöntemlerle gen analizleri bile yapılabilir hale gelmiştir. Prenatal tanı yöntemleri arasında direkt gen analizleri (PCR, Dot-Blot, Amplification Refractory Mutation System v.b.); intragenetik markırlarla DNA tayini (RFLP, Linkage); mikroviller enzim tayini (Alkaline fosfataz, Aminopeptidaz, Gama glutamin transpeptidaz) günümüzde en çok kullanılan tanı yöntemleri arasındadır.

KAYNAKLAR

- 1- Dinwiddie R.Cystic fibrosis.In: Dinwiddie R (ed).The Diagnosis and Management of Paediatric Respiratory Disease.Longman Group UK Limited; 1990: 177-222.
- 2- Stern CR.The diagnosis of cystic fibrosis.NEJM 1997;13:487-491.
- 3- Lusky MI.Cystic fibrosis for the primary care pediatrician.Pediatr Ann 1993;22:541-549.
- 4- Stern CR. Cystic fibrosis:Recent developments in diagnosis and treatment.Pediatr Rev 1986;7:276-286.
- 5- Fiel SB.Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis.Lancet 1993;341:1070-1074.
- 6- LeGrys AV. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis:Practical considerations.J Pediatr 1996;129:892-897.
- 7- Delmarco A,Pradal U,Cabrini G,Bonizzato A,Mastella G.Nasal potential difference in cystic fibrosis patients presenting borderline sweat test.Eur Respir J 1997;10:1145-1149.
- 8- Middleton PG,Geddes DM,Alton EW FW.Effect of amiloride and saline on nasal mucociliary clearance and potential difference in cystic fibrosis and normal subjects.Thorax 1993;48:812-816.
- 9- Green MR,Weaver LT, Heeley AF, et al.Cystic fibrosis identified by neonatal screening:incidence, genotype, and early natural history. Arch Dis Child 1993;68:464-467.
- 10- Gregg RG, Simantel A, Farrell FM, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin : Comparison of biochemical and molecular methods.Pediatrics 1997;99:819-824,
- 11- Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al.Study of 12 mutation in Turkish cystic fibrosis patients. Hum Hered 1995;45:175-177.

Bilindiği gibi Kistik Fibrozis'in tanısı terde klor miktarının 60 mEq/L'nin üstünde olması, ailede kistik fibrozis hikayesi olması, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları veya steatore gibi bulgulara dayanır.

Hastalık, çocukluk çağının hemen her yaş grubunda pulmoner ve gastroentestinal semptomlarla kendini gösterebilmektedir. Örneğin yenidoğan döneminde mekonyum ileus ve sarılık görülmekteyken süt çocukluğu döneminde büyüme geriliği, bronşolit, hipoproteinemi gibi bulgular ön plana çıkabilmektedir. Bu nedenle bu tip semptomu olan hastaların ayırıcı tanısında kistik fibrozis düşünülüp hastalara "Ter Testi" yapılmalıdır.

Ayırıcı tanıda, tekrarlayan akciğer hastalıklarına yol açan astma, allerjik bronkopulmoner aspergillozis gibi allerjik akciğer hastalıkları, laringomalazi, vasküler ring gibi anatomik bozukluklar, immotil silia sendromu, gastroözefagial reflü, trakeoözefagial fistül, yabancı cisim aspirasyonu ve immün yetmezlikler gözönünde bulundurulmalı, ayrıca gluten enteropatisi, disakkaridaz eksikliği, inflamatuvar barsak hastalıkları ve giardiazis gibi malabsorbsiyona neden olan tüm hastalıkların düşünülmesi gereklidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bu hastalıkların herbirinin kendine göre klinik ve laboratuvar bulguları vardır. Bunların bir kısmı kistik fibrozisten tamamen farklı hastalıklar olduğu halde, kistik fibrozisli hastaların klinik tablosuna eşlik edebilmektedir. Astma ile kistik fibrozisin ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gerekenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Göğüs ve Allerji Ünitesi

Tablo 1

KİSTİK FİBROZİS'İN AYIRICI TANISI

	<u>Kistik Fibrozis</u>	<u>Astma</u>
● Klinik öykü	+*	+
● Fizik Muayene	+	+
● Radyolojik Bulgu	+	+
● Bronkodil. Cevap	+	+
● Sol. Fonk. Testleri	+*	+
● Bronş. Hiperaktivite	+	+
● Deri Testleri	+*	+
● Enf.'na Meyil	+*	?
● İmmunoglobulinler	?	+
● Ter Testi	+*	-

* Ayırıcı tanıda önemli kriterler

Bronkopulmoner aspergillöz; Ig E seviyesinde yükselme, eozinofili, akciğerlerin üst kısımlarında bronşektazi ve balgamda *A. fumigatus*'un üretilmesi ile karakterizedir. Bu durum, kistik fibrozisli hastaların % 10'unda görülmektedir. Aspergillus karşı deri testlerinin kistik fibrozisli hastaların %50-80'inde pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır.

Gastoözefajial reflü; astma, bronkopulmoner displazi, trakeoözefajial fistül, anoksik ensefalopati, nörolojik bozukluklar, myopatiler, akalazia, hiatus hernisinde ortaya çıkabilmekte, kistik fibroziste ise % 10 oranında görülebilmektedir.

İmmotil silia sendromu siliyer fonksiyon bozukluğu, dekstrokalardi, sinüzit ve bronşektazi ile karakterizedir. Kistik fibrozisli hastalarda silialar anatomik olarak normaldir ancak fonksiyonları bozuktur.

Mekonyum ileusu; pankreas kanalı stenozunda, parsiyel pankreas aplazisinde, bazen de gastrointestinal sistem patolojisi olmayan hastalarda görülebilmektedir. Kistik fibroziste ise bu duruma %10-15 oranında rastlanmaktadır.

Toplumda sık görülmesi nedeni ile çocukluk çağındaki her astımlı hastada ter testi yapıp kistik fibrozis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastalıklara ilaveten ve diğer birçok hastalık aynı zamanda infant devresinde wheezinge neden olduğundan wheezy infantın ayırıcı tanısında göz önüne alınmasını gerektiren kriterler, kistik fibrozisin ayırıcı tanısı için de dikkate alınmalıdır. (Tablo 2).

Tablo 2. Kistik fibrozis ve wheezy infantın ayırıcı tanısı

Klinik özellikler	Hastalıklar
● Epidemide sırasında atak (Aralık-Nisan)	● Bronşiolit
● İki yaşın altında	
● Hafif ateş, ÜSYE	
● Ailede, çevresinde aktif hastalık	● Boğmaca
	● Tüberküloz
● Yorgunluk, takipne, apne	● Tekrarlayan aspirasyon
● Beslenme ile ilgili	
● Öksürük, kusma, yutmada zorluk, regürjitasyon	● Gastroözofajial reflü
● Prematürite, mekanik ventilasyon, uzun süreli oksijen tedavisi	● Bronkopulmoner displazi
● Sağlıklı infantta ani öksürük/boğulma belirtisi	● Yabancı cisim aspirasyonu
● Steatore, kronik veya tekrarlayan akciğer semptomları	● Kistik fibrozis
● Gelişme geriliği	● Kistik fibrozis
	● Bronkopulmoner displazi
	● Trakeoözofajial fistül
● Pozisyonel değişiklikler	● Büyük damar anomalisi,
● Konkomitant stridor	● Trakeomalazi
● Kalp üfürümü	● Kardiyak hastalık
● Neonatal başlangıçlı semptom	● Malformasyon
● Servikal veya diğer lenfadenit	● Mediastinal veya pulmoner kitle
● Bronş. sonra kronik semptomlar	● Bronşiolitis obliterans
● Kronik enfeksiyonlar, gelişme geriliği	● İmmün yetmezlik

Bu hastalıkların hepsinin kendine özgü klinik bulguları vardır. Burada özellikle bazı özel durumlar üzerinde durmak istiyorum. Nadir de olsa, 13-19 yaş grubunda ve erişkinlerde terde klor miktarı 60-80 mEq/L arasında olabilir. Buna karşılık terde klor miktarının çocuklarda 60 mEq/L ve erişkinlerde 70 mEq/L'nin üzerinde olması tanı için yeterlidir. Ara vakalarda ter testinde klor miktarı 50-60 mEq/L arasında olabilir. Bu durumlarda DNA analizi ile Fenilalaninin (F 508 pozisyonunda silinmesi veya diğer genetik bozuklukların tesbiti) tanıya yardımcı olabilir. Ayrıca solunum epitelinde bioelektrik potansiyel farklılıklarının ölçülmesi, dışkıda düşük immunoreaktif tripsin düzeyinin tayini tanıya yardımcı diğer laboratuvar bulgularıdır. Ayrıca ülkemiz genelinde çocuklarda sık görülen malnutrisyon, terde klor miktarını bir miktar yükseltebilir. Bu nedenle, ter testinin birkaç kere tekrarı veya diğer tetkikler tanıya yardımcı olabilir. Bütün bunlara rağmen, ter testi tekrarlayan veya kronik pulmoner ve gastrointestinal semptomlu hastalarda kesinlikle yapılmalı ve hastaların kistik fibrozis olup olmadığı araştırılmalıdır.

KİSTİK FİBROZİSTE SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARININ MİKROBİYOLOJİSİ

Yrd.Doç.Dr. Burçin Şener*

Kistik fibrozis (KF) ciddi ölçülerde morbidite ve mortaliteye yol açan pankreas fonksiyonlarında bozukluk ve kronik bronkopulmoner kolonizasyon ve enfeksiyonla karakterize bir hastalıktır. Hastalığın en karakteristik özelliği olguların sekresyonlarının oldukça viskoz yapıda olması ve buna bağlı olarak da solunum yolları fonksiyonlarının bozularak çeşitli türde bakterilerle kolonize ve enfekte olmasıdır. Günümüzde kistik fibrozise bağlı ölümlerin %90'dan fazlasını pulmoner enfeksiyon ve buna bağlı pulmoner yetmezlikten kaynaklandığı bilinmektedir. Bu kronik pulmoner enfeksiyonlar akut alevlenmelerle karakterize olup başlıca bulgular ateş, kilo kaybı, artan öksürük, balgam miktarı, rengi ve görünümünde değişiklik, solunum hızında artış, dispne, akciğerlerde ral ve ronküslerin duyulması ve akciğer filminde yeni infiltrasyonların görülmesidir. Her akut alevlenme akciğer fonksiyonlarının gittikçe bozulmasına ve sonuçta pulmoner yetmezlik ve ölüme sebep olmaktadır.

Kistik fibrozis olgularında görülen pulmoner enfeksiyonların patogenezinin bakıldığında şu bozukluklar dikkati çekmektedir. Bu olgularda solunum yolu epitelinde sodyum iyonu emilimi artmış, klor iyonu salınımı azalmış durumda olup pulmoner sekresyonlar dehidrate ve dolayısıyla yapışkan özelliktedir. Bu dehidratasyon KF hastalarında görülen defektif mukosilier aktiviteyi açıklamaktadır. Bunun yanı sıra bu olgularda silialı epitel kaplayan mukus proteoglikanlarının normalden fazla oranda sülfat iyonu ile bağlı olduğu gösterilmiştir. Fazla elektrik yüklü bu moleküller bakteri ve bakteri ürünleri ile kolaylıkla birleşip pulmoner sekresyonların artmış viskozitesine katkıda bulunmaktadır. Pulmoner sekresyonların bu özellikleri pek çok mikroorganizmanın solunum yollarında üremesi ve çoğalması için uygun bir ortam yaratmaktadır.

KF Mikrobiyolojisi

KF olgularının pulmoner enfeksiyonlara artmış eğilimi 1940'lardan beri bilinmektedir. Bu olgularda pulmoner kolonizasyona ve enfeksiyona en sık neden olan bakteriler *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve kapsülsüz *Haemophilus influenzae'* dir.

Staphylococcus aureus

S. aureus bu olgularda ilk ve en sık olarak izole edilen patojen ise de, *S. aureus*'a bağlı pulmoner enfeksiyonlar günümüzde antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınabilmektedir. Ancak *S. aureus* enfeksiyonlarının akciğerleri özellikle pseudomonal kolonizasyona hazırla-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

dığı da öne sürülmektedir.

S. aureus, teikoik asit ve ürettiği slime maddesi aracılığıyla solunum yolu epiteline bağlandıktan sonra pekçok virülans faktörü oluşturmaya başlar. Bunların arasında bulunan lökositinler fagositik hücreleri parçalayarak *S. aureus* suşlarının immün sistemden kaçmalarını sağlarlar. Kapsül, protein A, hemolizinler, hiyaluronidaz, katalaz, koagülaz ve çeşitli ekzotoksinler *S. aureus* enfeksiyonlarının patogenezinde rol oynayan diğer faktörlerdir.

Antibiyotik tedavisi ile kontrol altına alınabilen *S. aureus* enfeksiyonlarında genellikle antistafilokokal beta-laktamlar, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), birinci jenerasyon sefalosporinler ve makrolitler tercih edilmektedir. KF hastalarında izole edilen *S. aureus* suşlarında antibiyotik direnci genellikle penisilin G ile sınırlı olup günümüzde sık metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları bu hastalarda pek sık izole edilmemektedir.

Bazı merkezler antistafilokokal profilaksi de uygulamakta ve bu amaçla sıklıkla TMP-SMX kullanılmaktadır. Uzun süreli antistafilokokal profilaksi ile ilgili bazı problemler görülmektedir. Bunlardan bir tanesi antistafilokokal profilaksi alan KF olgularında *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve enfeksiyonun daha çabuk gelişmesine dairdir. Ancak bu konuda tamamlanmış plasebo kontrollü klinik bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Diğer bir problem uzun süreli TMP-SMX direncidir. TMP-SMX folik asit sentezini inhibe eden bir ajandır. Dolayısıyla TMP-SMX'e maruz kalan suşlar timidin sentezleyememekte ve "timidin bağımlı" hale gelmektedir. Timidin bağımlı *S. aureus* suşlarının klinik önemi olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Ancak bu suşların koloni morfolojilerinin değişik olduğu ve rutinde kullanılan çoğu besiyerinde üreyemediği bilinmektedir. Bu nedenle KF vakarından alınan solunum yolu örneklerinde *S. aureus* izolasyonu için manitol-salt agar kullanımı önerilmektedir.

Pseudomonas aeruginosa

Antistafilokokal antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve KF hastalarının daha ileri yaşlara kadar yaşayabilmeleri sonucunda *P. aeruginosa* bu olgularda pulmoner enfeksiyon yapan en önemli patojen haline gelmiştir.

KF'li bir hastadan ilk izole edilen *P. aeruginosa* suşları genellikle nonmukoid olup, kolonizasyon veya enfeksiyon kronikleştikçe mukoid morfotipe dönüşmektedir. Mukoid suşların in-vitro kültür ortamında spontan olarak nonmukoid forma da dönüştüğü bilinmektedir. Bu olgulardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının piyosin tiplendirme, faj tiplendirme, serolojik tiplendirme ve DNA tiplendirme sonuçları mukoid ve nonmukoid suşların klonal varyantlar olduğunu göstermektedir.

Mukoid morfitip, bu suşların aljinat veya mukoid ekzo polisakarit üretmelerine bağlı olarak ortaya çıkar. Aljinat, D-mannuronik asit ve L-glukuronik asit polimeridir. Aljinatın mukoid suşların, solunum yolu epitel hücrelerine adherensini artırdığı, ayrıca suşların özgül antikorlarla kaplanmasını önleyerek opsonik fagositoz olayını da bloke ettiği gösterilmiştir. Aljinat üretimi ile *P. aeruginosa*'nın KF'li olguların akciğerindeki dehidratasyona dirençli hale geldikleri düşünülmektedir. *P. aeruginosa* suşlarında aljinat dışında patogeneizde rol oynayan diğer virülans faktörleri ekzotoksin A, ekzoenzim S, bazı proteazlar (kollajenaz, elastaz, fibrinolizin), fosfolipaz C, pili ve lipopolisakarittir.

Aljinatın, *P. aeruginosa*'nın biofilm matriksi içinde mikrokoloniler oluşmasında rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu mukoid mikrokoloni oluşumu konakçının patojeni temizlemesini zorlaştırmaktadır. Mikroorganizma fagositoz yoluyla temizlenememekte, ancak artan nötrofil kemotaksisi ve nötrofil elastaz aktivitesi ve immün kompleks birikimine bağlı olarak pulmoner dokuda hasar gelişmektedir. Aljinat biyofilm aynı zamanda antimikrobiyal ajanlar için polianyonik bir bariyer de oluşturmakta, böylelikle *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı azalmaktadır.

Pseudomonas proteazların solunum yolu epitelinde musinlerin salınmasına yol açtığı bilinmektedir. KF'lilerde bu musinler hayli sulfonlanmış durumda olup, kalsiyum iyonları varlığında aljinatla birleşip tipik visköz jeli oluşturmaktadır. Jel oluşumu da mikrokolonilerin oluşmasını destekleyip silier aktiviteyle mikroorganizmaların temizlenmesini iyice güçleştirmektedir.

KF akciğerinde görülen *P. aeruginosa* enfeksiyonları ilk başlarda nonmukoid suşlarla olup, kronik enfeksiyon mukoid varyantlarla gelişmektedir. Nonmukoid morfolojiyi değiştiren konakçı ve bakteriyel faktörlerin rolü halen açıklığa kavuşmuş değildir. Çeşitli çalışmalar KF hastalarından elde edilen *P. aeruginosa* suşlarının %90'a varan oranlarda mukoid morfolojiye olduğunu öne sürmektedir. Tüm nonmukoid *P. aeruginosa* suşlarının spontan olarak aljinat sentezleyen mukoid morfolojiye dönüştürmek için gerekli genetik potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir. Mukoid morfolojiye *P. aeruginosa* suşları KF olguları dışında çok nadiren izole edilmektedir. Bu nedenle solunum yolu örneklerinden mukoid *P. aeruginosa* izolasyonu KF tanısı için patognomonik olarak kabul edilmektedir. *P. aeruginosa* ile kronik kolonizasyonda rol oynayan bakteriyel virülans faktörlerinin yanı sıra KF'li konağa ait bazı özellikler de bu olguların *P. aeruginosa* pulmoner enfeksiyonlarına yatkınlığını açıklayabilir. CFTR (kistik fibrozis transmembran regülatör) mutasyon genotipleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar, bu hastalarda *P. aeruginosa* ile kolonizasyon riskinin bileşik homozigotlarda yani bir mutasyon F-508, diğeri ise başka bir önemli CFTR alelinde daha yüksek olduğunu öne sürmektedir.

KF'li bir hastadan mukoid *P. aeruginosa* izolasyonu sıklıkla bozulmuş akciğer fonksiyonları ile ilişki halindedir. Akciğer fonksiyon bozukluğu genellikle aljinat antikorlarındaki artışla birlikte seyretmektedir. Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu olan tüm KF olgularında aljinat antikorları, mukoid suşun akciğerlerden eşzamanlı izolasyonuna bağlı olmaksızın gösterilebilir.

KF hastalarında saptanan *Pseudomonas* enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisi günümüzde halen ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Antipseudomonas tedavisi takiben kantitatif kültürlerde *P. aeruginosa* anlamlı ölçüde azalmakta, hatta yol olmakla birlikte tedavisi takiben 1-3 ay içinde balgamda *P. aeruginosa* sayısı tekrar yükselmektedir. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, tekrar saptanan bu suşların etkisi ile aynı genotipte olabileceği gibi farklı genotipte suşlar olabildiğini de göstermektedir.

KF olgularının solunum yollarına antimikrobiyal ajanların penetrasyonu yukarıda değinilen sebeplerden ötürü oldukça zordur. Tedavide kullanılan antibiyotikler genellikle *P. aeruginosa* için subinhibitör konsantrasyonlarda kalmaktadır. Buna rağmen tedavisi takiben klinik bir iyileşme saptanmaktadır. Çeşitli çalışmalar, bu iyileşmenin bakterinin eradikasyonu

nuna değil, virülans faktörlerinin ekspresyonunun inhibisyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. P. aeruginosa ile enfekte KF hastalarının tedavisinde günümüzde önerilen protokol, seftazidim veya imipenemin bir aminoglikozitle birlikte parenteral kullanımınıdır. Ayrıca siprofloksasin de oral antipseudomonal etkisi nedeniyle bu olgularda tercih edilen bir diğer ajanıdır. P. aeruginosa eradikasyonu için uygulanan antimikrobiyal ajan baskısının bazı etkileri olduğu bir gerçektir.Öncelikle,tedavi sırasında kullanılan ajana karşı MIC değerleri kademeli olarak artmakta ve bu antibiyotige dirençli bir subpopulasyon oluşmaktadır. Oluşan bir subpopulasyon hem olgunun kendisi açısından hem de diğer kistik fibrosizli olgulara yayılımı açısından bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle bu olgulardan izole edilen P. aeruginosa suşlarını antibiyotik duyarlılığını çok dikkatli olarak monitörize edilmesi gerektiği görülmektedir.

Burkholderia cepacia

İlk kez 1950'lerde Burkholder tarafından çürük soğanlardan bir bitki patojeni olarak izole edilmiştir. KF olgularında B. cepacia'ta bağlı kolonizasyon ilk kez 1970'lerde rapor edilmiştir.

KF'te B. cepacia üç tür kliniğe yol açmaktadır:

- 1.Kronik asemptomatik taşıyıcılık
- 2.Kronik enfeksiyon ve buna bağlı olarak akciğer fonksiyonlarının gittikçe bozulması
- 3.Akut fulminan akciğer enfeksiyonu ve sepsis.

KF'te B. cepacia ile kolonizasyon ile ilgili risk faktörleri tanımlanmıştır: Bunlar altta yatan akciğer hastalığı, artan yaş B. cepacia ile kolonize kardeş varlığı, aminoglikozit kullanımı ve son 6 ay içinde hastaneye yatma öyküsüdür. Epidemiyolojik çalışmalar B. cepacia'nın kişiden kişiye kolaylıkla geçtiğini ve kolonize olguların hastanede kontaminasyona yolaçarak bulaşma riskini artırabileceğini göstermektedir. Bulaşma riski P. aeruginosa'dan daha yüksektir.

B. cepacia'nın KF'li olguların balgam örneklerinden izolasyonu önemli bir problem oluşturmaktadır. Seçici bir besiyeri kullanmaksızın, özellikle mukoid bir P.aeruginosa suşu ile kolonize olmuş bir olgunun balgamından B. cepacia'nın izolasyonu neredeyse olanaksızdır. Bu amaçla PC ve OFPBL olarak isimlendirilen 2 özel besi yeri tanımlanmıştır.

Antimikrobiyal direnç, B. cepacia'nın akciğerde kalıcı enfeksiyon yapmasında önemli rol oynamaktadır. Günümüzde aerosol şeklindeki tobramisin ve bir diüretik olan amiloridin birlikte kullanımına yönelik çalışmalar ümit vermektedir. Diğer tüm antimikrobiyal ajanlara dirençlidir.

Diğer antimikrobiyal patojenler:

H.influenza: KF olgularından en sık izole edilen patojenler arasındadır. Büyük bir çoğunluğu tiplendirilemeyen kapsülsüz suşlardır. Sözü edilen diğer patojenlerin aksine akciğerlerde uzun süreli kalıcı değildir. Alevlenmeler de rol oynayabilir, ancak kronik progressif pul-

moner bozulmada primer bir rolü olduğuna dair bulgu yoktur. Özellikle mukoid P.aeruginosa suşlarıyla kokolonizasyon durumunda selektif besiyerinin kullanımı önemlidir.

Mikobakteriler: Kronik akciğer enfeksiyonlarındaki rolüne dair kesin bir bulgu olmakla birlikte çeşitli merkezlerde M.chelonei, M. fortuitum, M. avium intrasellülar ve M. tuberculosis'in izole edildiğine dair raporlar vardır. KF olgularının balgamlarında Mikobakterium izolasyonu oldukça güçtür. Bu nedenle ajanın saptanmasında direkt mikroskopi ve PCR önemli rol oynar.

Funguslar: KF olgularında en sık elde edilen fungus Aspergillus fumigatustur. Balgamdan A. fumigatus izolasyonu tanıyı destekler. Antikorlar % 31-37 arasında pozitif bulunur. Candida albicans bu olgularda sıklıkla izole edilmekle birlikte akciğer hastalığındaki patojenik rolü henüz kesinlik kazanmamıştır.

Virüsler: KF'li hastalarda virüslerin silier aktiviteyi bozarak bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırladığı düşünölmektedir. Sıklıkla RSV, Influenza ve Parainfluenza etkindir. Özellikle kronik P. aeruginosa enfeksiyonlu olgularda RSV'nin çok sık göröldüğü gözlemlenmiştir.

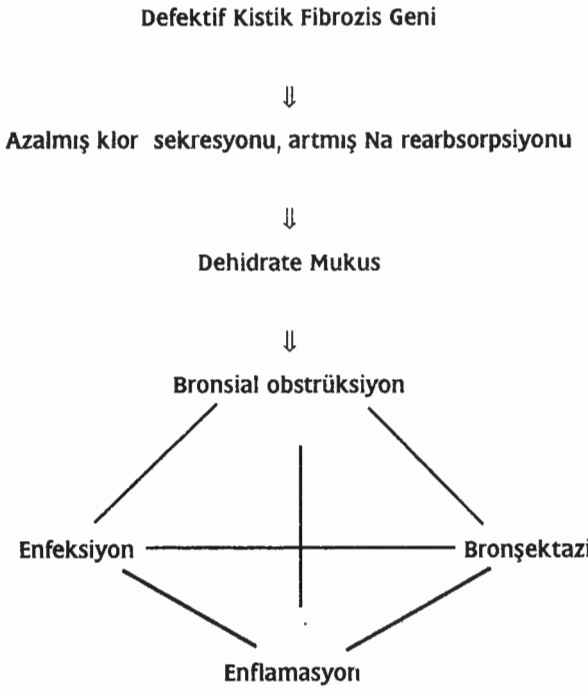
KF'li olgularda alınan örneklerin mikrobiyolojik değerlendirimi: Yapılan çalışmalara KF'li olgulardan alınan balgam örneklerinin akciğerlerdeki mikroflorayı yansıttığını göstermiştir. Alınan bu balgam örneği gram boyası ile boyanıp mikroskopta incelendiğinde her sahada 25 veya daha fazla parçalı lökositin ve 10 veya daha az sayıda epitelin olduğu örnekler uygun örnekler olarak değerlendirilmektedir. Bebekler ve balgam çıkaramayan çocuklarda örnek almak için en sık kullanılan yöntem boğaz sürüntüsü örneği veya farenkse dokunarak öksürme refleksini stimüle edip aşağıdan gelen sekresyonları yine sürüntü ile elde etmektedir. Alınan her örnek olası patojene özgül, seçici besiyerlerine inoküle edildiğinde bu patojenlerin izolasyonu şansını yükselmektedir.

- Mannitol-tuz agar 35-37 °C, normal atmosfer, S. aureus
- Mac Conkey veya EMB (eozin metilen blue) agar : 35-37°C, normal atmosfer, P.aeruginosa, diğer nonfermentatif bakteriler, enterik bakteriler
- Basitrasinli %10 at kanlı çikolata agar: 35-37 °C, %10 karbondioksitli atmosfer; H. influenza
- PC veya OFPBL agar : 35-37 °C normal atmosfer ; B. capecia
- 5% koyun/at kanlı agar: 35-37 °C , %10'lu karbondioksitli atmosfer; S. pyogenes, S. pneumoniae, S. aureus, M. catarrhalis
- Sabouraud dekstrozu agar (antibiyotikli): 30-35 °C, normal atmosfer; küf ve mayalar.

KAYNAKLAR

1. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinski A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 267-275.
2. Bartlett JG, Brewer RS, Ryan KJ. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections. In: Coard JA (ed). Washington DC, 1977.
3. Channey HR, Fink RJ. Chronic lung infection with *P. aeruginosa* in cystic fibrosis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1991; 4: 140-144.
4. Gilligan PH, Gage PA, Brashaw LM, Shidlow DV, DeCicco BT. Isolation medium for recovery of *P. cepacia* from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 5-8.
5. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with CF. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 35-51.
6. Gowan JRW, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoicid *P. aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol Rev* 1996; 539:74.
7. Hodon ME. Bacterial infection in CF: special reference to *Mycobacteria* and *B. cepacia*. *Pediatr Pulmonol* 1995; 11: 66-67.
8. Hoppe JE, Theurer-Mainka U, Stern M. Comparison of three methods for culturing throat swabs from CF patients. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1896-1898.

Akciğer kistik fibrozisde tutulan diğer organlardan bir kaç nedenle farklıdır. Birincisi, hastalıkta mortaliteye yol açan en önemli organdır(1). İkincisi, diğer organlardan farklı olarak intrauterin hayatta ve doğumdan sonra enfeksiyon ve enflamasyon başlamadan önce tamamen normaldir(2). Ancak doğumdan hemen sonra belirli bir bakteriyal flora ile inatçı ve tekrarlayan enfeksiyonlar , şiddetli enflamasyonun etkisi ile değişikliğe uğramağa başlar. Süregelen enflamasyon, hava yollarına hasar verir, gaz alış-verişini bozar ve zaman içerisinde ölüme neden olur (3) (Şekil 1).



Şekil 1: Kistik Fibrozis akciğer hastalığında önerilen patofizyolojik mekanizma

Akciğer Hastalığının Tedavisi

Kistik fibrozisde akciğer hastalığının tedavisi doku hasarında rol oynayan bütün mekanizmaların hepsine yönelik ele alınmalıdır.

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

A- Solunum Yolu Obstrüksiyonunun Azaltılması

Solunum yolu Klerensinin Sağlanması

Solunum yollarındaki yapışkan pürülan sekresyonların temizlenmesi yıllardır kistik fibrozis tedavisinin önemli bir parçası olmuştur. Çeşitli çalışmalar solunum fizyoterapisinin olumlu sonuçlarını ortaya koymuştur. Bu nedenle kistik fibrozisli hastaları izleyen kliniklerde solunum fizyoterapistinin ekibin içinde yer alması önemle gerekmektedir (4).

Bronkodilatörler

Mukus klirensini arttırmak üzere fizyoterapi öncesi küçük hava yollarını genişletici ilaçlar genellikle uygulanmaktadır. Kistik fibrozisli hastaların %25-50 sinde bronşiperreaktivitesi saptanmış olup, ancak solunum fonksiyon testlerinde bronkodilatör ile belirgin iyileşme gösterilen hastalarda devamlı kullanılması önerilmelidir. Bir grup kistik fibrozisli hasta bronkodilatörlere paradoksik cevap vermektedir. Bu hastalarda bronkodilatör kullanımı kontrendike olduğu gibi, böyle bir tedavinin mutlaka bireysel olarak klinik ve solunum fonksiyon parametrelerine göre ayarlanması gerektiği hatırlanmalıdır(5).

Kistik Fibrozis Balgamının Özelliklerini Değiştirmeye Yönelik Tedaviler

N-asetil sistein ve diğer denenmiş mukolitik ajanların bronş irritasyonu edici etkisi ve istenmeyen yan etkileri nedeniyle tedavi protokollerine girmeleri pek mümkün olmamıştır. Diğer taraftan, kistik fibrozisli hastaların balgamlarında parçalanmış nötrofillerden açığa çıkan deoksiribonükleik asit yüksek konsantrasyona ulaşmakta ve balgam viskoelastisitesini arttırmaktadır. Yıllar önce bovin pankreatik deoksiribonükleaz'ın (DNase) balgam viskozitesini azalttığı gösterilmiş fakat yan etkileri nedeniyle kullanılamamıştır(3). Rekombinan insan DNase üretildikten sonra ilk önce invitro olarak balgam viskozitesini azalttığı ortaya konmuş, daha sonra faz 1,2 ve 3 çalışmaları tamamlanmıştır(6).

Daha çok erişkin ve sınırlı sayıda çocuk çalışması DNase tedavisinin balgam viskozitesini dramatik olarak azalttığını, zorlu vital kapasite ve 1. saniyede zorlu ekspiratuar hacim ölçümlerinde % 10-12 iyileşme sağladığını solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle antibiyotik kullanımını seyreklettiğini ortaya koymuştur(3,6,7).

B- Enfeksiyonların Kontrolü

Kistik fibrozisli hastaların akciğerlerinde ilk dönemlerde Stafilokokus aureus ve Hemofilus influenza enfeksiyonları daha sonra hastalık ilerledikçe pseudomonas enfeksiyonları görülmeğe başlar. Bir süre sonra pseudomonas kolonize olarak aralıklı ekzazerbasyonlar yapar. Devamlı ve aşırı bakteriyel yük ile temasta olan bu hastaların enfeksiyon ekzazerbasyonlarında minimal klinik değişiklikler olduğundan, herhangi bir hastanın enfeksiyon bulgularına göre çok daha az bulgunun dikkate alınması gerekir(3,8). Aşağıdaki bulgular kistik fibrozisli bir hastanın antimikrobiyal tedavi almasını gerektirebilir:

Kistik Fibrozisde Antimikrobial Tedavi Endikasyonları:

- Produktif öksürükte artış
- Balgamın hacmi ve görünüşünün değişmesi
- Solunum hızının artması ve dispne
- Yeni oskültasyon bulguları
- Yeni radyolojik infiltrasyonlar
- Akciğer fonksiyon testleri ve oksijen saturasyonunda düşme
- İştah ve ağırlık azalması
- Yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransı
- Ateş
- Yeni izole edilmiş bakteriyel patojen
- Beyaz küre ve eritrosit sedimantasyon hızı artışı

Antibiotikler

Bu hastalarda bir çok antibiotiğin farmakokinetiği değiştiği için hastalar daha yüksek doz ve daha az intervaller ile antibiotik gereksinimi gösterirler. Ayrıca antibiotik tedavi süresi mutlaka klinik ve laboratuvar cevaba göre düzenlenmeli ve gerektiği kadar uzun tutulmalıdır.

Hastanın solunum bulgularının artması ile intermittan oral antibiotik tedavileri yapılır. Stafilkokus aureus için dikloksasillin, sefalekssin, klindamisin, Hemofilus influenza için ise trimetoprim-sulfometaksazol, amoksisilin-klavulanat, sefuroksim aksetil önerilmektedir. (3). Antibiotik uygulamasının hemen arkasından tekrar üreme saptanıyorsa devamlı antibiotik kullanan merkezler olduğu gibi, bazı hekimler minimal akciğer bulguları olan süt çocuklarına da stafilkokok enfeksiyonu varlığında devamlı antibiotik uygulamaktadırlar. Bir çok Avrupa merkezinde iki veya üç kez arka arkaya alınan kültürde pseudomonas üremesi kolonizasyon olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda kontrollü ve kontrolsüz yapılmış çalışmalar nebulizasyon şeklinde kullanılan kolistin, aminoglikozid ve bazen beta-laktam antibiotiklerin akciğer fonksiyonlarını ve klinik durumu olumlu etkilediğini göstermiş ve bu nedenle pseudomonas kolonizasyonu olan çocuklarda bir çok merkez devamlı nebulizasyon antibiyotik tedavisi geleneğini yerleştirmiştir (9-10).

İmmünoterapi

Bir kez kolonize olduğu zaman pseudomonası tamamen akciğerden temizlemek mümkün olmadığı için enfeksiyonun önlenmesi konusunda bazı çalışmalar yapılmıştır. Aşılama yolu ile aktif immünoterapi çalışmaları hayal kırıklığı yaratmıştır. Bununla birlikte halen pseudomonas aşısı geliştirme üzerinde durulmaktadır.(3)

Viral enfeksiyonların akciğer fonksiyonlarının daha hızlı kaybına neden olduğu bilin-

mektedir. Kistik fibrozisli hastalarda uygulanan yıllık influenza aşları bu tip enfeksiyon insidansını azaltmaktadır. (11)

C- Enflamasyona yönelik tedaviler

Enflamasyona ilişkin bulguların kistik fibrozisli süt çocuklarında enfeksiyonların varlığından da önce tesbit edilmesi, yine bu bulguların ağır hastalığa ve eksazerbasyon devresine sınırlı olmaması son zamanlarda kistik fibrozisde enflamasyonun önemli bir rol oynadığını ve akciğer hasarından kısmen sorumlu olduğunu göstermeğe başlamıştır(12). Kistik fibrozisdeki enflamasyonun nötrofil domine olduğu balgamda kuvvetli nötrofil kemoatraktanı olduğu bilinen IL-8 'in yüksek bulunmasının yanısıra , histolojik olarak da ortaya konmaktadır. Kistik fibrozisde akciğer hasarını önlemek için antiinflamatuvar kullanımı denenmiştir. Bu konudaki ilk çalışmalardan biri 4 yıl süre plasebo kontrollü , çift kör oral prednisolon tedavisi ile yapılmış, steroid kullanan çocuklarda hastane yatışlarının azaldığı, solunum fonksiyon testlerinin düzeldiği saptanırken, steroide ait çok sayıda yan etki gözlenmiştir(13). Başka bir çalışma ise ibuprofen kullanımının akciğer fonksiyon testindeki azalmayı ve hastane yatış sayısını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (14). İnhaled steroidlerin etkisini araştırmak için yapılmış olan çalışmaların ise çoğu zaten ilerlemiş hastalığı olan hastalarda veya hospitalize edilmiş hastalarda yapılmış olup sonuçları çelişkili bulunmuştur.

Sonuç olarak , kistik fibrozisdeki akciğer hastalığını kontrol altına alabilmek için erken başlayan enflamasyon ile mücadele edilmesi önemli görülmektedir. Ancak bugün eldeki veriler bunun hangi tedavi modalitesi ile yapabileceği konusunda yeterli bilgi sağlamamaktadır.

D- Diğer tedavi yöntemleri

Antiproteazlar

Kistik fibrozisli hastalarda nötrofil elastazının yüksek bulunması ile proteaz-antiproteaz dengesinin de bozuk olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle bir antiproteaz olan alfa-1-antitripsinin aerosol olarak verilmiş, nötrofil elastaz aktivitesini azalttığını, pseudomonasa karşı bakterisidal aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir.(15)

İyon transport düzenleyicileri

Amilorid ve Üridin trifosfat gibi iyon transport düzenleyicileri ile kistik fibrozisde azalmış olan klor sekresyonunun alternatif kanalların kullanılarak düzeltilmesi ile ilgili olumlu çalışmalar sürdürülmekte olup, çocuklar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.(3)

E- Akciğer transplantasyonu

Son yıllarda son dönem akciğer hastalığı olan kistik fibrozisli hastalar için akciğer transplantasyonu bir tedavi yöntemi olarak belirmiştir. Aşağıdaki durumlar transplantasyon için kontrendikasyon oluşturmaktadır:

- 1) Yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- 2) Psikososyal uyumsuzluk
- 3) Aktif mikobakteri veya aspergillus enfeksiyonu
- 4) Diğer organ yetmezlikleri
- 5) Ağır malnütrisyon

Bir çok son dönem akciğer hastasında bu belirtilen durumlardan en az birinin olduğu düşünülürse hasta seçiminin zor olduğu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca 1990-1994 yıllarında yapılan bir taramada 1862 kistik fibrozis hastasının transplantasyon beklemesine karşılık ancak 308 'inin bu şansa kavuştuğu gösterilmiştir(1). Başka bir çalışmada ise transplant sonrası bir yıllık sağ kalımın % 85 , iki yıllık sağ kalımın % 67 olduğu bulunmuştur(3).

Sonuç olarak akciğer transplantasyonu bir ümit ışığı olmakla birlikte tedavi için tam bir çözüm olduğunu söylemek mümkün değildir.

F- Gen tedavisi

Gen tedavisi halen deneme devresinde olup retroviruslar, adenoviruslar, liposomlar, DNA konjugatları gibi vektörler kullanılmaktadır. Henüz elde edilen sonuçlar çelişkili olmakla birlikte , verilen genetik materyalinin yarı ömrünün olması ve sadece akciğere gönderilmesi gibi sorunları da bulunmaktadır.

Bütün bunların sonucunda , kistik fibrozisdeki akciğer hastalığının oldukça kompleks bir patogenetik mekanizmaya dayandığını , tedavisinde hızla gelişen teknolojik olanaklara rağmen hem hastayı izleyen merkezin hem de hasta ailesinin oldukça yoğun maddi ve manevi çabalarının gerektiğini söylemek mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Cystic Fibrosis Foundation 1995, Patient Registry 1994, Annual Data Report Bethesda Maryland.
2. Sturgess J, Imrie J Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. Am J Pathol 1982; 106:303-311
3. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. State of art cystic fibrosis. Am Rev Resp Crit Care Med 1996; 154:1229-1256.
4. Rossman CM, Waldes R, Sampson D, Newhouse MT. Effect of chest physiotherapy on the removal of mucus in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1982; 126:131-135.
5. Pattishall EN. Longitudinal response of pulmonary function to bronchodilators in cystic fibrosis, Pediatr Pulmonol 1990; 9:80-85.
6. Hodson ME, Shah PL. DNase trials in cystic fibrosis. Eur Respir J 1995; 8:1786-1791.
7. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken MI, et al. Efficacy and safety of short -term administra-

tion of aerosolised recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145-151.

8. Hoiby N, Friis B, Jensen K, Koch C, et al. Antimicrobial chemotherapy in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand (Suppl.)* 1982; 301: 75-100.
9. Hodson ME, Penketh ARL, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 2: 1137-1139.
10. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-1746.
11. Wang EEL, Prober CG, Manson B, Corey M, Levinson H. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1984; 311: 1653-1658.
12. Balfour-Lynn I, Dinwiddie R. Role of corticosteroids in cystic fibrosis lung disease. *J R Soc Med* 1996; 89:8-13.
13. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Cotton HR. Alternate day prednisolon reduces the morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985;ii: 686-688.
14. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1995;331:848-854.
15. McElvaney NG, Hubbard RC, Birer P, Chernick MS, et al. Aerosol alpha-1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. *Lancet* 1991;337:392-394.

İnhalasyon tedavisi solunum sisteminin lokal tedavi yöntemi olup, diğer tüm lokal tedavilerin avantajlarına sahiptir (1). İlacın etki için sistemik dolaşıma geçmesi gerekmediğinden daha düşük dozlarda ilaç kullanılır ve doza bağımlı yan etkiler az olup tedavi edici indeksleri yüksektir. İnhalasyonla ilaç direkt olarak etki alanına verildiğinden tedavi etkinliği sistemik ilaç kullanımına göre daha erken başlar.

KULLANIM AMAÇLARI

Bronşiyal hijyen: Aerosol tedavisi ile solunum yollarının kuru, yapışkan sekresyonları hidrate edilerek yumuşaması sağlanır. Öksürük refleksi uyarılarak mukosilyer klirens artar.

Solunan havanın nemlendirilmesi: Solunan hava üst solunum yollarından geçerken nemlendirilir ve alt solunum yollarının kuruması engellenir. Entübe ve trakeotomili hastalarda bu özellik ortadan kalkacağından nemlendirici olarak buhar oluşturan aletler kullanılabilir. Bu amaçla sıklıkla fazla hacim üreten nebulizerler kullanılır.

İlaç verilmesi: Bu amaçla sık olarak kullanılan ilaçlar; beta 2 adrenerejik agonistler (salbutamol), antikolinerjikler (ipratropium bromid), kortikosteroidler (beklametazon, triamsinolon), antiinflamatuvar ilaçlar(kromolin sodyum), antibiyotikler (kolistin, aminoglikozitler), antiviral ajanlar (ribavirin), antiparaziter ilaçlar (pentamidin) ve kistik fibroziste kullanılan rhDNase'dir.

Bu amaçla inhalasyon tedavisinin sık olarak kullanıldığı hastalıklar; bronşiyal astma, kistik fibrozis, prematürenin kronik akciğer hastalığı, bronşektazi ve siliyer diskinezi ve HIV/AIDS'dir.

İNHALASYON TEDAVİSİNDE SIK KULLANILAN ALETLER

Fazla hacimde aerosol üretenler: - Ultrasonik nebulizerler
- Hidrodinamik nebulizerler
- Fazla hacimli jet nebulizerler

Az hacimde aerosol üretenler: - Küçük hacimli jet nebulizerler
- Ölçülü doz inhalerler(metered dose inhalers- MDIs)
- Kuru toz inhaler (Dry powder inhalers-DPIs)

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Ünitesi

Ultrasonik nebulizerler: Elektrik enerjisinin hızlı titreşen bir pizoelektrik transdüsere uygulanması ile yüksek frekanslı dalgalar oluşturulur (2-4). Bu dalgaların yüzeyde bulunan solusyonu etkilemesi ile aerosol üretilir. Bu grup nebulizerler genellikle 1-10 µm çapında aerosol üretirler ve üretim hacimleri 1-10 ml/dk'dır. Sıklıkla solunum yollarının nemlendirilmesi, hipertonic salin verilerek kuru sekresyonların hidrasyonu ve öksürüğün uyarılması, mekanik ventilatörde solunan havanın nemlendirilmesi amacıyla kullanılırlar. Hidrodinamik ve büyük hacimli jet nebulizerler de benzer özellik taşıyabilir.

Ölçülü doz inhalerler: Koopere olan çocuklarda ve erişkinlerde kullanım kolaylığı sağlar ve genellikle ilk seçenektir (2-7). Bronşiyal astmada akut atak dışında sıklıkla kullanılır. Nebulizer tedavide kullanılan solusyondan daha konsantrite ilaç bolus olarak verilir. Kolay taşınabilir, kısa süreli kullanımı, inhale steroid tedavisinde nebulizer tedaviye üstünlüğü ve ucuz olması avantajlarıdır. Optimal depolama için uygun şekilde kullanımı gerekir. Koopere olmayan çocuklarda ağız ve farinkste ilaç tutması nedeniyle akciğerde depolanan ilaç miktarı azalır. Fazla miktarda ilaç verilmesinde genellikle kullanılmazlar. Yine inhalasyon tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmının bu şekilde hazırlanmamış olması ve ilaç hazırlanmasında kullanılan kloroflorokarbonun ozon tabakasına zarar vermesi istenmeyen özelliklerdendir.

Sistem; basınçlı ilacın depolandığı kısım, valv sistemi ve ağız kısmından oluşur. Her sıkkıda önceden planlandığı şekilde 60-90 ml hacminde gaz verir. Partiküllerin çoğunluğunu 2-5 µm büyüklüğündedir. Ancak ilacın çoğunluğu büyük partiküllere yüklendiğinden ağız ve orofarinkste depolanan ilaç miktarı fazladır. En ideal koşullarda bile ilacın ancak %9-12'si alt solunum yollarına ulaşır.

Kullanımda kuru toz inhaler vücut ısısına kadar ısıtılır ve hızlıca çalkalanır. Ters tutularak ağız kısmı dudaklar arasına alınır. Yavaş ve derin inspiyum yapılırken (inspiratuvar akım hızı 0.5-0.7 L/sn) ilaç sıkılır ve maksimal inspiyum yapılarak soluk 6-10 saniye tutulur. Bir sonraki dozda ilaç depolanmasını artırmak için 3-10 dakika beklenir. Steroid kullanılıyorsa ağız ve farinks su ile çalkalanır.

Küçük çocuklarda uyumu artırmak ve ilacın üst solunum yolları ve ağızda depolanmasını azaltmak için kuru toz inhalerler ara hacim genişleticilerle birlikte kullanılabilirler. Küçük tidal hacimlerde soluyan çocuklarda kullanılan hacim genişletici küçük olduğunda ortamdaki ilaç konsantrasyonu yüksek olup akciğerde depolanma artar. Bu nedenle kullanılan ara genişleticinin hastanın yaşına uygun olması gerekmektedir. İlaç ara genişleticiye sıkıldıktan sonra inspiyumun gecikmesi inhale edilebilir aerosol miktarını azaltır. Yine ilacın ara genişleticiye ardışık sıkımları aerosollerin çepere yapışması ve birbirleri ile konglomere olarak çaplarını artırmaları nedeniyle inspire edilebilir partikül miktarını azaltır. Koopere olan hastalarda ara hacim genişleticilerin kullanım üstünlüğü yoktur. Yine inspiyum sırasında otomatik olarak ilaç veren modelleri geliştirilmiş olup el ile ilacın verilmesi sırasında uyum sorununu ortadan kaldırmıştır.

Kuru toz inhalerler: Ölçülü doz inhalerde kloroflorokarbon kullanılması nedeniyle bu sistemin yerine kullanılmak amacıyla üretilmişlerdir (2-4). İlacın aerosol hale gelmesi inspiatuvar akım ile sağlanır. Aerosol oluşumu için optimum inspiatuvar akım hızı 1-2 L/sn akım hızı olmalıdır. Uygun şekilde kullanıldığında depolama MDIs'a benzer. Küçük çocuklar bu akım hızında soluk alamadıklarından bu sistemi kullanamazlar. İnspiyum sonunda soluğun tutulması ilaç depolanmasını artırmaz. Az sayıda ilaç bu şekilde hazırlanmış olup yüksek dozda ilaç verilemez. Entübe edilmiş hastalarda kullanılamaz.

Küçük hacimli jet nebulizerler: İlaç vermek amacıyla üretilmişlerdir(2,3,8). Solüsyon kapasiteleri az olup 15-20 ml kadardır. Ancak bu hacimde solüsyon kullanıldığında nebulizasyon süresinin uzaması ve uyumun azalması nedeniyle optimal 4-6 ml hacim kullanılır. Bronkodilatörlerde ise solüsyon genellikle 2.5-3.5 ml hacimde hazırlanır. Rezidüel hacimleri genellikle 0.8 ml'nin altındadır. Devamlı çalışan nebulizerlerde normal soluma ile akciğerlerde depolanan ilaç miktarı başlangıçtaki ilacın genellikle %2-10'u kadardır. Bu nedenle diğer inhalasyon yöntemlerine göre daha yüksek dozlarda ve daha uzun süreli tedavi gerekir.

Aerosol küçük bir delikten geçen gaz akımı ile oluşur. Nebulizere gazın girmesi ile hacminin aniden genişlemesi negatif basınç ile solüsyondan partiküller oluşturur. Oluşan büyük partiküller solüsyona yeniden çökerken küçük partiküllerin bir kısmı inhale olur. Farklı jet nebulizerler farklı atım hacimlerine sahip olup bir tip nebulizerde atım hacminin en önemli belirleyicisi aerosol oluşturan gazın akım hızıdır. Modern nebulizerde yapılan küçük değişikliklerle daha fazla hacimde ve istenilen büyüklükte aerosol üretilebilmektedir.

Inspiryum ve ekspiryumda devamlı çalışan nebulizerlerde üretilen aerosolün yarısı ekspiryum sırasında dışarı verilir. Bu kaybı azaltmak için intermitan olarak solunumun inspiryum fazında çalışan nebulizerler geliştirilmiştir. Bu nebulizerlerde ilaç kaybı ve çevrenin kontaminasyonu azaltılmıştır. Ancak bu nebulizerlerin çalışması hasta tarafından yönetildiğinden hastanın kooperasyonu gerekir. Yine açılıp kapanan bir kapak yardımıyla inspiryumda açılıp hava girişini sağlayan, ekspiryumda kapanarak ilaç kaybı önemli oranda azaltılmıştır.

NEBULİZERDE AEROSOL OLUŞUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Aerosol oluşturan gaz akımı: Jet nebulizerlerde aerosol oluşturan sürücü gaz akımının artırılması birim zamanda oluşan aerosol miktarını artırır, aerosol çapını küçültür, nebulizasyon süresini kısaltır (2,3,9). Optimal akım hızı nebulizer ve kullanılan ilacın yoğunluğuna göre değişmekle birlikte genellikle 6-10 L/dk arasındadır.

Rezidüel hacim: İnhalasyonun tamamlanmasından sonra nebulizer sisteminde kalan ve aerosol haline getirilemeyen solüsyon hacmini gösterir (2). Ancak nebulizasyon sırasında buharlaşma nedeniyle kalan solüsyondaki ilaç miktarı tedrici olarak artar. Bu nedenle rezidüel solüsyon daha konsantre olur. Modern nebulizerlerde rezidüel hacim genellikle 0.8 ml'nin altındadır. İnhalasyon sonuna doğru nebulizere parmakla vurulursa rezidü azalır.

Başlangıç hacmi: Tedavi başlangıcında nebulizere konulan solüsyon hacmidir. Başlangıç hacmini belirleyen en önemli kriter nebulizerin rezidüel hacmidir. Bir ml rezidüel hacimli nebulizere 2 ml solüsyon konulursa solüsyonun yarısı aerosol haline getirilemez. Ancak buharlaşmaya bağlı olarak rezidüel hacimdeki ilaç konsantrasyonu artacağından nebulizasyon sonunda ilacın %50'sinden daha azı aerosol haline dönüştürülmüş olur. Aynı nebulizere 4 ml solüsyon konursa başlangıç hacminin %75'i aerosol hacmine dönüştürülmüş olur. Bu da nebulizasyon süresini uzatır ve özellikle tekrarlayan dozlarda ilaç kullanımını gerektiğinde uyumu azaltır. Genellikle başlangıç hacminin rezidüel hacmin beş katından az olmaması istenir.

Solüsyon viskozitesi: İnhalasyonda kullanılan ilaç solüsyonunun yoğunluğu arttıkça birim zamanda oluşan aerosol miktarı azalır, nebulizasyon süresi uzar ve daha güçlü akım kaynağı gerekir (2).

Solüsyonun ısısı: Kullanılan solüsyonun vücut ısısında olması uygundur. Nebulizasyon sırasında solüsyon ısısında 10°C kadar azalma olur. Bu da viskoziteyi artırıp nebulizasyon sü-

resini kısaltır.

Çevre koşulları: Sıvı aerosol partikülleri kuru ortamda, nebulizasyon sırasında buharlaşarak çapları küçülür. Ancak bu klinik olarak önem taşımaz.

Nebulizasyon süresi: Nebulizasyon süresi uzadıkça, özellikle tekrarlanan dozlarda tedavi alan hastalarda tedaviye uyum azalır. Uyumu yüksek tutmak için optimal nebulizasyon süresi 5-10 dakika olmalıdır (3).

Nebulizerin kullanılmasıyla olan değişiklikler: Nebulizerde kirlenme veya ilaç kristalleriyle aerosol oluşturan akımın engellenmesi akım hacmini azaltır. Yine uzun süreli kullanılmaya bağlı olarak oluşan aşınma ile akımın oluşturduğu sürücü güç azalabilir.

İNHALASYON TEDAVİSİNDE İLAÇ DEPOLANMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tedavide kullanılan ilacın etkinliği solunum sisteminde uygun bölgede depolanmasına bağlıdır. İlaç depolanmasını belirleyen en önemli faktörler; partikül özellikleri, solunum şekli ve solunum yollarının anatomik, fizyolojik ve patolojik özellikleridir.

Partikül özellikleri: Oluşan partikülün özellikleri inhalasyonda kullanılan alet ve solüsyonun özellikleri ile yakından ilişkilidir (2,3,10). Klinik olarak yararlı partiküller 1-10 μ m büyüklüğündedir. Büyüklüğü 5-10 μ m arasında olanların çoğunluğu ağız ve üst solunum yollarında tutulur. Büyüklükleri 0.5-1 μ m arasında olanların çoğunluğu ise inhale edilip ekspirasyonda dışarı atılır ve tedavi etkinliği azdır. Solunum yollarında etkili olan ilaçlarda (bronkodilatörler) optimal çap 2-5 μ m, ribavirin ve pentamidin gibi parankimal etkili ilaçlarda ise optimal partikül büyüklüğü 0.8-3 μ m'dir.

Solunum özellikleri: İnspirasyon akım hızı, inspiriyum sonunda soluk tutulması, tidal volüm başta olmak üzere solunum paterni aerosol penetrasyon ve depolanmasını etkiler (2,3,6,10,11). Sıvı aerosol solüsyonlar için optimal inspirasyon akım hızı 0.5 L/sn olup kuru toz kullanılan inhalerlerde (DPIs) ise aerosol üretimi için > 1L/sn akım gerekir. İnspiriyum sonunda solunumun 6-10 saniye tutulması partiküllerin çökmesini artırarak ilaç depolanmasını artırır. Tidal volüm ise esas olarak akciğerlere inspire edilen aerosol miktarını etkiler. Yavaş ve derin soluma depolanmayı artırırken hızlı soluma ise türbülans oluşturarak üst solunum yolları ve büyük bronşlarda depolanmaya neden olur.

Anatomik, fizyolojik ve patolojik faktörler: Solunum yolu direnci solunum yolu çapının dördüncü kuvvetiyle ters orantılı olup bronkokonstrüksiyon, inflamasyon ve ödem gibi nedenlerle solunum yolları çapının daralaması distalde daha az aerosolün depolanmasına neden olur (12,13). Bu da çocuklarda daha çok partikül üreten nebulizerlerle daha uzun süre tedaviyi düşündürürse de uygulama yönünden pratik değildir. Küçük çocuklar inhalasyon tedavisi sırasında genellikle tidal hacimde solurlar ve bu da distal havayollarında depolanılan ilaç miktarını azaltır. Yine endotrakeal tüp ve trakeotomi kanülünün bulunması alt solunum yollarında depolanılan ilaç miktarını önemli ölçüde azaltır. Bu gibi durumlarda daha yüksek dozun daha uzun sürede verilmesi gerekir. Erişkinlerde burun yolu ile soluma ilaç depolanmasını %50 oranında azaltır. Çocuklarda ve adolesan öncesi dönemde burunda kıl olmaması burun solunumunda daha az ilacın tutulacağını düşündürülebilir. Ancak çocuklarda burun solunumunda ilaç depolanması ile ilgili kapsamlı çalışmalar yoktur. İnhalasyon tedavisi sırasında çocuğun ağlamasının depolanmaya etkisi bilinmemektedir. Üst solunum yolu enfeksiyonları sırasındaki burun tıkanıklığı da küçük çocuklarda depolanmayı azaltır. Yapılan çalışmalar yaştaki küçülmeye birlikte kullanılan inhale tedaviye cevaptaki azalmanın yaşla bir-

likte gözlenen fizyolojik değişikliklerden çok ilacın etki alanına uygun dozda verilememesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu nedenle birçok hastane astma tedavisinde kullanılan, yan etkileri az olan kromolin sodyum ve beta 2 agonisti gibi ilaçları bütün yaşlarda standart doz olarak uygulamaktadır.

Kullanım kolaylığı için: Nebulizer üzerinde çocukların ağızlarına alıp aspire edebilecekleri parçanın bulunmaması, nebulizer parçalarının kolay sökülüp takılabilir olması ve kompresör üzerinde nebulizerin ilişitirilebileceği kısım olması solüsyonun hazırlanmasında kolaylık sağlayacaktır (2).

Maske kullanımı: Koopere olan hastalarda ağızlık kullanılması kuru toz inhalerlerde ilaç depolanmasını artırır (9,14). Ancak koopere olmayan küçük çocuklarda sıklıkla maske kullanılarak inhalasyon yapılır. Maske kullanımında ilacın bir kısmı yüze çöker ve ilacın çevreye yayılımı fazladır. Özellikle göze teması istenmeyen ipratropium bromid ve çevreye yayılması istenmeyen antibiyotikler ve ribavirin kullanımında ağızlık kullanılması daha uygundur.

İNHALASYON TEDAVİSİ KOMPLİKASYONLARI

Tedavi prensiplerine uyulduğunda genellikle güvenli bir yöntemdir (2). Ancak yine de oluşabilecek komplikasyonların bilinmesi tedavi güvenilirliğini artırır. Hasta ile ilgili istenmeyen etkiler yanında çevre ile ilgili sorunlar da son yıllarda daha fazla tartışılmaya başlanmıştır.

Bronkospazm ve öksürük: Aerosollerin solunum yolu mukozasına iritan etkisi nedeniyle bazen bronkospazm, hırıltılı soluma, öksürük ile birlikte PEFr ve FEV1'de azalma olabilir. Bu komplikasyonlara fazla hacimde aerosol üreten ultrasonik ve hidrodinamik nebulizer kullanıldığında daha sık rastlanır. Bu nebulizerlerle tedavi sırasında hasta doktor gözetiminde bulunmalı, aralıklı solunum sistemi muayenesi yapılarak oluşacak komplikasyonlar erken saptanmalıdır. Tedavi öncesi aerosol bronkodilatör kullanılması bu sorunu azaltır veya tamamen ortadan kaldırır.

Kuru sekresyonların şişmesi: Kuru sekresyonların hidrasyonu hacimlerinde önemli artış oluşturur. Ultrasonik ve hidrodinamik nebulizerler kullanıldığında sık rastlanır. İnhalasyon sırasında ve sonrasında hasta yakın takip edilir ve öksürme refleksi yeterli olmayan hastalarda aspirasyon yapılarak ekspektorasyona yardım edilir.

Sıvı yüklenmesi: Sıvı yüklenmesi ve muhtemel elektrolit imbalansı nadir olmakla birlikte fazla hacimde aerosol üreten nebulizerlerin küçük çocuklarda kullanıldığında görülebilir. Küçük hacimli nebulizerlerde aerosol miktarı az olduğundan bu komplikasyon nadir görülür.

İlaç reaksiyonu: Kullanılan tüm ilaçlarla reaksiyon gelişebilir. Ancak kullanılan ilaç miktarı diğer tedavi yöntemlerine göre önemli oranda az olduğundan bu komplikasyon nadir görülür.

Nozokomiyal enfeksiyon: Tedavi sırasında solunum yolları bakteri ve diğer enfeksiyöz ajanlarla kontamine olabilir. Aerosol üretiminde kullanılan cihazların sıcak ve nemli ortamı bakteri üremesi için ideal bir ortam oluşturur. Enfeksiyon kontrolüne dikkat edilmeli, kaynak oluşturulabilmesi açısından aralıklı kültürler alınmalıdır. Akşam son kullanımdan sonra nebulizer antiseptik solüsyon ile temizlenmelidir.

Aerosolün çevreye yayılması: Tedaviyi kullanan hasta dışında personel ve çevredeki diğer kişilerce de inhale edilebilir. İnhalasyon yoluyla kullanılan pentamidin ve ribavirinin inhale edilmesinin zararlı olabileceği savunulmaktadır. Antibiyotiklerin inhalasyon yoluyla kullanımında çevreye yayılması dirençli suşlar geliştirebileceği, bunun özellikle transplantasyon ünitelerinde sorun yaratacağı düşünülmektedir. Yine tüberkülozlu hastalarda inhalasyon tedavisi sırasında öksürüğün uyarılması ile basil içeren partiküller çevreye yayılabilir.

İNHALASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

BRONKODİLATÖRLER

Beta 2 agonistler: Nebulize beta 2 agonistler infant, çocuk ve erişkinde akut bronkopazm tedavisinde ilk önerilen tedavi şeklidir. Hastane dışındaki kullanımda sıklıkla kuru toz inhaler, hastaneye başvuran akut ataktaki hastaların tedavisinde ise nebulizer ile kullanılırlar. Yapılan çalışmalar solunum paterni bozulmayan akut ataktaki hastalarda inhale bronkodilatör tedavinin parenteral tedaviye göre daha belirgin bronkodilatasyon yaptığını göstermiştir.

Kistik fibrozisli hastaların %25-66'sında bronkodilatöre akut cevap olarak ve bronkoprovakasyon testiyle reversibilitte saptanmıştır (15). Kompleks kronik inflamatuvar olaylar sonucu mukozal geçirgenlik ve histamin penetrasyonunun artması hiperreaktivite gelişmesinde önemli rol oynar. Bronşiyal hiperreaktivite ve obstüksiyon yaş ile artarken bronkodilatöre cevap da artar. Kistik fibroziste hastalığa bağlı ek faktörler nedeniyle komplike olmayan astmadan farklı olarak daha yüksek doz ve daha uzun süreli tedavi kullanılması gerekebilir. Bronkodilatörler, kistik fibrozisli hastalarda bronkodilatasyona ek olarak mukosilyer klirensi artırıp, inflamasyonu azaltırlar (16). Tedavi alan hastaların 1/3'ünde bronkodilatöre akut olarak cevap alınırken, cevap alınamayan hastalarda daha yüksek doz ve daha uzun süre tedaviye devam edilmelidir. Hastaların çoğunda bronkodilatör cevap ile atopi arasında bağlantı yoktur.

Doz: Akut astma atağında beta 2 agonistler 0.15 mg/kg dozda 20 dakika ara ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın kliniğine göre bu doz 15 mg/st'e kadar çıkarılabilmektedir. Değişik çalışmalarda çocuklarda 5.5-2.5 mg/kg/st arasında değişen dozlarda 72 saat kullnılmalarıyla, entübe edilmiş hastalarda 1-12 mg/st 24 saat devamlı inhalasyonla verildiğinde önemli yan etki gözlenmemiştir (17). İn hale bronkodilatöre cevap 10-15 dakikada ortaya çıkıyorsa da hastanın kliniği dikkate alınarak bu süre beklenmez.

Yan etkiler: Yan etkiler seyrek görülür. Tremor, kaslarda kramp, hiperglisemi, taşikardi, klinik olarak önemli olmayan kreatinin fosfokinazda geçici artış ve nadiren bronkokonstriksiyon görülebilir. Yine beta 2 antagonistler potasyum düşürücü etki göstermekte ve bu etkileri ile hiperpotasemi tedavisinde kullanılmaktadırlar.

ANTİKOLİNERJİKLER (İPRATROPIUM BROMİD): Akut astma atağında beta 2 agonistler kadar belligin bronkodilatasyon yapmazlar(18,19). Birlikte kullnıldıklarında etkileri daha belirgin olur. Akut astma atağında 40 kg'ın altındaki çocuklarda 0.25 mg, 40 kg'ın üstündeki çocuklarda 0.5 mg kullanılır. Kistik fibrozisli hastalarda antikolinerjiklerin kullnımı ile ilgilikapsamlı çalışmalar yoktur.

İnhalasyon sırasında göze direkt temas ile absorbe edilerek pupilde uzun süreli dilatasyon, akomodasyon bozukluğu yapabilmektedir.Dar açılı glokomu olan yaşlı hastalarda göz içi basıncında artışa neden olabilmektedir. Altta yatan göz rahatsızlığı olmayan çocuklarda in-

hale tedavi sırasında göze absorbe olan ipratropium bromid nadiren istenmeyen etki oluşturur. Diğer parasempatolitik etkiler inhalasyon tedavisinde görülmez. Antikolinergik etkileriyle balgamın viskozitesini artıracığı endişesiyle kistik fibrozisli hastalarda kullanılmırlarından çekinilir.

KORTİKOSTEROİDLER: Erişkin kistik fibrozisli hastalarda kuru toz inhaler ve nebulize steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Optimal doz, tedavi süresi ve kullanılan inhalasyon yöntemi ile ilgili kapsamlı çalışmalar yoktur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalar inhale steroid tedavisinin yüksek doz ve uzun süre kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Inhale kortikosteroid kullanım endikasyonları (20,21):

1. Ağır klinik ve kötü prognoza bronşiyal hiperreaktivite eşlik ediyorsa,
2. Destruktif inflamatuvar cevabı azaltmak için: Kistik fibrozis hastalarında prognozu belirleyen ve mortaliteden önemli oranda sorumlu olan kronik bronşiyal inflamasyon ve buna bağlı oluşan solunum yolu destrüksiyonudur. Kliniği hafif olan hastalarda bile epitelyal yüzeyde belirgin inflamasyon vardır. Oral kullanılan steroid tedavisinin bu inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak yan etkilerin fazlalığı nedeniyle oral steroid tedavisi uzun süreli kullanılmamaktadır. Inhale steroid tedavisi ise azalmış yan etkileri nedeniyle kullanılabilir.

3. Hastalarda FEV1'deki hızlı kötüleşmeyi azaltmak için kullanılabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalarda yapılan çalışmalarda inhale steroid tedavisinin FEV1'deki hızlı düşüşü yavaşlattığı gösterilmiştir. Ancak kistik fibrozisli hastalarda kapsamlı çalışmalar yoktur.

İNHALE ANTİBİYOTİKLER: Kistik fibroziste hastalığın ilk tanımlanmasından sonra geçen sürede prognoz giderek düzelmesinde etkili olan en önemli nedenlerden biri de yeni antibiyotikler ve bu antibiyotiklerin uygun şekilde kullanıma girmesidir. Hastaların çoğunu adölesan dönem öncesi Psödomonas aeruginosa ile kronik olarak kolonize olur. Hastalardaki akciğer sorunları ve buna bağlı kötü prognozdan büyük oranda sorumlu olan bu mikroorganizmanın kolonizasyonu sonrası solunum sisteminden tamamen temizlenmesi imkansızdır. Hastalarda P. aeruginosa ilk izole edildiğinde inhale antibiyotik kullanılması kronik kolonizasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hastalar ilk tanı aldığında inhale antibiyotik tedavisinin başlanması ise önerilmemektedir. P. aeruginosa ile kronik kolonize olan hastalarda inhale antibiyotik tedavisinin düzenli kullanılması klinikteki hızlı ilerlemeyi engellemekte, hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon ataklarının sayısını azaltmaktadır. Inhale tedavinin intravenöz antibiyotik tedavisine eklenmesinin üstünlük sağlayacağını gösteren çalışmalar yoktur.

Inhale tedavide kullanılacak antibiyotik tedavi öncesi alınan kültür ve duyarlılık çalışmaları ile belirlenir. Aminoglikozitler ve polimisin grubu ilaçlardan kolistin bu yolla sık olarak kullanılmaktadır. Seftazidim, karbenisilin ve tikarsilin ise inhalasyon yoluyla nadir olarak kullanılır. Aminoglikozid grubu ilaçlardan tobramisin, diğer aminoglikozidlere göre daha etkili olması, direnç sorununun daha az olması ve daha az nefrotoksik olması nedeniyle daha sık kullanılmaktadır. Kolistin intravenöz yolla seyrek olarak kullanılır ve P. aeruginosa dirençliliği sık rastlanmaz. B. cepacia ise hemen daima kolistine dirençlidir. Solunum sisteminde izole edilen tek patojen B. cepacia ise inhale tedavide kullanılmaz (2,22-26).

Antifungal ajan olan amfoterisin B invazif aspergillus profilaksisinde nebulizasyonla kullanılmaktadır. Kistik fibrozis hastalarında allerjik bronkopulmoner aspergillozis sorun oluşturulabilir, transplantasyon önce ve sonrası profilaktik olarak inhale amfoterisin B kulla-

nılmaktadır.

İnhale antibiyotik tedavisinin bronkodilatör tedavi ve fizik tedaviden sonra verilmesi ilaç yararlanımını artıracaktır.

Tedavinin subletal dozlarda kullanımının direnç gelişimine yol açabileceği ve solunum sisteminin dirençli suşlarla yaygın olarak kolonize olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda oluşan dirençliliğin geçici olduğu, birçok çalışmada kontrol grubuna göre farklılık göstermediği ve klinik olarak önemli olmadığı saptanmıştır. Yine inhale tedavi sırasında ilacın çevreye yayılmasının özellikle inhale tedaviyi kullanan transplantasyon ünitelelerinde direnç sorunu oluşturduğunu gösteren raporlar yoktur. Çevre kontaminasyonunu önlemek için nebulizere ekspiratuar filtre takılması, koopere olan hastalarda maske yerine ağızlık kullanılması ve tedavinin izole odalarda yapılması, kompresörlerin kontaminasyonunu azaltmak için hava giriş filtresi takılması yararlı olacaktır. Ev tedavisinde ise hastanın kistik fibrozisli kardeşi varsa tedavinin izole odada yapılması önerilmektedir.

Tedavi sırasında oluşabilecek bronkokonstrüksiyon, solüsyonun dilüe edilmesi ve tedavi öncesi inhale bronkodilatör kullanılması ile azaltılabilir. Antibiyotik solüsyonunu bozmuyorsa karıştırılarak kullanılabilir. Kullanılan ilaç miktarı sistemik tedavide kullanılabileceğine göre çok az olup ilaç döküntüsü nadir görülür. Kistik fibrozisli hastalarda aminoglikozid grubu ilaçların klirensinin artmış ve solunum sistemi mukozasına geçiş zayıf olduğundan sistemik tedavide yüksek dozlarda kullanılmaları gerekir. Gebelerde intravenöz kullanılan aminoglikozidler plasentaya geçebilir ve yüksek dozlarda kullanıldıklarında renal toksisite ve sağırlık oluşturabilirler. İnhale tedavinin ise gebelikte kullanımı kontraindike olmayıp dikkatle kullanımı önerilmektedir.

İlaç solüsyonu genellikle 4-6 ml hacimde hazırlanmakta ve maksimum uyum için 10 dakikada verilmesi önerilmektedir. İlacın sulandırılmasında steril su veya %0.9 NaCl kullanılabilir.

REKOMBİNANT İNSAN DNASE (rhDNase): Kistik fibrozisli hastaların solunum yolu sekresyonlarındaki artmış viskoziteyi önemli ölçüde artmış DNA içeriği oluşturur(27,29). 3-14 mg/ml arasındaki bu DNA'nın çoğunluğu mukozal yüzeyde inflamasyon oluşturan polimorfonükleer lökositlerden kaynaklanmaktadır. Pankreatik sıvı, tükürük ve serumda doğal olarak bulunan DNase hücre dışı nükleik asitleri parçalayabilmektedir. Ancak kistik fibrozisli hastalarda solunum yolu sekresyonlarındaki DNA içeriği bunun çok üzerindedir. İnsan DNase'nin klonlanmasından sonra sentezlenerek tedavide kullanılmasıyla kistik fibrozisli hastalarda balgam viskozitesi önemli ölçüde azaltılmıştır. Tedavi ile FEV1'de %6-20 arasında değişen oranlarda düzelme gözlenmekte, hastalar kendilerini daha iyi hissetmekte, parenteral antibiyotik tedavisi için hasteneye yatış gereksinimi azalmaktadır. Ancak tedavinin kesilmesinden sonra solunum fonksiyonları tedavi öncesi değerlere inmektedir. Günde 1.2 ile 40 mg arasında kullanılan dozlarda iyi tolere edilip ses bozukluğu dışında önemli yan etkiler gözlenmemektedir. Optimal doz günlük tek seferde 2.5 mg olup iki kez aynı dozun verilmesinin tedaviye cevabı belirgin olarak artırmadığı ve bunu üzerindeki doz artırımının yarar sağlamayacağı gösterilmiştir. Optimal tedavi süresi bilinmemektedir.

Tedavinin önerildiği hastalar:

1. Pürülan balgam veya prodüktif öksürük olması
2. Hasta stabil iken FVC<%80 olması
3. Hastanın önceki tedavilere uyumlu olması

Protein yapısında olması nedeniyle ısı ve şiddetli ışıktan korunmalıdır. Kutusunda ve buzdolabında 2-8 °C arasında saklanmalı, taşınması termosla yapılmalıdır. Yirmidört saatten uzun süre oda ısısında bekletilen veya renk değişikliği olan ilaçlar kullanılmaz. Tedavi sırasında hiçbir ilaçla karıştırılmaz. Sabah fizyoterapisinden sonra veya öğleden sonra geç dönemde verilmesi etkinliği maksimum yapıp hastanın gece daha rahat uyumasını sağlamaktadır. Tedavi sonrası fizik tedavi en erken yarım saatte, optimum iki saat sonra yapılmalıdır. Ultrasonik nebulizerle kullanılınca inaktive olabilir jet nebulizerle uygulanmalıdır.

HİPERTONİK SALİN SOLÜSYONU: Kistik fibrozis hastalarında solunum fonksiyonları normal olduğunda bile önemli bir solunum sistemi savunma mekanizması olan mukosilyer klirens azalmıştır. Mukosilyer klirensi azaltan en önemli etkenler balgamın artmış viskozitesi ve perisilyer sıvının dehidratasyonudur. Balgam klirensini artırmak için kullanılan yöntemlerden biri de hipertonic salin solüsyonu inhalasyonudur. Mukozal yüzeyde biriken hipertonic salin ozmotik gradiyent oluşturup su çeker ve perisilyer sıvı hidrate olur. Konsantrte salin solüsyonu inhalasyonu ile mukosilyer klirensteki artış amiorid ve izotonik salin solüsyonu kullanımına göre daha belirgin olmaktadır. Klirensteki artış doza bağımlı olup bu artışta öksürük refleksinin uyarılmasının da etkisi vardır. Genellikle ultrasonik nebulizerler kullanılır. Inhalasyonun fizik tedavi öncesi yapılması ile balgam atılımı ve fizik tedavi daha kolay olmaktadır. Tedavi programına ara verildiğinde solunum fonksiyonlarındaki düzelme tedrici olarak bazal değerlere iner. Tedavi sırasında oluşabilecek bronkokonstrüksiyon, tedavi öncesi bronkodilatör inhalasyonu ile azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Svedymir N. Clinical advantages of aerosol rote of drug adminstration. *Respir Care* 1991; 36: 922-930.
2. Current best practice for nebulizer treatment. *Thorax* 1997; 52(s2).
3. Aerosol therapy. In: Luce JM, Pierson DJ, Tyler ML (eds). *Intensive Respiratory Care*, Philadelphia: WB Saunders Comp; 1993: 179-194.
4. Mercer TT. Production and characterization of aerosols. *Arch Intern Med* 1973; 131: 39-50.
5. Newman S, Clarke SW. The proper use of metered dose inhalers. *Chest* 1984; 86: 342-344.
6. Pauwels R, Newman S, Borgstörn L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drug delivered from metered dose inhalers. *Eur Respir J* 1997; 10: 2127-2138.
7. Barry PW, O'Callaghan. Multiple actuation of salbutamole MDI into a spacer device reduce the amount of drug recovered in the respirable range. *Eur Respir J* 1994; 7: 1707-1709.
8. Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebuliser-fill volume, residual volume and matching of nebuliser to compressor. *Respir Med* 1995; 89: 157-159.
9. O'Doherty M, Thomas S, Page C, Bradbeer C, Nuran T, Bateman N. Pulmonary deposition of nebulized pentamidine isethionat: effect of nebuliser type, dose and volume of fill. *Thorax* 1990; 45: 460-464.
10. Aerosol consensus statemant. *Chest* 1991; 100: 1106-1109.

11. Kacmarek RM, Hess D. The interface between patient and aerosol generator. *Respir Care* 1991; 36: 952-976.
12. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax* 1993; 48: 1045-1046.
13. Le Souel PN. Validity of methods used to test airway responsiveness in children. *Lancet* 1992; 339: 1282-1284.
14. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Spacer device with facemask attachment for giving bronchodilators to infants with asthma. *BMJ* 1989; 298: 160-162.
15. Mitchell I, Corey M, Woenne R, Krastins IRB, Levison H. Bronchial hyperreactivity in cystic fibrosis and asthma. *J Pediatr* 1978; 93: 744-748.
16. Wood RE, Wanner A, Hirsch J, Farrel PM. Tracheal mucociliary transport in cystic fibrosis and its stimulation by terbutaline. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 733-738.
17. Katz RW, Kelly W, Crowley MR, Grad R, McWilliams BC, Murphy SJ. Safety of continuous nebulized albuterol for bronchospasm in infants and children. *Pediatrics* 1993; 92: 666-669.
18. Sanchez I, Holbrow J, Chernick V. Acute bronchodilator to a combination of beta-adrenergic and anticholinergic in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 486-488.
19. Watson WTA, Shuckett EP, Becker AB, Simons FER. Effects of nebulised ipratropium bromide on intraocular pressures in children. *Chest* 1993; 103: 1439-1441.
20. Nikolazik WH, Shori MH. Effect of inhaled corticosteroids in lung function in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 17): 231S.
21. Weir DC, Robertson AS, Gobe RI, Burge PS. Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1990; 45: 118-121.
22. Littlewood JM, Syme SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 788-792.
23. Hodson ME, Penketh ARL, Batten J: Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of *P. aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1981; ii:1137-1139.
24. Chau HI, Collis GG, Le-Suef PN. Bronchial response to nebulised antibiotics in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1990; 3: 1114-1116.
25. Conneally E, Coffery MT, Daly PA, Keane CT, McCann SR. Nebulised amphotericin B as a prophylaxis against inactive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 403-406.
26. Maxwell DM. The role of antibiotics given by inhalation in chronic chest disease. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11:203-206.
27. Lethem MI, James SL, Marriott C, Burke JF. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. *Eur Respir J* 1990; 3: 19-23.
28. Fuchs HJ, Borrowitz DS, Christiansen DH, et al. Effects of aerosolised recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
29. Ramsey BW. Consensus conference: practical application of pulmozyme. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 404-408.

Yirminci yüzyılın son döneminde akut infeksiyonlarla ilgili hastalıkların kontrolü kolaylaşp, giderek yaşam süresinin artması ve genetik problemlerin daha erken anlaşılaraq gerçek sorunların ortaya çıkartılması ile kronik hastalıklar ve bunların yol açtığı özürülü olma hali pulmoner rehabilitasyon kavramının daha çok incelenmesine sebep olmuştur (1,2). Pulmoner rehabilitasyonun ilgi alanına; pulmoner probleme ve buna bağlı fonksiyon kaybı ve bağımlılığa yol açan birçok hastalık dahildir. Bunlardan başlıcası da kistik fibrozisdir (KF) (2).

Pulmoner rehabilitasyon, kistik fibrozisli (KF) hastalara uygulandığı zaman hastalığa özel olmak kaydı ile; eğitim, medikal yaklaşım ve egzersizin fizyolojik ve semptomatik limitasyonları yönü ile ele alınmalıdır (3,4,5).

Bir pulmoner rehabilitasyon programında hedefler aşağıdaki gibi olmalıdır;

- Sağlık statüsünde,
- Respiratuar semptomlarda,
- Günlük aktivite tolerasında,
- Hasta beslenmesinde,
- Kendine güven duygusunda gelişme elde edilmelidir.

Pulmoner rehabilitasyon alanında çalışanların bu konuda deneyimli ve akademik temelli olan özel eğitilmiş kişiler olması gerekmektedir. Gerekseim oldukça fizyoterapist dışındaki kişiler de programa katılmalıdır. Hastalar medikal yaklaşımları yönü ile göğüs hastalıkları uzmanının kontrolünde olmalı, diyetle ilgili değişikliklerin ise bir diyetisyen tarafından düzenlenmesi gerekmektedir. Gerektiği zaman psikososyal sorunlar nedeni ile ilgili bir uzmanın yardımına başvurmak hasta ve aileleri açısından son derece sağlıklıdır (3,6).

Kistik fibrozisli çocuğun ailesi kistik fibrozisi ve gerekli tedaviyi anlamalıdır. Her hastanın problemi farklıdır ve her hasta dönem dönem akut durumdan stabil duruma kadar değişen bir tablo çizmektedir. Bu tabloya ister pulmoner, ister kardiyovasküler kökenli, ister diabetes mellitus, ister eklemlele ait bir sorun ilave olsun fizyoterapistin tedavi planı etkilenir. İlave olan her klinik problemle birlikte yeniden değerlendirilen hasta için program planlanır ve uygulanır (6,7,8).

Pulmoner rehabilitasyonda programın primer içeriği;

- genel bakım,
- göğüs fizyoterapisi,
- egzersiz ve fonksiyonel eğitim,
- eğitim,
- psikososyal yaklaşımdan oluşur (3,6,8,9).

Ancak fizyoterapistin yardımcı olmak durumunda olduğu esas problemler fazla bronşial sekresyon, egzersiz toleransında kayıp ve nefessizlik hissidir (7,8).

* Fizyoterapist, Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu

Bu sorunların kontrolü ve iyileştirilmesi için bronşial drenaj, solunum teknikleri, öksürmenin fasilitasyonu, solunumu geliştiren postürler, gevşeme teknikleri uygulanır (3,10,11,12,13).

KF'de öncelikle fazla bronşial sekresyonlar üzerinde odaklaşmak yerinde olur.

FAZLA BRONŞİAL SEKRESYON

Bronşial sekresyonlar minimal veya fazla olabilir. Tanı sırasında yeni doğan semptomsuz olabilir. Doğal olarak çoğu pediatrist fizyoterapinin bu aşamada başlamasını istemektedir. Önemli olan bu aşamada fizyoterapinin yaşamın bir parçası olmasını sağlamaktır. Bu yaklaşım fizyoterapiye uyumun ileride daha iyi olmasını sağlar. Anne-baba-çocuk arasında yakın bir bağ gelişir. Etkilenen çocuğun bakımına hem anne, hem baba, hatta kardeşler de katılmalıdır.

Gravite yardımcı pozisyonlar bronşial sekresyonların temizlenmesinde kullanılabilir (3,10). Gravite yardımcı pozisyonlar bronşial ağacın anatomik düzenine göre tanımlanmıştır (14,15). Hastalar bu pozisyonları tolere edemedikleri zaman yüksek yan yatış, yan yatış, yüksek oturma gibi modifiye pozisyonlar seçilebilir (8). Okulda, çalışma sırasında ve tatilde bu pozisyonlar uygulamada kolaylık sağlar ve hastanın fizyoterapiden vazgeçmesine engel olur (8,14). Zira çocuklar ders aralarında bile tedaviyi uygulamak (15) durumunda oldukları için programın mümkün olduğu kadar basit olması gereklidir (8). Gravite yardımcı pozisyonların önemi bronşial sekresyonların miktarına ve türüne bağlıdır. Klinik deneyimler gravitenin daha sıvı sekresyonların drene edilmesinde yardımcı olabileceğine işaret eder. Hemen yemek sonrası baş aşağı pozisyonun kullanılması doğru değildir. Ayrıca kalp yetmezliği, ciddi hipertansiyon, serebral ödem, aortik ve pulmoner anevrizmalar, ciddi hemoptizi, abdominal distansiyon, gastroösafajeal reflü, baş ve boyunla ilgili yeni bir travma veya cerrahi durum söz konusu olduğu zaman baş aşağı olan gravite yardımcı pozisyonların kullanılması uygun değildir (14).

Anlaşılmıştır ki bronşial drenaj (BD) perküsyon, vibrasyon ve shaking gibi manevralarla birlikte kullanıldığı zaman hava yollarının temizliğinin fasilitasyonunu, sekresyonların kolay ekspektore edilebilmesi ve aspire edilebilmesi için yukarı doğru ilerletilmesini sağlayarak, mümkün kılar. Manüel perküsyon vibrasyon ve shaking'in BD'ın yerçekimi etkisini artırarak tedavi sürecini azalttığı düşünülmektedir. BD perküsyon, vibrasyon, öksürme ve aspirasyon; lobar, segmental ve multilobar atelektazide, radyolojik temizlenmeye etkisi pediatrik ve yetişkin hastalarda rapor edilmiştir. Dezesare, 9 kistik fibrozisli hasta üzerinde yaptığı sintigrafik çalışmada öksürme, perküsyon, vibrasyonun periferik ventilasyon üzerine etkinliğini kanıtlamıştır (10).

Belirgin radyolojik işaretlerin bulunmadığı bebeklerde çocuk günün çoğu zamanını yatarak geçirdiği için drenaj üst loplara apikal segmentleri için yapılır. Çocuk baş ve boynu destekli olarak pozisyonlanarak, annenin veya babanın kucağına oturtulur. Her iki tarafa yan yatış ve çocuğun baş aşağı yerleştirildiği pozisyonlar da kullanılmaktadır. Bebeği hafifçe geriye döndürerek sağ orta lop ve lingulanın drenajı da sağlanabilir.

Clapping'ler orta parmak hafifçe eleve edilerek, ikinci, dördüncü ve orta parmakla, bir kat giysi üzerinden yapılır. Tedavi beslenmeden önce günde iki kez, onar dakika uygulanır. Bazı pozisyonlardaki drenaj ise diğer seansta yapılabilir. Çocuk yürümeye başlayınca apikal segmentler çıkartılabilir. Çocuk oynarken öne eğileceği için üst loplara posterior segmentlerinin drenajı kolaylaşacaktır.

Spesifik radyolojik bulgular ve infeksiyon söz konusu ise tedavinin sıklığının ve süresi-

nu uzatılması gerekmektedir. Çocuk iki yaşına gelip, yavaş yavaş daha sağlıklı iletişim kurulmaya başlanınca huffing oyunlarına başlanabilir. Çocuklar büyüdükçe tedaviyi kendileri bağımsız olarak da devam ettirmek isterler. Pozisyonlar ve uygulamalar için çok değişik kombinasyonlar seçilebilir. Büyük çocuklar ve adölesanlarda tedavinin sıklığı ve süresi sekresyonların miktarına, akut eksaserbasyonların varlığına göre değişmektedir. Bu nedenle ev programında olan çocuklar sık sık fizyoterapistlerini görmelidirler.

Önemli bir konu da tedavinin pasif değil aktif solunum döngüsü tekniklerinin olduğunu anlamalarıdır. Böylece tedavi programı solunum kontrolü, torakal ekspansiyon egzersizleri, manüel teknikler ve zorlu ekspirasyon tekniğinin bir arada uygulanması fizyoterapinin hem etkinliğini artırır, hem de fizyoterapist ve aile açısından kolaylık sağlar (8). Aktif solunum teknikleri döngüsünün kullanımı çok eski değildir ve daha çok Avrupa'da kullanılmaktadır. Gerçekten bronşial sekresyonların temizlenmesinde döngünün yanı sıra otojenik drenaj, Pozitif Ekspiratuar Basınç (PEP), Flutter, periyodik devamlı havayolu basıncı kullanılabilir (8,11,12,13,16,17). Önemli olan tekniklerin hastanın tek başına yarımsız olarak veya tek kişinin yardımı ile hipoksemiye neden olmadan, etkili bir şekilde seçilip kullanılmasıdır. 1984'de Falk ve arkadaşları (11), bir çalışmalarında döngünün zorlu ekspirasyon tekniği fazını ve gravite yardımı pozisyonları kullanmışlardır. Dört grup hastaya uygulama yapmışlar bir gruba gravite yardımcı pozisyonlarda clapping ve zorlu ekspirasyon tekniği, bir gruba aynı pozisyonlarda PEP ve zorlu ekspirasyon tekniği, bir gruba oturma pozisyonunda PEP ve zorlu ekspirasyon tekniği, bir gruba da oturma pozisyonunda pursed-lip solunumu (dudakların büzülerek solunum egzersizi yapılması) ve zorlu ekspirasyon tekniğini uygulamışlardır. Sonuçta PEP maskesinin balgam ekspektorasyonunu bir miktar artırdığını, oturma pozisyonunun ise daha avantajlı olduğunu göstermişlerdir. Oysa Hofmeyr ve arkadaşları (17) 1986'da yaptıkları bir çalışmada gravite yardımcı pozisyonun daha olumlu sonuç verdiğini bulmuşlardır. Çalışmacılar bir grup hastaya aktif solunum teknikleri döngüsünü gravite yardımcı pozisyonlarda, bir grup hastaya ise aynı pozisyonlarda PEP tedavisi, bir grup hastaya da oturma pozisyonunda PEP tedavisi uygulamışlar; en fazla balgam miktarının gravite yardımcı pozisyonlarda çıkartıldığını ifade etmişlerdir.

AEROBİK EGZERSİZ EĞİTİMİ

Genel fiziksel uygunluğu geliştirmede aerobik egzersiz eğitimi önemli bir rol oynamaktadır (8,18).

Egzersiz kardiyorespiratuar uygunluğu, kas endüransını artırdığı, nefessizlik hissini azalttığı, kendine güveni ve kendini iyi hissetme halini geliştirdiği bilinmektedir (18,19,20). Sağlıklı kişilerin de çok rağbet ettikleri aerobik egzersiz eğitimi KF'li hastaların da benimseyişi bir egzersiz yaklaşımıdır. KF'de morbidite ve mortalite akciğer hastalığının ciddiyetine bağlıdır (7,8). Balgam oluşumu ve nefessizlik hissi, bozulan pulmoner mekanikler egzersiz toleransını düşürür ve moralin bozulmasına sebep olur. Aerobik egzersiz eğitimi ile ilgili kısa vadeli çalışmalar zorlu ekspirasyon ve balgam temizliğinde gelişmeler egzersiz toleransında ve klinik durumda kardiyorespiratuar uygunluk ve kas endüransında gelişme, nefessizlik hissinde azalma ile sonuçlanmıştır (11,18,19,20,21,28). Orenstein ve arkadaşları (19) 10'u kontrol grubuna dahil edilen 31 KF'li hasta ile bir araştırma yapmışlardır. Sonuçta oksijen tüketiminin arttığını, submaksimal iş yükünde kalp hızının azaldığını, respiratuar kas endüransının geliştiğini göstermişlerdir. Andreasson ve arkadaşları ise (21) yaptıkları çalışmada kapalı hava yollarının açıldığını maksimal iş gücünün arttığını bulmuşlardır. Geleneksel fizyoterapinin aerobik egzersiz programı ile değiştirilebileceğini; ancak yoğun aerobik egzersiz eğitimi yapılamıyorsa geleneksel fizyoterapiye başvurulabileceğini belirtmişlerdir. Andreasson ve arkadaşları bu durumda programın düzenlenmesi için hastaların sık sık fizyoterapistlerini görmeleri gerektiğini de ilave etmişlerdir.

KF'li hastalarda kardiyak cevaplar genelde egzersiz için sınırlayıcı bir faktör değildir; fakat pulmoner arter basıncı yüksek hipoksik hastaların dikkatle monitorize edilmeleri gerekmektedir. Bu çalışmalar aerobik egzersiz eğitiminin temelini oluşturmaktadır. Her ne kadar pulmoner mekanikler egzersiz kapasitesini limitlese de hafif ve orta derecedeki hastalar egzersiz eğitimi programına hatta yoğun aktivitelere katılabilirler. Daha ciddi durumdaki hastalar monitorize edilerek ve daha dikkatle denetlenerek kendileri için uygun egzersiz programlarına dahil edilebilirler. Koşubandı, bisiklet ergometresi, kalistenik egzersizler, jogging, yüzme, kayak, trambolin egzersiz seçenekleri arasındadır. En uygun submaksimal düzeydeki program, yapılan egzersiz testi doğrultusunda planlanır. Egzersiz eğitiminin prensipleri hatırda bulundurularak ve hasta monitorize edilerek uygulanır. Kesin olan balgamın ekspektorasyonuna yardımcı olması, nefessizlik hissinin azalması, egzersiz toleransının ve moralin yükselmesidir (7,8).

NEFESSİZLİK HISSİ

Merdiven ve yokuş çıkarken solunum kontrolünün kullanılması, eforla nefessizlik hissi belirgin olduğu zaman gündeme gelmelidir. Gece irrite edici öksürük veya nefessizlik hissi yüksek yan yatış pozisyonu ile minime indirilebilir. Diğer gevşeme pozisyonları, nefessizlik hissini azaltmada çoğu kez yararlıdır. Bu durumda hem tedavi aralarında solunum kontrolünü biraz daha uzun vermeli, hem de hasta günlük aktiviteleri sırasında nefessizlik hissini algıladığı zaman gevşeme pozisyonlarının ve bu pozisyonda uygulayabileceklerinin bilincinde olmalıdır. Bir başka nokta da hastaların aktivite sırasında solunum kontrolünü öğrenmiş olmalarıdır. Daha da önemlisi aerobik egzersiz eğitimi programının olumlu etkilerinden yararlanmasıdır.

Hastanın rehabilitasyonunda enerji ekonomisi çok önemlidir. Bu konu büyük ölçüde aerobik egzersiz eğitimi ile, solunum egzersizleri ve nefessizlik hissini kontrol eden yaklaşımlarla sağlanır. Aynı hedefe ulaşmayı kolaylaştıran diğer bir uygulama fonksiyonel eğitimle ilgilidir. Fonksiyonel eğitimin hedefleri;

- Çevrenin günlük yaşam aktivitelerinin yapılmasını kolaylaştıracak tarzda adapte edilmesi,
- Enerji harcamasını, işin performansını değiştirerek, azaltmak,
- Aktivite ile ilgili semptomları giderecek yöntemleri ortaya koymaktır.
- Bu nedenle çevrede de bazı değişiklikler yapmak gerekmektedir. Bu değişiklikler;
- Çalışma alanı yeterli genişlikte olmalı, oturma seviyesi ve masa yüksekliğinin hasta için en iyisi seçilmelidir.
- Her zaman kullanılacak ekipman en uygun yere yerleştirilmeli, böylece eğilme, uzanma, kaldırma aktiviteleri minime indirilmelidir.
- Tezgah veya masanın yerleşimi çok uygun olmalıdır, böylece ağır eşyaları kaldırmak yerine, kaydırmak kolaylaşır. Uygun yerlere sandalyeye yerleştirilerek dinlenme gereken zamanlarda hasta rahatça oturabilir.
- İşi kolaylaştırmak için gerekli ekipmanları kullanmak akıllıca olur. Banyo için oturma yeri, walker (yürüteç) vs.
- Banyo mutfak gibi alanların havalandırması iyi olmalı. Zira buhar, toz, duman respiratuar semptomlara sebep olabilir.
- Hastalar için işin de modifiye edilmesi gerekmektedir. Bunlar aşağıdaki gibi olabilir;

- Hızı azaltmak,
- Gövdeyi içeren büyük hareketleri minimale indirmek.
- Aktivitelerin öncelik hakkına göre organize edilmesi, gereksiz hareketlerin yapılmaması.
- İş i tamamlayabilmek için her faaliyete uygun zaman ayarlamak önemlidir. Bunu yaparken dinlenme sürelerini de unutmamak gerekmektedir (3).

Fizyoterapistin KF'li hasta ve ailesi ile çalışırken ilk adımı hastayı değerlendirmek olmalıdır. Bu inceleme gerekli aralıklarla tekrarlanarak, hastanın tedaviden, hastalığın değişen seyirinden, akut eksaserebasyonlardan etkilenme derecesi, kontrol edilmelidir. Çocuğun ve ailenin katılmadığı bir rehabilitasyon programı söz konusu olamaz. İlerleyen yaşla birlikte çocuklar kendi tedavilerini yapmak isterler, ancak sık sık fizyoterapistin hastayı görüp, uygun değişikliklerin ve düzenlemelerin yapılması gerekmektedir. Eğer bir problem varsa da tartışılmalıdır. Tedavinin yaşam boyu devam etmesi gerekmektedir. Ancak düzenli fizyoterapi için zaman ayarlarken hastanın normal bir yaşam sürme şansını da yok etmemek gerekmektedir. Multidisipliner bir rehabilitasyon yaklaşımının uygulandığı KF'li hastalar için bazen iki ayrı şehirde iki fizyoterapist birden tedavi yapar. Bu durumda fizyoterapistler arasında bir iletişim olmalıdır.

Birçok ülkede KF'li yetişkin hastaların çoğu tam zamanlı bir işte çalışmaktadırlar. Ülkemizde de KF'li hastaların yaş sınırı yükselmekte, ümit veren gelişmeler mutlulukla izlenmektedir. Amaç çocukluktan, yetişkin yaşa toplum içinde bağımsız, üretken, mutlu, çalışan, sağlıklı, en az enerji harcaması ile en fazla aktiviteyi başaran KF'li hastalarımızın sayılarını artırmaktır.

KAYNAKLAR

1. Ries AL. Position Paper of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Scientific Basis of Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1990; 10: 418-441.
2. Southard DR, Cahalin LP, Carlin BW, et al. Clinical competency for guidelines for pulmonary rehabilitation professionals American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Position Statement. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1995; 15: 173-178.
3. Barr RN. Pulmonary rehabilitation. In: Hillegeass EA, Sadowsky HS (eds) *Essentials of Cardiopulmonary Physical Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994: 677-701.
4. Lertzman MM, Cherniack RM. Rehabilitation of patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 1145-1165.
5. Hudson LD, Pierson DJ. Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1981; 65: 629-644.
6. Cowen L, Moks, Corey M, MacMillan H, Simmons R, Levison H. Psychologic adjustment of the family with a member who has cystic fibrosis. *Pediatrics* 1986; 75: 745-753.
7. Dodd ME. Exercise in cystic fibrosis adults. In: Pryor YA (ed). *Respiratory Care*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991: 27-50.
8. Webber B, Piyor JA. Bronchiectasis, primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis. In: Webber B, Pryor JA (ed). *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems*. Singapore:

9. Mahler DA, O'Dorell DE. Alternative modes of exercise training for pulmonary patients. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1991; 11: 58-63.
10. Arıkan H. Göğüs fizyoterapisinde postür al drenaj, perküsyon, vibrasyon, öksürme ve zorlu ekspirasyon tekniğinin kullanılması V. Fizyoterapide Gelişmeler Sempozyumu. H.İ.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Türkiye Fizyoterapistler Derneği, 1994, 12-20.
11. Falk M, Kelstrup M, Anderson JB. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure PEP in cystic fibrosis. *European Journal of Respiratory Diseases* 1984; 65: 423-432.
12. Oberwaldner B, The İB/B, Rucker A. Chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis: a study of lung function effects and sputum production. *Eur Respir J* 1991; 4: 152-158.
13. Pryor JA, Webber B. Physiotherapy for cystic fibrosis which technique? *Physiotherapy* 1992; 78: 105-108.
14. Webber B, Pryor JA. Physiotherapy skills: techniques and adjuncts. In: Webber B, Pryor JA (eds). *Physiotherapy for Respiratory and Cardiac Problems*. Singapore: Churchill Livingstone; 1996: 113-172.
15. Gerritsen J, Laag HVD, Sinnema G, Knol K. Guidance of children and adolescents with cystic fibrosis lung, 1990, Suppl: 474-480.
16. Henke KG, Regnis JA, Bye PTP. Benefits of continuous positive airway pressure during exercise in cystic fibrosis and relationship to disease severity. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1272-1276.
17. Hofmeyr JL, Webber BA, Hadson ME. Evaluation of positive expiratory pressure as an adjunct to chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *Thorax* 1986; 41: 1951-1954.
18. Saltin B, Hartley LH, Kilbom A, Astrand I. Physical training in sedentary middleaged and older men. Oxygen uptake, heart rate and blood lactate concentration at submaximal and maximal exercise. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 24: 323-334.
19. Orenstein DM, Franklin BA, Doershuk CF, et al. Exercise conditioning and cardiopulmonary fitness in cystic fibrosis. *Chest* 1981; 80: 392-398.
20. Zach M, Putter B, Waldner O. Effect of swimming on forced expiration and sputum clearance in cystic fibrosis. *Lancet* 1981; 11: 1201-1203.
21. Andreasson B, Jonson B, Kornfalt R, Nordmark E. Long-term effects of physical exercise on working capacity and pulmonary function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 70-75.
22. Jong W, Schans V, Mannes GPM, Aalderen WMC, Grevink RG, Koeter GH. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine* 1997; 91: 41-46.

Kistik fibrozis (KF), çocukluk çağında kalıcı pankreatik ekzokrin yetersizliğin en sık rastlanan nedenidir. 1930'larda farklı bir hastalık olduğu anlaşılan kadar malabsorpsiyon sendromları içinde gruplanmıştır. Di Sant'Agnese ve ark. (1) terde sodyum klorür konsantrasyonu yüksekliğini bildirene kadar, KF tanısında pankreatik yetersizliğin gösterilmesi anahtar rol almıştır.

KF'de pankreatik değişiklikler

Akciğerden farklı olarak in utero gelişebilir. Anion sekresyonun azalması duktusa su akımını önleyerek, lümen içinde protein konsantrasyonunun artmasına yol açar, mikropresipitasyon ve tıkaç oluşumuna neden olur. Duktuluslarda anormal mukus bloğu sonucu, ince barsak lümenine erişen lipaz, tripsin, kimotripsin, v.b. gibi proteazlar ve amilaz gibi enzimlerin yetersizliği malabsorpsiyona neden olarak yağ, protein ve daha az oranda karbonhidrat sindirimini bozmaktadır (1,2).

Pankreatik ekzokrin yetersizlik sıklığı

Hastaların % 85-90'ında mevcuttur. Doğumda KF'lu bebeklerin % 50'sinde pankreas fonksiyonları yeterlidir. Yaş ilerledikçe bu oran giderek azalır. 8-9 yaştan sonra artık pankreas fonksiyonları değişikliğe uğramamakta, yaşam boyu kalıcı durum gelişmektedir (1,2).

Rezidüel pankreatik fonksiyon

KF hastalarının yalnız % 10-15'inde yaşam boyu pankreatik yeterlilik mevcuttur. Bu durum KF genleri ile açıklanabilir. KF'da pankreas fonksiyonu ile mutasyonların ilişkileri değerlendirildiğinde, örneğin, en belirgin olarak R117H mutasyonunda pankreas fonksiyonları korunmasına karşın, delta F508 mutasyonu olan tüm olgularda pankreatik yetersizlik vardır (3).

KF'da pankreatik yetersizliği olmayan hastaların terde klor (Cl) değeri düşük olmaya eğilimlidir. Bu hastalar daha az pulmoner tutulum gösterirler. Steatore oluşturabilecek pankreatik yetersizliği olmayan hastalarda pulmoner fonksiyon en az üçüncü dekada kadar iyi şekilde korunabilmektedir. Gastrointestinal faktörler prognozun belirlenmesinde önemli rol oynadıklarından, bu hastaların yaşam ümitleri daha iyidir (4).

Steatore

Pankreatik rezidüel kapasite ile yağ malabsorpsiyonu arasında çok iyi bir korelasyon gözlenir (4). Pankreatik kapasitenin % 2 korunması, yeterli lipaz sekresyonu sağlayarak steatoreyi önleyebilmektedir (5). Pankreatik lipaz ve tripsin düzeyleri genellikle normalin % 10'u altına düşmeden, steatore ve azotore belirginleşmemektedir (6). Çok sayıda hasta aldığı ya-

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

ğın % 50'sini absorbe edebilir.

Steatore artışına neden olan başka faktörler bilinmektedir. KF hastalarında pankreatik lipaz eksikliği değişik derecelerde olmasına karşın, hastaların hepsinde su ve bikarbonat sekresyon bozukluğu vardır (7). Bunun sonucu gelişen asidik jejunal ortam malabsorpsiyona katkıda bulunarak, lipaz, tripsin ve amilazın inaktivasyonuna, glisin-konjuge safra tuzlarının presipitasyonu sonucu miçel oluşumunun bozulmasına ve yağ asitlerinin proton oluşturmalarını değiştirerek, lipolitik ürünlerin miçeller yayılımının engellenmesine neden olur (2). Duodenuma geçen gastrik asit ince barsağa büyük bir yük oluşturur. Pankreatik bikarbonat sekresyonunun yokluğunda, gastrik asit biliyer ve intestinal tamponlarla jejunuma kadar iyice nötralize olamaz. Lipaz düşük pH'da daha az aktiftir. Safra asitlerinin pH'sı asit ortamda presipitasyona yol açar (8). Safra tuzu konsantrasyonu kritik miçeller konsantrasyonun altına düşerek steatorenin şiddetini artırır. Presipite safra tuzları enterohepatik dolaşımdan aşırı miktarlarda kaybedilir, total safra asit havuzu azalır (9).

Lingual lipazın mide ve duodenumda yağ sindirimine katkısı incelenmiş (10), normal kişilere göre KF'da gastrik lipolizin daha fazla olduğu ve ince barsakların üst kısmında lingual lipaz aktivitesi gösterilmiştir (2). Pankreatik yetersizliği olan hastalarda postprandial duodenal lipaz aktivitesinin çoğu lingual lipazdan kaynaklanmaktadır. Lingual lipaz aktivasyonu için safra tuzlarına gereksinim duymamaktadır. Pankreatik lipaza göre daha düşük pH'larda aktiftir (11).

Kistik fibrozisde malabsorpsiyon bulguları

Yağ malabsorpsiyonu steatore, malnütrisyon, esansiyel yağ asitleri ve yağda eriyen vitaminlerin kaybının nedenidir. İştahın iyi, gıda alımının fazla olmasına karşın kilo alamama önemli bir özelliiktir. Derialtı yağ dokusu ve kas kitlesi azalır. Büyüme geriliği gelişir.

Yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine biokimyasal olarak sık rastlanır. Nadiren semptomatik olur. Yenidoğan tarama programı ile KF tanısı alan 36 sütçocuğunda serum vitamin A, D ve E düzeyi düşüklüğü 6. haftada % 26-36 arasında bildirilmiştir (12).

Vitamin A eksikliğine sekonder gece körlüğü, intrakranial basınç artışı ender olarak tanımlanmıştır (13). Tanı konulamamış veya bazı nedenlerle pankreatik destek almamış hastalarda karoten ve vitamin A depolarının azlığını gösteren biokimyasal bulgular saptanmasına karşın, klinik bulgular gösterilememiştir.

Vitamin E eksikliğine bağlı nörolojik bulgular oftalmopleji, derin tendon reflekslerinin yokluğu, periferik sinir ileti bozuklukları, vibrasyon ve pozisyon duyusunun yokluğu, ellerde tremor, ataksi ve kas güçsüzlüğü geç adölesan ve erişkin KF hastalarında giderek artan sıklıkta bildirilmektedir (14,15). Klinik semptomlar serum E vitamini düşük olan hastaların yaklaşık % 10'unda gelişmektedir (1). Çalışmalar klinik vitamin E eksikliğinin suboptimal tedavi edilmiş pankreatik yetersizliğin geç sekeli olduğunu desteklemektedir. Vitamin E eksikliğine bağlı hemolitik anemi gelişebilir. Safra tuzlarının intraluminal konsantrasyonunun azalması olasılıkla vitamin E malabsorpsiyonu arttırmaktadır.

Vitamin K eksikliğine bağlı hipoprotrombinemi kanama diatezine neden olabilir.

D vitamini eksikliği bulgusu olarak kemik deminerilizasyonu uzun süreli malnütrisyo-

nu olan büyük çocuklarda nadir değildir. KF'lu çocuklarda raşitizme ender rastlanır. Bazı hastalarda yalnız biokimyasal bulgu olarak 25-hidroksivitamin D düzeyi düşüklüğü mevcuttur (1).

Sütçocuklarında özellikle tanı öncesi klinik olarak **esansiyel yağ asiti eksikliği** belirtileri olarak deskuamatif deri lezyonları, infeksiyonlara duyarlılığın artışı, yara iyileşmesinde güçlük, trombositopeni ve büyüme geriliği nadiren gelişmektedir (16). Büyük hastalarda ise klinik bulgular oldukça nadirdir. Pankreatik fonksiyonları % 5'in altında olanlarda esansiyel yağ asitleri düşük düzeylerde bulunmuştur.

Protein malabsorpsiyonu azotore nedenidir. Steatore ve azotore sonucu soluk renkte, bol miktarda, kötü kokulu, çoğu kez yağlı ve sık dışkılama vardır. Özellikle sütçocuklarında kan protein düzeyi düşüktür. Malnütrisyonlu sütçocuğuna kaliteli protein sunulmaması nadiren "anazarka" ile seyreden hipoproteineminin nedenidir. Soya proteini ile beslenen KF'lu malnütrisyonlu sütçocuklarında anazarka bildirilmiştir. Ödem, ter klor konsantrasyonunun düşük saptanmasına neden olabilir (17). Ödem kaybolduktan sonra ter testinin tekrarlanması önemlidir. Anemi, yetersiz protein alımı sonucu sekonder gelişen demir bağlayan globulin düşüklüğüne bağlanmaktadır (1).

Nişasta malabsorpsiyonu sonucu, sindirilemeyen nişasta kolona geçerek "flatus" oluşturur. Abdominal distansiyon gelişir.

Komplikasyonlar

Rezidüel pankreatik fonksiyon varlığında % 1 oranında rekürren pankreatit epizodları gelişir (18). Bazen ilk tanısal bulgu olabilir. Rekürren epigastrik ağrı, kusma, amilaz ve lipaz yüksekliği pankreatik fonksiyon tamamen kaybolana kadar tekrarlar. Tanı immunoreaktif tripsin (IRT) düzeyinin yüksek olması ile konabilir.

Rektal prolapsus hastaların % 20'sinde gözlenir. İlk yakınma olabilir. Sıklıkla 1-2.5 yaş arasında görülür. Beş yaştan sonra nadirdir. Pankreatik enzim desteği ile hızla düzeler. Nadiren cerrahi tedavi gerektirir (2). Distal intestinal obstrüksiyon sendromu, intussusepsiyon KF'da gelişebilen diğer gastrointestinal komplikasyonlardır.

Kistik fibrozisde malabsorpsiyonun değerlendirilmesinde kullanılan objektif yöntemler

Ekzokrin pankreatik disfonksiyon birçok hastada klinik olarak belirgindir. İntestinal malabsorpsiyonun şiddetinin belirlenmesi, optimal tedavinin esansiyel bir parçasıdır. Pankreasın fonksiyonel durumunun anlaşılabilmesi için objektif değerlendirme gereklidir. Ancak sıklıkla ihmal edilir (19).

Sütçocukluğunda pankreatik yetersizliği olmayan, normal intestinal absorpsiyonu sağlayacak rezidüel pankreatik fonksiyonları olan hastalar, ileride enzim tedavisine gereksinim gösterebilmektedirler. Bu nedenle pankreas fonksiyonlarının izlenmesi önemlidir.

İntestinal malabsorpsiyonun belirlenmesi. Steatore, minimum olarak fekal mikroskopi gibi semikantitatif bir yöntemle değerlendirilmelidir (20).

Dışkı yağ miktarının kantitatif tayini için, bilinen miktarlarda normal yağ alımı sırasında üç günlük dışkıda atılan yağ miktarı belirlenir. Dışkıda yağ miktarının 0-18 ay arası süt çocuklarında > 3.5 gr/gün, daha büyüklerde > 5 gr/gün olması steatore olarak değerlendirilir (21).

Tedavi edilmemiş KF hastalarının çoğunda dışkı mikroskopisinde aşırı miktarda nötral yağ varlığı, dışkı ile günlük yağ atılımının normal 5 gr'ın üzerinde olması ve yağ absorpsiyonunun alımın % 50-60'ını (normalde >% 95) oluşturması karakteristiktir (22).

Pankreatik fonksiyonun değerlendirilmesi. Taze dışkı örneğinde kantitatif olarak kimotripsin aktivitesinin ölçümü pankreatik yetersizliğin varlığını destekleyen oldukça yararlı, güvenilir ve ucuz bir tarama testidir (23,24). Gastrointestinal problemleri olan bir çocukta, fekal kimotripsinin normal değerlerde olması ile ayırıcı tanıda KF'dan uzaklaşılır.

KF olarak kabul edilen bir sütçocuğunda dışkı mikroskopisinde aşırı miktarda nötral ve parçalanmış yağ varlığı ve üç dışkı örneğinde fekal kimotripsin düzeyinin düşük oluşu gastrointestinal tutulumu göstermede yeterlidir.

Pankreatik yetersizliği olan KF hastasını, yetersizliği olmayandan ayırmak için serum immunoreaktif tripsin (IRT) 7 yaşından sonra güvenle kullanılabilir (3,8,25). Pankreas ultrasonografisinde 5 yaşın üzerinde patolojik bulgular saptanır.

PABA ve pankreolauril testi gibi diğer komplike testler nadiren gereklidir. Pankrezozim ve sekretin kullanarak uyarılmış pankreatik fonksiyon testleri pratik değildir ve genel olarak kullanılmamaktadır.

Pankreasın ekzokrin kapasitesinin değerlendirilmesinde çok yeni olarak dışkıda pankreatik elastaz 1 tayininin diğer testlere göre daha özgün ve duyarlı olduğu gösterilmiştir (26).

Kistik fibrozisde pankreatik ekzokrin yetersizliğin tedavisi

Amaçlar: KF'da pankreatik enzim desteğinin amacı malnütrisyonu düzeltmek ve büyümeyi arttırmaktır.

Etkin bir pankreatik enzim replasman tedavisi gastrointestinal semptomları ortadan kaldırmalıdır. Normal barsak alışkanlığı gelişmeli ve dışkı normal görünüm kazanmalıdır. Tedavi sırasında özellikle karın ağrısı, distansiyon ve palpe edilen bir kitle olmamalıdır. Modern enzim tedavisi ile KF hastalarının % 90'ında gastrointestinal semptomlar kaybolur.

Pankreatik enzim desteği ile yağ absorpsiyonu normale (alımın % 95'i) yaklaşmalıdır. Ancak hastaların çoğunda yeterli enzim tedavisi ile yağ absorpsiyonu % 85'in üzerine çıkamamaktadır. Malabsorpsiyonu kontrol altına alınamayanlarda, gastrik asiti azaltan H2-blokerleri, misoprostol ve omeprazol gibi ilave stratejiler uygulanabilir (27,28).

KF'lu çocuk ve erişkinin nütrisyonel desteklenmesi ile yaşa uyan ağırlık, yaşa uyan boy ve boya uyan ağırlık gibi değerlendirmelerde nütrisyonel durum normal olmalıdır. Her yaşta normal büyüme hızına erişilmelidir.

Enterik kaplı mikrosfer preparatların üstünlükleri

Hastalığın ilk tanımlanmasından itibaren toz, tablet veya kapsül şeklinde lipaz, amilaz ve proteaz içeren pankreatik ekstreler kullanılmasına karşın, steatore nadiren elimine edilebilmiş (29,30). KF'lu çocuklara steatoreyi düzeltmek için çok sayıda tablet verilmesi hiperürizem/hiperürisemi riskini oluşturmuştur. Bu yan etki pankreatik enzim preparatının pürin içeriğinin yüksek oluşu (31), ağır hasta KF'lilerde katabolizma artışı ile açıklanmıştır (32).

Pankreatik enzimleri pH 5.5-6.0'da serbestleştiren enterik kaplı, aside dirençli mikrosfer veya mikrotabllet preparatların kullanımı, daha önce rastlanan problemleri çözümlenmiş, pankreatik replasman tedavisinde önemli bir kullanım alanı bulmuştur (33). 1970'lerde kullanılmaya başlanan bu preparatlar pankreatik enzimlerin gastrik asitle inaktivasyonunu önlemektedir (34). Konvansiyonel preparatlara göre daha etkindirler. Asit ve pepsin etkisiyle aktivitelerinde kayıplar daha azdır. Az sayıda kapsül kullanımı nedeniyle, hastanın tedaviye uyumu daha iyidir. Antasidler ve H₂-reseptör antagonistlerinin birlikte kullanımına gereksinim yoktur. Kimus içinde enzim iyi dağılmaktadır. Hiperürisemi riski yoktur. Granül halinde kullanımında perioral ve perianal irritasyon bildirilmiştir.

Çeşitli pankreatik enzim ürünleri 4.000-20.000 İÜ lipaz/kapsül içermektedirler Hastaların çoğu ana öğünler sırasında 3-4 kapsül, ara öğünlerde 1-2 kapsül almaktadır. Kapsüllerin öğün sırasında düzenli aralıklarla alınması önemlidir (1). Mikrosferler yaşamın ilk yılında iyi yutulamadığından, ağızda kaldığında oral mikroülserlere neden olmaktadır. Fazla enzim desteğine rağmen, bazı hastalarda kısmi steatore devam etmektedir (35). Diyetinde fazla miktarda yağ tüketen hastaların ilave kapsül desteğine gereksinimleri vardır. Steatore anlamlı olarak devam ederse, kapsül sayısı yaklaşık iki katına kadar çıkarılabilir.

Bir öğünde alınan kapsül sayısını azaltmak amacıyla geliştirilen yüksek konsantrasyonlu mikrokapsül pankreatik enzim preparatları (>20.000 İÜ lipaz/kapsül) 1991 yılında kullanıma başlanmıştır (34). Yüksek dozda pankreatik enzim içeren preparatlar, fibrozan kolonopati riski açısından dikkatle kullanılmalıdır (36).

Pankreatik enzimlerden biyolojik yararlanımı etkileyen faktörler

Enzimle ilgili başlıca faktörler enzimin kaynağı, üretim işlevi, dayanıklılığı, enterik kaplanma, formül, çözünürlülük karakteristiği ve partikül boyutudur.

Enzim preparatlarının aktivitesinde değişkenlikler bildirilmektedir. Biyolojik preparat zamanla aktivitesini kaybedebilir. Üretici, ilacın raf ömrü sonunda mevcut minimum enzim aktivitesini bildirmelidir. Çalışmalar preparatların lipaz aktivitesinin % 125-155'i, proteaz aktivitesinin % 190'ı gibi yüksek düzeylerde enzim içerebileceğini ve bunun sonucu hastanın hesaplanan dozdan daha fazla enzim alabileceğini göstermiştir.

Kolonla ilgili başlıca faktörler ise kapsülün öğünde alınış zamanı, gastrik boşalım hızı, gastrik asit "output"u, düşük intestinal pH, ince barsak motilitesi, intestinal mukus miktarı ve karakteridir (37).

Sık kullanılan enzim preparatları

		Lipaz	Proteaz (Ünite / kapsül)	Amilaz
Creon	mikrosfer	8000	210	9000
Pancrease	mikrosfer	5000	330	2900
Nutrizyme GR	mikrosfer	10000	650	10000
Creon 25000	mikrosfer	25000	1000	18000
Pancrease HL	minitablet	25000	1250	22500
Nutrizyme 22	minitablet	22000	1100	19800

Yüksek konsantrasyonlu pankreatik enzim preparatı ile standart preparatın kullanımının karşılaştırılması

	Standart lipaz	Yüksek-doza lipaz
Kapsül /gün (n)	33.6	21.1*
Lipaz (İÜ/kg)	8686	16500*
Lipaz (İÜ/g yağ alımı)	2518	5223*
Yağ absorpsiyonu (%)	79.6	84.7
Yağdan sağlanan enerji (%)	35.5	39.1

*p<0.001

Pankreatik enzim dozunun belirlenmesi

Bu amaçla belirtilen faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir:

- Yaş, vücut ağırlığı, boya uyan ağırlık
- Büyüme hızı
- Diyetin enerji ve diğer içerikleri, özellikle yağ tüketimi
- Klinik ve laboratuvar olarak malabsorpsiyon bulguları
- Akciğer enfeksiyonunun enerji gereksinimine katkısı

Pankreas enziminlerinin kolona etkisi: Fibrozan kolonopati

KF'da kolonik striktürler 1994'de Smyth ve ark. (36) tarafından İngiltere'de, daha sonra diğer Avrupa ülkeleri ve ABD'de bildirilmiştir(38-42). Primer olarak proksimal kolonda gelişen submukozal fibrozis bugün KF'un çocukluk çağında beliren bir komplikasyonu olarak "fibrozan kolonopati" (fibrosing colonopathy) terimi ile değerlendirilmektedir (43).

KF hastalarının % 90'ı ekzokrin pankreatik yetersizliğe bağlı semptomların tedavisinde pankreatik enzim desteğine bağımlıdır (44). KF'da ilk fibrozan kolonopati olgusuna, yüksek

konsantrasyonlu mikrokapsül pankreatik enzim preparatlarının kullanılmaya başlandığı 1991 yılında rastlanmıştır (34). Fibrozan kolonopati gelişen hastaların çoğunluğu (% 53) belirtilen yüksek konsantrasyonlu ürünler kullandıklarından, literatürde bu preparatların güvenirliliği tartışılmaktadır (42).

Enzim aktivitesinin duodenumda çok düşük, ileumda çok yüksek olması nederiyle kullanılmayan enzimin kolona geçmesi sonucu dehidrate, lipid içermeyen bir mukus kitlesi oluşur. Basıya bağlı ülserasyonlar, barsak epitelinin iskemi sonucu dökülmesine yol açar. Reepitelizasyon gelişir. Hafif kronik inflamasyon mevcuttur. Mural fibrozis ile birlikte yoğun kollajen sentezi olur.

Fibrozan kolonopati literatürde ilk KCl ve non-steroidal antiinflamatuvar (NSAD) kullanımı ile bildirilmiştir. KF'da gelişen fibrozan kolonopatide lezyonun farkı segmentin uzun olması, çekumun relatif olarak korunması, submukozal kollajen birikimi, barsak lümeninin daralması, ağır derece stenotik segment oluşumudur. Patoloji devam edince lümen tekricen genişler. Barsak duvarı motilite azalması ile birlikte sertleşir. Haustral çizgiler ve mulozal kıvrımlar kaybolur.

Fibrozan kolonopatide gelişen başlıca pre striktür semptomlar karın ağrısı, diare ve hematokezyadır.

Literatürde kolonik striktür gelişen KF olgularına eşlik eden faktörler incelendiğinde, yüksek konsantrasyonda pankreatik enzim preparatı kullanımı, yüksek doz standart pankreatik enzim preparat kullanımı, uzun süreli (>6 ay) kullanım, oro-çekal transit süresini hızlandıran ilaçlar (örneğin, H2-blokerleri), diğer ilaçların birlikte kullanımı (kortikosteroidler, rekombinan insan DNAz), 2-5 yaş grubu, hikayede mekonyum ileusu (A.B.D.'de olguların % 50'sinde, Avrupa'da bildirilmemiştir) veya diğer gastrointestinal komplikasyonlar, nikrotab-letlerin içeriğinde bulunan Eudragit L ön plana çıkmaktadır. Bu iyatrojenik hastalıkta gelişen patolojik değişikliklerden immün mekanizmaların da sorumlu olabileceği bildirilmiştir (34).

Mikrotabletlerin (Pancrease HL, Nutrizym 22, Panzytrat 25000, Nutrizym GR aside dirençli kılıfının bir bileşenini oluşturan, metil ve etil akrilat reçine olan Eudragit L'n bir hayvan çalışmasında fibrozan kolonopatiye benzeyen lezyonlar oluşturması nedeniyle, bu maddeyi içeren pankreatik enzim preparatlarının bazı ülkelerde kullanımından vazgeçmişse de, bu veri dışında bugüne kadar literatürde bu ilişkiyi kanıtlayan bulgular gösterilenmiştir.

Çalışmalar fibrozan kolonopatinin günlük yüksek dozda pankreatik enzim desteği alan çok küçük çocuklarda geliştiğini göstermektedir (45). Ortalama günlük dozun değerlendirilmesi dışında, yüksek ya da düşük konsantrasyonlu preparat tüketiminin anlamlı bir fark göstermediğine işaret eden çalışmalar vardır (34). Düşük konsantrasyonlu preparatlar ile fibrozan kolonopati olguları bildirilmeye başlanmıştır (34, 46).

Pankreatik enzim desteğine ilişkin alınan kararlar

İngiltere pankreatik enzim çalışma grubu (Committee on Safety of Medicines,1995), 15 yaştan küçük çocuklarda Pancrease HL, Nutrizym 22 ve Panzytrat 25000 preparatlarını önermemektedir. Yüksek konsantrasyonlu veya standart, hangi pankreatik enzim preparatı kullanılırsa kullanılsın, önerilen günlük enzim dozu lipaz <10.000 İÜ/kg/gün'dür (19).

A.B.D. KF Vakfının desteklediği 1995 "concensus" konferansında pankreatikenzim desteğine ilişkin, <2.500 İÜ lipaz /kg/öğün (10.000 İÜ/kg/gün) enzim kullanımı, yüksek dozlar

uygulandığında hastanın dikkatle izlenmesi, ancak kantitatif ölçümler ile absorpsiyonun arttığı gösterildiğinde yüksek dozlara devam edilmesi önerilmektedir (47).

Pankreatik yetersizlik bulguları gösteren hastada enzim gereksinimi incelenmelidir. Başlangıçta lipaz 600 İÜ/yağ (g)/doz'da verilir. Steatore bulgusu değerlendirilir. 15 günde bir dışkı mikroskopisi ve kimotripsin tayini önerilir. Steatore kontrol altına alınana kadar (yağın % 85-90'ının absorbe olması) doz arttırılır. Lipaz maksimum 15.000 İÜ/kg/gün verilmelidir. Maksimum doza rağmen steatore devam ediyorsa, idiosinkrazi riski nedeniyle preparat değiştirilmelidir. Steatore buna karşın devam ederse, H2-reseptör antagonisti denenmelidir. Gerakirse yağ alımında kısıtlanmaya gidilmelidir (48).

Pankreatik replasman tedavisinde öneriler (19)

St James Üniversite Hastanesi Pediatrik Kistik Fibrozis Ünitesi

Sütçocuğu:

- her beslenmede 1/3-1/2 kapsül
örn. 2600-4000 İÜ lipaz (Creon) veya
1500-2500 İÜ lipaz (Pancrease)
- barsak belirtileri gözlenerek düşük doz tedricen arttırılır

Çocuk:

- standart Creon veya Pancrease
- her öğünde 1-2 kapsül ile başlanır
- gıdanın yağ içeriğine göre doz değiştirilir
- ara öğünlerde de enzim verilir
- semptomlar kontrol altına alınana kadar doz tedricen arttırılır
- ideal olarak 10.000 İÜ lipaz/kg/gün üzerine çıkmaz
daha yüksek doz gerekli araştırmalardan sonra dikkatle kullanılır
ilave stratejiler, örn. H2-blokerleri değerlendirilir

A.B.D. Kistik Fibrozis Vakfı "Food and Drug Administration Conference, 1995 (47)

Sütçocuğu:

- 2000-4000 İÜ lipaz/120 ml gıda veya 450-900 İÜ lipaz/gr yağ

Çocuk:

- 500-4000 İÜ lipaz/g yağ/gün (ortalama 1800 İÜ lipaz/gr yağ/gün)
- <4 yaş: 1000 İÜ lipaz/kg/öğün ile başlanır
büyük çocuk: 500 İÜ/kg/öğün ile başlanır
- ara öğünlerde yarı doz verilir
- doz değişikliklerine klinisyen karar verir, anne-baba tarafından verilmemelidir
- >2500 İÜ lipaz/kg/öğün veya >4000 İÜ/gr yağ/gün verildiğinde daha ileri inceleme şarttır
Fekal yağ tayini ile etki belirlenir
Yüksek dozlar dikkatle verilir ve dozu düşürmek için titrasyon denenir
- >6000 İÜ lipaz/kg/gün doz ile kolonik striktür gelişmiştir

Çalışmalar yüksek dozda pankreatik enzim desteği ile fibrozan kolonopati arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Malabsorpsiyon objektif kriterlere göre yakından değerlendirilerek, besi maddelerinin yeterli absorpsiyonunu ve yeterli büyümeyi sağlayabilecek, günlük gereksinimleri karşılayan pankreatik enzim desteği başarıyla minimuma indirilebilir (49).

Refrakter steatoredede ilave tedaviler

KF'de antasidler / H2-blokerlerinin kullanımı

Pankreatik enzim tedavisine rağmen steatorenin anlamlı olarak devam etmesi, KF pankreasının bikarbonattan zengin asit nötralize eden salgı oluşturamaması, mide asidinin duodenuma geçtiğinde nötralize edilememesi ile düşük duodenal pH'nın enterik kaplı enzimleri aktive edememesi sonucu gelişmektedir. Bu durumda antiasidler ile asitin nötralize edilmesi, H2-blokeri ile midenin asit üretiminin azaltılması denenebilir.

Gastrik asitin yetersiz nötralizasyonu sonucu duodenal ve jejunal pH düşerek, pankreatik lipazı inaktive etmektedir. Safra tuzlarının presipitasyonu sonucu lipoliz etkilenmektedir (8). Pankreatik ekstreler simetidin ve bikarbonat ile desteklendiğinde, gastrik asit sekreyonu nötralize, hatta inhibe edilerek, absorpsiyon önemli miktarda düzeltilir. Ancak dışkıda yağ ekskresyonunun alımın % 7'sinin altına düşmesi ancak 45 testin 3'ünde gerçekleşmektedir. Enterik kaplı mikrosferler bu performansı düzeltmişlerdir, ancak yüksek dozda enzim süplementasyonuna rağmen, hastalarda steatore devam edebilmektedir (1).

Pankreatik desteğe yanıt diyetin yağ miktarına bağlıdır. Günlük yağ tüketimi fazla olan hastalara öğün ve ara öğünlerde 1-2 kapsül ilavesi gerekebilir. Az sayıda hasta aside dirençli preparatlara refrakterdir.

Persistan diarenin giardiasis, inek sütü duyarlılığı, çölyak hastalığı gibi başka nedenleri olabilir (1).

Sindirim düzeltilmesi, gastrik asitin nötralizasyonu veya inhibisyonu için nadiren ilave tedavi gerekmektedir.

Oral taurin desteği

KF hastalarının aşırı miktarlarda safra tuzu ekskrete etmeleri nedeniyle, safra asiti havuzları küçülmüştür (50). Taurin sağlanması kısıtlandığından, taurinle konjuge safra asitleri yedeği sınırlıdır. Taurin desteği konjugasyonu düzelterek, yağ absorpsiyonunu arttıracaktır. Oral taurin desteği (30 mg/kg/gün) bazı hastalarda yağ absorpsiyonuna yardımcı olmaktadır (51).

Kistik fibrozisde nütrisyonel destek

KF'lu sütçocuklarının çoğunda tanıda nütrisyonel eksiklik mevcuttur. "Wheezy" solunumu olan, soya protein formülü ile beslenen küçük süt çocuklarında bu protein iyi ütilize edilemeyerek anazarkaya yol açan hipoproteinemi gelişebilir. Predijeste protein ve orta-zincirli trigliseridler içeren formüller ile beslenen sütçocuklarının kilo almaları iyidir.

Geçmişte büyük çocuklara genellikle yağdan fakir, protein ve kaloriden zengin diyet önerilmiştir (52). Ancak yağ kısıtlamasından kaçınıldığında KF hastalarının büyümelerinin

düzeltilmediği gösterilmiştir (53, 54). Malnütrisyonu olan KF hastalarında pulmoner fonksiyon azalmaktadır. Pankreatik enzim preparatlarının geliştirilmesi ile diyetle normal miktarlarda yağ daha iyi tolere edilerek linoleik asit ve diğer yağ asitleri malabsorpsiyonu önlenmektedir.

KF hastalarının çoğunda enerji gereksinimi normalden yüksektir. KF'un esas nedenine bağlı olarak metabolik aktivitenin hızlı oluşu, artan solunum işi bunun nedeni olarak gösterilmektedir. Kronik enfeksiyona bağlı anoreksia geliştiğinde, kilo kaybı artmaktadır.

Enerjiden zengin gıdaların tüketilmesi desteklenmelidir. Akciğer enfeksiyonu kontrol altına alınana kadar genellikle kilo alınamamaktadır. Akciğer hastalığının ilerlemesiyle, ağırlık stabilleşir. Gece boyu nasogastrik sonda veya enterostomi ile enteral beslenme ve/veya TPN yardımı ile tekrar tartı alımı başlatılabilir. Bu tür nütrisyonel desteğin uzun süreli yararları, akciğer fonksiyonuna destek olması, yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve psikolojik olarak iyilik halinin hissedilmesidir.

Enterik kaplı mikrosfer pankreatik enzim preparatlarının kullanılmaya başlanması, dışkıyla yağ kaybının azalmasına neden olmuştur. KF hastalarına, yaşa uygun günlük besi gereksinimlerinin yaklaşık % 120-130'unun verilmesi önerilmektedir (55). Dengeli bir diyet yanısıra, malabsorpsiyona bağlı dışkı kayıplarının optimal kontrolü ile belirtilen gereksinimler sağlanabilmektedir (56). Esansiyel yağ asitlerinden zengin, örneğin, ayçiçeği gibi sıvı yağlar çeşitli gıdalara katılarak diyetin enerji içeriği zenginleştirilebilir. Omega-3 yağ asitleri (eikosapentanoik ve dokosaheksanoik asit)nden zengin balık yağları ile diyetle destek yapılması KF hastalarına antiinflamatuvar etki yapabilir. Bu desteğin klinik yararı daha ileri çalışmalarla değerlendirilecektir (57).

Yağda eriyen vitaminler (A, D ve E), pankreatik yetersizliği olan hastalarda gerektiğinde suda eriyen şekilde verilebilir. Vitamin K gerektiğinde bireysel duruma göre parenteral veya peroral kullanılabilir.

Kistik fibrozisde nütrisyonel esaslar

Besi öğeleri	Öneriler	
Enerji	1.2-1.3 x RDA	Glukoz polimerleri ve/veya yağ desteği ile kalori içeriği 1.5 kcal/ml'e artırılır
Protein	RDA	
Yağ	RDA'nın % 40-45'i,	Poliansatüre yağ asitlerinden zengin sıvı yağ desteği
infeksiyonlar sırasında		Esansiyel yağ asitleri total kalorisinin % 3-5'i daha fazla
Vitaminler		

A	2.0 x RDA	Suda eriyen formda 5.000-10.000 İÜ/gün
D	1.2 x RDA	400-800 İÜ/gün
E	100-200 İÜ/gün	alfa-Tokoferol asetat
K	5 mg haftada iki	Vitamin K1
B	2.0 x RDA	
C	2.0 x RDA	

Mineraller

Çinko	15 mg/gün	Değerlendirilmelidir
Demir	RDA	
Selenyum		Değerlendirilmelidir

KF hastalarının üçte birinde demir eksikliği bildirilmiştir. Çalışmalar ekzokrin pankreatik yetersizliğin demir absorpsiyonunu arttırdığını, ancak pankreatik enzimlerin kullanılmasının oral demir absorpsiyonunu bozduğunu desteklemektedir (58). Demir deposunun göstergesi olan serum ferritin bunun iyi bir göstergesidir. Anemi mevcutsa, demir desteği bunu düzeltecektir. Rutin olarak demir desteğine gereksinim yoktur.

KF hastalarında çinko eksikliği bildirilmektedir. Orta ve ağır derece malnütrisyonu olanlarda plazma çinko düzeyi düşük saptanmaktadır. Plazma çinko düzeyi direkt olarak plazma retinol-bağlayıcı protein, vitamin A ve serum protein düzeyleri ile korelasyon göstermektedir (1). Özellikle büyüme geriliği olan hastalarda çinko eksikliği belirgindir (59). Çinkonun vitamin A düzeylerine olumlu etkisi vardır. Ayrıca linoleik asitin araşidonik asit ve prostaglandinlere dönüşümünde önemlidir. Böylece membran yapısında rol alır. Roy ve ark. (60) elementer çinko 15 mg/gün (75 mg çinko sülfat veya 45 mg çinko asetat) önermektedirler.

KF'da porsiyonlar büyütülerek, ara öğünler ile destek yapılarak, orta zincirli trigliseridler veya glukoz polimerleri kullanılarak besin gereksinimleri karşılanabilir. Büyümenin yakalanması (catch-up) ve idamesi, nütrisyonel gereksinimlerin karşılanması için alternatif yöntemler uygulanabilir. Enerji gereksinimini % 50-100'ü nazogastrik sonda ile tercihen gece boyu verilerek planlananlar kolay elde edilebilir. Hasta evde kendisi bunu uygulayarak sosyal destek sağlanabilir (61). Nazogastrik sonda ile beslenme uygulamasında kullanılabilen değişik ticari formüller mevcuttur. Uzun süreli nütrisyonel destek gereksinimi beliren hastalarda perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) uygulaması ile hastanın çeşitli aktivitelerinde (okul, spor) daha çok serbest kalabilmesi sağlanabilir.

Nütrisyonel gereksinimlerin karşılanabilmesi için gereğinde total parenteral nütrisyon desteği önemlidir. Evde enteral beslenme ve/veya TPN desteğine gereksinim olabilir.

Nütrisyonel destek KF hastalarının respiratuar fonksiyonlarını düzeltmektedir. Hastanın prognozu, yaşam kalitesi düzelerek aileye önemli katkısı olmaktadır.

Orta zincirli yağ asitleri (MCT). Ağır pulmoner problemleri olan sütçocuklarında, pankreatik enzimlerin sağlanması için emin olunamayacağından, MCT ve hidrolizat formülü ile beslenme yararlı olabilmektedir. MCT karışımları yeterince esansiyel yağ asiti içermelidir. MCT sindirimini düzeltilebilmesi için, kısmi pankreatik desteğe gereksinim vardır.

izlem

KF'da tedavi desteği ile semptom ve bulgular kontrol altına alındıktan sonra, yeterli absorpsiyonun elde edildiğini kanıtlamak için fekal yağ miktarı belirlenmelidir. Intestinal malabsorpsiyonu destekleyen bulgu ve semptomların düzenli izlenmesi, büyüme ve nütrisyonel durumun sürekli değerlendirilmesi klinik rutini oluşturmaktadır. Hastanın yıllık değerlendirilmesine diyetin ayrıntıları ile incelenmesi, dışkıda yağ kayıpları ve nütrisyonel laboratuvar değerlendirilmesi mutlaka eklenmelidir (19).

Mide asiti ile parçalanmayan, etkin enzim preparatlarının varlığı KF hastalarının yaşam ümidini arttırmaktadır. Bu nedenle KF hastalarının akciğer açısından izlenmesi kadar, dikkatli gastrointestinal sistem değerlendirmesi önemlidir. Özellikle herhangi bir nedenle yüksek konsantrasyonlu enzim preparatı alan hastalarda bu izlem daha çok önem kazanmaktadır. Önerilen enzim dozları ile gastrointestinal semptomlar ve/veya intestinal malabsorpsiyon yeterince kontrol altına alınamayan hastalar ayrıntılı incelenmelidir. Pankreatik enzim desteği alan tüm hastalarda, örneğin abdominal ultrason gibi düzenli incelemeler rutini oluşturmaktadır.

Pankreatik tedavinin amacı gastrointestinal semptomların yok edilmesi, yağ absorpsiyonunun % 85'in üzerine çıkarılması, normal nütrisyonel durum ve çocuklarda normal büyüme hızını yakalamaktır. Malabsorpsiyon tedavisi, fekal yağ miktarı veya mikroskopi ile malabsorpsiyonu ölçmek, enzim tedavisini düzenlemek, enzim alan tüm hastaları düzenli kontrol etmek olarak kısaca özetlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Forstner GG, Durie PR. Cystic fibrosis. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton J R, Walker-Smith J A, Watkins J B (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease (2nd ed) Vol. 2. USA: Mosby; 1996: 1466-1487.
2. Gracey M, Anderson CM. Cystic fibrosis: gastrointestinal and nutritional aspects. In: Gracey M, Burke V (eds). Pediatric Gastroenterology and Hepatomegaly (3rd ed) Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993: 531-555.
3. Boat TF. Cystic fibrosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson's Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W B Saunders Company; 1996: 1239-1250.
4. Gaskin KJ. Colipase and lipase secretion in childhood onset pancreatic insufficiency: delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. Gastroenterology 1984; 86:1-7.

5. Gaskin KJ. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100:857-862.
6. Di Magno E, Summerskill W. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1974; 288: 813-815.
7. Gaskin KJ, Durie PR, Corey M, Wei P, Forstner GG. Evidence for a primary defect of pancreatic HCO₃⁻ secretion in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1982; 16:554-557.
8. Zentler-Munro PL. Effect of cimetidine on enzyme inactivation, bile acid precipitation and lipid solubilization in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis. *Gut* 1985; 26:892-901.
9. Watkins J. Bile salt kinetics in cystic fibrosis: influence of pancreatic enzyme replacement. *Gastroenterology* 1977; 73:1023-1028.
10. Hamosh M. Lingual lipase. *Gastroenterology* 1986; 91:1290-1292.
11. Abrams CK. Lingual lipase in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1984; 73:374-382.
12. Sokol RJ. Fat-soluble-vitamin status during the first year of life in infant with cystic fibrosis identified by screening of newborns. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:106-1071.
13. Keating J, Feigin R. Increased intracranial pressure associated with probable vitamin A deficiency in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1970; 46:41-46.
14. Elias E, Muller DP, Scott J. Association of spinocerebellar disorders with cystic fibrosis or chronic childhood cholestasis and very low vitamin E. *Lancet* 1981; ii:1319-1321.
15. Sitrin MD. Vitamin E deficiency and neurologic disease in adults with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1987; 107:51-54.
16. Chase HP, Long MA, Lavin MH. Cystic fibrosis and malnutrition. *J Pediatr* 1979; 95:337-347.
17. MacLean W, Tripp R. Cystic fibrosis with edema and falsely negative sweat test. *J Pediatr* 1973; 83:85-90.
18. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw K. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55:86-95.
19. Littlewood JM. Management of malabsorption in cystic fibrosis: influence of recent developments on clinical practice. *Postgrad Med* 1996; 72 (suppl 2): S5662.
20. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, Littlewood JM. Clinical monitoring of steatorrhea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 63: 99-102.
21. Gilbert J, Kelleher J, Walters MP, Littlewood JM. Markers for faecal fat estimation in monitoring steatorrhea in cystic fibrosis. *Gut* 1988; 29: 1286-1288.
22. Schmerling DH, Forrer JCW, Prader A. Faecal fat and nitrogen in healthy children and in children with malabsorption and maldigestion. *Pediatrics* 1970; 46: 690-695.
23. Bonin A. Faecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function in child-

ren. *J Pediatr* 1973; 83:594-600.

24. Brown GA, Sule D, Williams J, Puntis JW, Booth IW, McNeish AS. Faecal chymotrypsin: a reliable index of exocrine pancreatic function. *Arch Dis Child* 1988; 63:785-789.
25. Cleghorn G. Age-related alterations in immunoreactive pancreatic lipase and cationic trypsinogen in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1985; 107:377-381.
26. Soldan W, Henker J, Sprössig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1977; 24:53-55.
27. Gow R, Bradbaer R, Francis P, Shepherd R. Comparative study of varying regimens to improve steatorrhoea and creatorrhoea in cystic fibrosis: effectiveness of an enteric-coated preparation with and without antacids and cimetidine. *Lancet* 1981; 11:1071-1074.
28. Robinson P, Sly PD. Placebo-controlled trial of misoprostol in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:37-40.
29. Lapey A, Kattwinkel J, Di Sant'Agnes PA, Laster L. Steatorrhea and azotorrhea and their relation to growth and nutrition in adolescents and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1974; 84:328-334.
30. Smalley CA, Brown GA, Parkes MET, Tease H, Brookes V, Anderson CM. Reduction of bile acid loss in cystic fibrosis by dietary means. *Arch Dis Child* 1978; 53: 477-482.
31. Stapleton FB, Kennedy J, Nousia-Arvanitakis S, Linshaw MA. Hyperuricosuria due to high-dose pancreatic extract therapy in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1976; 295:246-248.
32. Niessen KH, Wolf A. Studies on the cause of hyperuricosuria in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982; 1:349-354.
33. Littlewood JM, Kelleher J, Walters MP, Johnson AW. In vivo and in vitro studies of microsphere pancreatic supplements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7(suppl 1):522-529.
34. Fitzsimmons SC, Burkhart GA, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1283-1289.
35. Stead RJ, Skypala I, Hodson ME, Batten JC. Enteric coated microspheres of pancreatin in the treatment of cystic fibrosis. *Thorax* 1987; 42:2402-2506.
36. Smyth RL, Van Velzen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:85-86.
37. Lebenthal E. High-strength pancreatic exocrine enzyme capsules associated with colonic strictures in patients with cystic fibrosis: more is not necessarily better. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:423-425.
38. Mahony MJ, Corcoran M. High-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:599-600.
39. Briars GL, Griffiths DM, Moore IE, Williams PH, Johnson K, Rolles CJ. High-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:600.

40. Knabe N, Zak M, Hansen A. Extensive pathological changes of the colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:1230.
41. Schwarzenberg SJ, Wielinski CL, Shamieh I. Cystic fibrosis associated colitis and fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 1995; 127:565-570.
42. Freiman JP, FitzSimmons SC. Colonic strictures in patients with cystic fibrosis: results of a survey of 114 cystic fibrosis care centers in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:153-156.
43. Prestridge L, Rogers BB, Pritchard M. Diffuse fibrosis of the colon complicating cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22:219-224.
44. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122:1-9.
45. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet* 1995; 346:1247-1251.
46. Taylor CJ, Steiner GM. Fibrosing colonopathy in a child on low-dose pancreatin. *Lancet* 1995; 346:1106-1107.
47. Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis and colonic strictures: a new iatrogenic disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21:2-5.
48. Barowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Fibrosing colonopathy in patients with cystic fibrosis. *J pediatr* 1995; 127:681-684.
49. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26(1):80-84.
50. Watkins JB, Tercyak AM, Szczepanik P, Klein PD. Bile salt kinetics in cystic fibrosis: influence of pancreatic enzyme replacement. *Gastroenterology* 1977; 73:1023-1028.
51. Belli DC, Levy E, Darling P. Taurine improves the absorption of a fat meal in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1987; 80:517-523.
52. Dodge JA. Nutritional requirements in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7(Suppl 1):S8-11.
53. Daniels L, Davidson GP, Martin AJ. Comparison of the macronutrient intake of healthy controls and children with cystic fibrosis on low fat or nonrestricted fat diets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:381-386.
54. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P, Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
55. Parsons HG, Beaudry P, Dumas A, Pencharz PB. Energy needs and growth in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:44-49.
56. Gaskin KJ. The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7(Suppl. 1):512-517.

57. Henderson WR, Astley SJ, McCready MM, et al. Oral absorption of omega-3 fatty acids in patients with cystic fibrosis who have pancreatic insufficiency and in healthy control subjects. *J Pediatr* 1994; 124:400-408.
58. Zempsky WT, Rosenstein BJ, Carroll JA, Oski FA. Effect of pancreatic enzyme supplements on iron absorption. *AJDC* 1989; 143:969-972.
59. Jacob RA, Sandstead HH, Solomons NW, Rieger C, Rothberg R. Zinc status and vitamin A transport in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:638-644.
60. Roy CC, Darling P, Weber AM. A rational approach to meeting macro and micronutrient needs in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3 (Suppl 1):S154-162.
61. Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J Pediatr* 1986; 109:788-794.

Kistik fibrozisli (KF) hastalarda karaciğer ve safra yolları hastalıkları iyi tanımlanmış komplikasyonlardır. Diğer kalıtsal hastalıklarla karşılaştırıldığında KF hepatobiliyer hastalıkların en sık nedenlerinden biridir ve tanımlanmamış karaciğer hastalığı olan çocuklarda ter testi yapılması gereken bir tanı yöntemidir. İlk kez 1938 yılında Anderson postmortem çalışmasında kistik fibrozisli hastalarda yağlı karaciğer, biliyer siroz, portal fibrozis, atretik sistik kanallar ve safra kesesi atrofisini göstermiştir. 1944'de Farber safra kanallarındaki eozinofilik materyali, Bodio fokal biliyer siroz ve S. Agnenc Blanc de multilobuler biliyer siroz ve portal hipertansiyonu tanımlamıştır.

Hassas tanınal yöntemler olmaması nedeniyle kistik fibrozisli hastalarda hepatobiliyer hastalık prevalans ve insidansını tahmin etmek güçtür. Yaşarken tanımlanması güç olduğundan karaciğer tutulumu ile ilgili daha geniş bilgiler otopsiyelerden elde edilebilmektedir. Postmortem çalışmalardan çıkan en önemli sonuç ölüm yaşı ve karaciğer hastalığı arasındaki ilişkidir. Biliyer siroz yenidoğanlarda da görülmesine rağmen karaciğer tutulumunun şiddeti ve prevalansı yaşla artar. Ancak otopsi bulguları KF popülasyonunu tam olarak yansıtmaz. Çünkü bu hastalarda karaciğer hastalığı hospitalizasyon ve ölüme katkıda bulunur, morbidite ve mortaliteyi etkiler.

Son yirmi yıldır akciğer hastalığının tedavisindeki gelişmelerle yaşam süresi uzadığı için hastaların daha büyük bir kısmında karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon gibi ağır hepatik komplikasyonlar gelişmektedir. ABD'de ulusal KF kayıtlarında 16000 hastada karaciğer sirozu % 1.4 oranında görülmüş olup, 16-20 yaş %2.7 oranı ile en yüksek görüldüğü yaştır. Sout-Jupp ve arkadaşları 1100 KF hastasında belirgin karaciğer hastalığının % 4.2 ve adolesanda %8.7 oranında görüldüğü ve 20 yaşından sonra oranın düştüğünü bildirmişlerdir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile karaciğer tutulumu değişik gruplarda %18-37 arasında tanımlanmıştır.

KF ile birlikte olan karaciğer hastalığı sıklıkla asemptomatik ve yavaş ilerleyicidir. Fakat mortaliteyi artırmaktadır. Bu hastalarda sirotik transformasyonun yama tarzında olması nedeniyle normal karaciğer dokusu kalır ve karaciğer fonksiyonları uzun süre korunur. Bu hastalığın hafif seyirli olmasını açıklar. Genellikle standart ve kantitatif karaciğer fonksiyonları klinik ve patolojik bulgularla uyumlu değildir. KF'li hastalarda karaciğer hastalığının ilerleme hızını gösterebilecek prospektif çalışmalar yapılabilmesi güçtür. Ancak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon nedeni ile ölümler azdır. Bir çalışmada 10 yılda ölümlerin %7.8'i karaciğer hastalığına bağlanabilmiş, hastaların ancak % 0.5'inde varis kanamaları görülmüştür. Potansiyel prognostik faktörler araştırıldığında, bir çalışmada hepatomegalili hastaların erken ölüm için riskli olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer hastalığı patogenezi

Andersen'den sonra KF'n komplike bir hastalık olduğu ve birçok organı etkileyip, çeşitli histopatolojik bulgulara yol açtığı öğrenildi. KF'li hastalardaki karaciğer lezyonları intra-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Ünitesi

hepatik safra kanallarının koyulaşmış anormal safra ile tıkanmasına bağlıdır. Patolojik çalışmalar ve karaciğer hastalığının ilerleme yönü bu hipotezi destekler. İnfantlarda safra kanallarını tıkarıcı mukus görülür. Tıkanma sonucu duktular proliferasyon, inflamasyon ve fokal fibrozis gelişir; fokal biliyer siroza (FBS) ve multilobuler biliyer siroza (MBS) ilerler. Siroz ve safra kanallarının mukus tıkaçı ile obstruksiyonu arasındaki ilişki otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. Neonatal dönemden sonra kolestazisin morfolojik belirtileri belirgin olmayabilir. Safra stazına sekonder veya birlikte olan çeşitli faktörler fibrozis ve siroza geçişten sorumlu olabilirler. Bu faktörler arasında deterjanların retansiyonu, hepatotoksik safra asitleri, inflamatuvar sitokinler, serbest radikallerin artımı sayılabilir.

Safra sekresyonundaki değişikliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Son yıllarda KF in etkilediği çocuklardaki esas defektin ortaya çıkarılması ile KF ile birlikte görülen karaciğer hastalığına da ışık tutuldu. "Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör" (KFTR) "messenger" RNA ve karaciğerdeki immunoreaktivite safra kanalı epitel hücrelerinin apikal yüzeyindedir, hepatosit dahil diğer karaciğer hücrelerinde gösterilememiştir ve primer bozukluğun biliyer fonksiyonda olduğu düşünülmektedir. KFTR defektif ekspresyonu anormal duktular sekresyon ve intrahepatik kanalların koyulaşmış sekresyonla tıkanmasına neden olur. Dolayısı ile diğer ekzokrin bez kanallarındaki değişmiş sekresyon açıklamaları karaciğer için de geçerlidir. Safra kanalı hücreleri apikal membrandaki CAMP bağımlı klor kanalı disfonksiyonu klor akımını etkiler, sodyum ve suyun intraluminal hareketi ve safranin dilusyonu engellenir. Ancak bu hipotez açıklamada tek başına yeterli olmayıp, örneğin fokal lezyonları açıklamaz.

Ana safra kanallarındaki strüktürler, genotipik özellikler, enfeksiyon, ilaç toksisitesi de karaciğer hastalığı gelişmesinde rol oynar. Karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak açıklanamamasına rağmen "primer defekt safra kanal hücrelerinde KFTR eksikliğidir" hipotezi en geçerlidir ve diğer kolestatik karaciğer hastalıkları patogenezi de ışık tutacaktır. İleride KF lokusu dışındaki genler ve çevresel faktörlerin rolü de patogenezi de araştırılmalıdır.

Karaciğer hastalığı gelişmesinde risk faktörler

KF li hastaların bir kısmında karaciğer hastalığı gelişirken diğerlerinde gelişmemesinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Bazı mutasyonların ilişkili olabileceği düşünülmüşse de kesin bir genotip-fenotip ilişkisi gösterilememiştir. Ancak karaciğer hastalığı olanlarda pankreatik yetmezlik ve hastalığın daha ağır formu birlikte görülür. Ayrıca bazı çalışmalarda delta F 508 mutasyonlu hastalarda karaciğer hastalığının bu mutasyon olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (%57 / %25.6). Yine de karaciğer hastalığının spesifik genotiplerle ilişkisi araştırılmalıdır. Mekonyum ileusu veya eşdeğeri öyküsü olanlarda da karaciğer hastalığının sık geliştiği bildirilmiştir.

Tanı

KF ile ilişkili karaciğer hastalığında tedavi ile erken lezyon düzelebilmektedir ve yeni tedavi yaklaşımları olması nedeniyle erken dönemde tanı önem kazanmaktadır.

Tanı için tek bir "gold standart" yöntem yoktur. Özel bir tanı yöntemi olmaması nedeniyle tanı klinik bulgular ve çeşitli testlerin birarada kullanılması esasına dayanır. Standart testlerle şiddetli karaciğer hastalığı olsa da saptanamayabileceği gösterilmiş, son yıllarda gelişen kantitatif görüntüleme teknikleri, örneğin ultrasonografik dansitometre ve hepatobili-

yer sintigrafinin tanıda yardımcı olduğu bildirilmiştir.

Karaciğer hastalığı tanısında kullanılan tetkikler

1. Fizik inceleme
2. Karaciğer fonksiyon testleri
3. Serum safra asitleri
4. Ultrasonografi
5. Bilgisayarlı tomografi
6. Karaciğer biyopsisi

Karaciğer hastalığı için taranan hastaların bir kısmında biokimyasal bozukluklar saptanabilir, ancak bunlar intermitan olabilir veya her zaman karaciğer hastalığının varlığını ve şiddetini yansıtmayabilir. Standart karaciğer fonksiyon testleri KF li hastalarda karaciğer hastalığı tanımlanması ve şiddetini göstermede yetersiz kalabilir. Yüksek değerler karaciğer hastalığını gösterirken, düşük değerler ekarte etmez. Karaciğer fonksiyon testerinden serum gammaglutamil transpeptidaz (GGT) ve alkalin fosfataz karaciğer hastalığını göstermede en hassas indikatörlerdir. Ancak bir çalışmada biopside karaciğer hastalığı olan vakaların % 65 inde GGT bozuk bulunmuştur.

Diğer testler de karaciğer hastalığı varlığında normal olabilir. KF'li hastalarda karaciğer hastalığı olmaksızın da safra asitlerinin enterohepatik dolaşımında çeşitli bozukluklar vardır; bu nedenle serum safra asitlerinin tanısai değeri kısıtlıdır ve histolojik şiddet ile korele değildir.

Görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografi en sık kullanılan tetkik olup, karaciğer ve safra kanallarındaki anormallikleri en iyi şekilde gösterebilir, steatozis, sız ve portal hipertansiyon hakkında bilgi verebilir. Erken evre hastalıkta hassasiyetinin düşük olması tarama testi olarak tekniğin doğruluğunu kısıtlar, uzun süreli izlemde yararlıdır. Bilgisayarlı tomografi USG bulgularından daha yararlı olmaz. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) karaciğer hastalığı ve ekstrahepatik safra yollarını gösterir ve özellikle koledokolitiazis tedavisinde de yararlıdır. KF'li hastalarda intrahepatik safra yollarında kalibrasyonda değişikliğin spesifik olduğu bildirilmiştir. Fakat invazif bir tetkik olması nedeniyle ERCP tarama testi olarak kullanılmaz.

KF li karaciğer tutulumu olan hastalarda hepatik tutulum ve atılımında değişiklikler gösterilmiştir. Hepatobiliyer sintigrafi hastalarda ekstrahepatik safra kanallarının açıklığını , karaciğer fonksiyonu ve safra sekresyonunu göstermede yararlıdır.

Tüm karaciğer hastalıklarında olduğu gibi karaciğer biyopsisi tanı ve hastalığın şiddetini göstermede önemlidir. Ancak hepatik lezyonların irregüler dağılımından dolayı lör ince iğne biyopsilerinde örnek uygun alınamayabilir. Laparoskopi ve cerrahi olarak biyopsi alınması daha uygun olursa da invazif olduğu için az kullanılır.

Klinik antiteler

KF'li hastalarda klinik önemi olmayan mikro safra kesesinde multilobuler bilyer siroz ve portal hipertansiyona kadar değişik tablolar görülebilir.

Kistik fibrozisli hastalarda hepatobiliyer hastalıklar

Karaciğer:	Steatozis
	Neonatal kolestazis
	Fokal biliyer siroz
	Multilobuler biliyer siroz
	Portal hipertansiyon
Safra kesesi :	Görülme-yen safra kesesi
	Mikro safra kesesi
	Distandü safra kesesi
	Kolelitiyazis
Ana safra kanalı :	Distal stenozis
	Sklerozan kolanjit

Steatozis

Hemen tüm patolojik tanımlamalar KF'de yağlanma varlığından bahseder. Otopsilerde % 60 oranında görülüp, normal veya sirotik karaciğerde bulunabilir. Herhangi bir yaşta USG ile ve histolojik olarak saptanabilir. Değişik şiddette ve daha ağır hepatik lezyonların ilk basamağı olabilir. Steatozis nisbeten benign bir durumdur. Ve yumuşak hepatomegali ile seyrederek.

KF'deki yağlanmanın nedeni açık değildir. Bazı hastalarda özellikle hipoproteinemi olanlarda malnutrisyonla ilgili görülüp, enzim tedavisi ve uygun beslenme ile düzelebilir. Bir kısım hastada ise uygun tedavinin devam etmesi ve akciğer hastalığı için agresif tedavi almamasına rağmen yağlanma devam eder. Lipoprotein seviyesinde düşüklük ve karnitin eksikliği ile birlikte görülebilir. Karnitin tedavisi ile düzelen vakalar tanımlanmıştır. Dolaşan bir toksin veya hepatotoksik safra asitleri de yağlanmaya neden olabilir. Erken tanı ve uygun tedavi ile KF in bu komplikasyonu daha az görülmektedir.

Neonatal karaciğer hastalığı

Yenidoğanda hepatobiliyer tutulum hafiften şiddetliye kadar kolestazis ile karakterizedir. Bir postmortem çalışmada 3 aydan küçük infantlarda % 10 fokal biliyer siroz, %38 kolestazisin histolojik bulguları saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise ilk birkaç ayda %35 vakada hepatomegali ve/veya kolestazis rapor edilmiştir.

Neonatal obstruktif sarılık mekonyum ileusu olanlarda daha sık görülmüş ancak birlikte olan diğer faktörlerden cerrahi, total parenteral nutrisyon (TPN), sepsis kolestazisi kolaylaştırıcı faktörler olabilir.

Bir seride 34 yılda izlenen 1474 neonatal kolestazisli hastadan dokuzunda KF saptanmıştır. Neonatal hepatitin major nedenlerinden olmamasına rağmen, erken intestinal obstrüksiyon ve kolestazisli yenidoğanlarda KF araştırılmalıdır. Bu hastalarda akciğer bulguları

belirgin olmayabilir.

KF'li infantlarda obstrüktif sarılık akolik gaita ile birlikte olabilir ve ekstrahepatik biliyer atrezi ile karışır. Koyulaşmış materyal tıkanmaya neden olur ve 3-4 ayda girişim yapılmadan düzelir. Histopatolojik bulgular ise nonspesifiktir (dev hücreli hepatit, interlobuler safra kanalı azlığı).

Neonatal kolestazisli KF'li hastalarda prognoz tam olarak bilinmez. Bir kısmında geç yaşlarda FBS veya MBS gelişebileceği bildirilmiştir.

Fokal Biliyer Siroz (FBS)

Klinik önemi çok olmamakla birlikte KF'le birlikte olan karaciğer hastalığında FBS patognomonik bir lezyondur ve değişik oranlarda görülür. Klinik bulgu olmayabilir veya çok azdır. Diğer nonhepatik komponentlerle ilgisi yoktur. Eozinofilik materyalin küçük safra kanallarını tıkamasına bağlı olduğu düşünülür ve histolojik olarak , proksimalde obstrüktif değişiklikler , duktular dilatasyon, safra kanalı proliferasyonu, portal fibrozis ve kolanjiolit ile birlikte dir. Fokal lezyonlar safra kanallarına sınırlı olduğu için hastaların çoğu asemptomatiktir. Tek klinik bulgu sert büyük bir karaciğer olabilir. Kesin insidansın söylenmesi güçtür, ancak yaşla artar, pankreatik yetmezlik olanlarda sıktır. Üç aylıktan küçüklerde % 10.6 iken 1 yaş üstünde % 19, erişkinlerde bir çalışmada ise % 72 oranında saptanmıştır. Postmortem çalışmalar ve laparoskopik uygulanmalar dışında tanı oldukça zordur. Küçük safra kanallarının obstrüksiyonu teorisi fokal lezyonları açıklamada uygundur. Epitelial sekresyon anomalisi, staz yapan striktürler ve daha sonra obstrüksiyon gelişmesi ile FBS patolojisinin açıklanması daha kolaydır. Spesifik genotiplerle ilişki gösterilememiştir.

Multilobuler Biliyer Siroz (MBS)

Fokal hastalığın ilerlemesi olarak düşünülen MBS postmortem çalışmalarda FBS'dan az olarak gösterilmiştir. Erken çocuklukta %1'den azdır. Klinik olarak multilobuler hepatomegali ile karakterizedir. Yaşla insidans artıp, erişkin yaşta ölüm nedeniyle azalır (4-19 yaş arasında % 13, erişkinlerde ise %10).

MBS gelişmesinde malnutrisyon, ilaçların toksisite ve yan etkileri ve asendan kolanjit sorumlu olabilir. Bazı araştırmacılar ise ailevi yatkınlıktan bahsetmektedir, bu konuda spesifik genotiplerin çalışılması yardımcı olacaktır.

Geç çocuklukta MBS ile birlikte portal hipertansiyon minimal veya hiç akciğer bulgusu olmaksızın KF'in ilk bulgusu olabilir. MBS'un sadece pankreatik yetmezlikli hastalarda olduğu bilinirken, son yıllarda pankreas yeterli hastalarda da tanımlanmıştır. KF'li hastalarda MBS oluşumu ile hastalık şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir.

Patolojik olarak bir grup lobülleri saran geniş fibroz doku bantları görünümü MBS için tipiktir. Değişik büyüklükteki nodüller tüm karaciğere yayılır ve sol lopda sağdan fazladır. Son devre hastalık diğer şiddetli karaciğer hastalıklarından ayırdedilemez.

Portal Hipertansiyon

MBS lu hastalar portal hipertansiyon ve varis kanamaları için risktedir. Çocuklukta bu komplikasyonlar % 2 oranındadır ve KF li çocuklarda yaşam şansı arttıkça bu komplikasyonun artacağı kesindir.

Portal hipertansiyonlu hastalarda bronkospazm riskinden dolayı propranolol tedavisi

kontrendikedir. Akciğer patolojisi çok ağır değilken profilaktik şant operasyonu yapılması tartışmalıdır. İlk kanama atağından sonra skleroterapi ve ligasyon tedavisi uygulanabilir. TİPS (Transjuguler intrahepatik portosistemik shunt) şiddetli akciğer hastalığı olanlarda avantajlı bir tedavi olabilir.

Ekstrahepatik Biliyer Hastalık

KF'li hastalarda safra kesesi ve kanalları ile ilgili birçok komplikasyonu gelişir ve insidansı yaşla artar. Beş yaş altında %20 iken, 15-20 yaşları arasında %60 oranında görülür. KF'li hastaların büyük kısmında (%30) morfolojik ve fonksiyonel safra kesesi bozuklukları vardır. Özellikle mikro safra kesesi vakaların çoğunda rastlanılan bir USG bulgusudur. Ekstrahepatik biliyer hastalık ile hepatik bozukluk arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ekstrahepatik safra yollarında ağırlı olabilen motor diskineziler rapor edilmiştir. Ana safra kanalının intrapankreatik kısmında pankreatik fibrozise bağlı stenoz tam veya parsiyel biliyer obstruksiyona neden olabilir. Bir çalışmada ana safra kanalındaki lezyonlar her tür karaciğer hastasında gösterilmiş ve bunun karaciğer patolojilerinden sorumlu olabileceği düşünülmüştür ve stenoz cerrahi dekompresyondan yarar görmüştür.

Sklerozan kolanjit de az sayıda hastada rapor edilmiş olup, primer mi safra kanallarını içine alan inflamatuvar bir olaya mı bağlı olduğu tartışmalıdır.

Mikro safra kesesi: Görüntülenemeyen veya mikro safra kesesi (1.5X 0.5 cm den küçük) en sık görülen bozukluktur. İv kolanjiografi ile %14 oranında saptanabilen mikro safra kesesi otopsilerde % 30 oranında rapor edilmiştir. Karaciğer patolojisi olmayanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir. Karaciğer hastalığı ve mikro safra kesesinin birbiri ile ilgisiz iki antite olduğu söylenebilir. Hastaların çoğu asemptomatik olduğu için tanı ve tedavi gereksizdir.

Safra taşları: KF'li hastalarda %12-27 oranında görülür, genellikle asemptomatiktir ve insidans yaşla artar. Taşlar esas olarak kalsiyum bilirubin at taşlarıdır ve bu nedenle bir kısmı ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisine cevap vermez.

Pankreatik yeterli olan hastalarda görülmemesi malabsorpsiyon veya altda yatan sıvı sekresyon anomalisi ile ilgili olabileceğini düşündürür. Tanı USG ile konulur ve tedavisi cerrahi olarak yapılır. Cerrahi tedavi hastanın pulmoner durumu ve prognoza göre ayarlanır. UDKA gibi medikal tedavi ile taşların eritilmesi deneyim az olmasına rağmen cerrahi tedaviye alternatiftir. Asemptomatik taşlarda ve ağır akciğer hastalığı olanlarda medikal tedavi rekürrens şansı olmasına rağmen denenmelidir.

Ana safra kanalı hastalıkları : Kolanjiyografik tekniklerin gelişmesi ile bu hastalıklar daha iyi tanımlanmaktadır. Striktürler, sklerozan kolanjit veya safra kanalı taşları (perkütan transhepatik kolanjiografi PTK) ve ERCP ile tanımlanabilir. Biliyer kolik, biliyer taş ve kolestatizle birlikte olan safra kanalı striktürlerinde cerrahi tedavi düşünülmelidir.

TEDAVİ

KF ile birlikte olan karaciğer hastalığında son yıllara kadar sadece portal hipertansiyon ve siroz komplikasyonlarının tedavisi önemli idi. Son yıllarda patofizyolojik olaylara yönelik çeşitli tedaviler denenmektedir.

Safra asit tedavisi son yıllarda en geçerli tedavidir. Çünkü safra asit kompozisyonun-

daki değişiklikler tıbbi tedaviden etkilenebilir. Kolestazis sırasında endojen, hidroöbik, hepatotoksik safra asitlerinin karaciğer hücre zedelenmesinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. KF'li hastalarda total havuzun hidrofobitesisi hidrofobik glukokonjuge safra asitlerinin, malabsorpsiyon sonucu fekal taurin ve taurin konjugatlarının kaybından dolayı, taurin konjuge safra asitlerinden fazla olması nedeniyle artmıştır.

Hidrofilik nontoksik UDKA çeşitli kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında başarı ile kullanılmıştır, 1990 yılından beri KF'li karaciğer hastalarında umut verici bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Normal insan safрасının % 1-2'sini oluşturan UDKA tedavi amacıyla verildiğinde çeşitli yollarla etki eder. Endojen, deterjan safra asitleri ile yer değiştirir ve düşük miçel kapasitesinden dolayı koloretik etkisi vardır. Kanaliküler membran seviyesinde sitöprotektif etkisi vardır. Tedavi ile sitoliz ve kolestazisde düzelme olduğu fikri de yaygındır.

UDKA'in kantitatif karaciğer fonksiyon testleri ve büyüme gelişme üzerine iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Kolestazisten sorumlu lezyonlar üzerine iyileştirici etkisi yoktur, bu nedenle tedavi ile karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olur, ancak tedavi kesildiğinde bulgular geriye döner. Bir başka deyişle fonksiyonel düzelme yapar, küratif değildir. UDKA tedavisi ile miçellerin lipidleri solubulize etme yeteneğinin azalması nedeniyle özellikle pankreatik yetmezliği olanlarda steatore artmaktadır. UDKA kistik fibrozisli hastalarda lipoprotein metabolizmasını değiştirir, % 47 oranında eksikliği gösterilen esansiyel yağ asitleri ve retinol durumunu da düzeltir. Tedavinin uzun sürede morbidite ve mortaliteye etkisi henüz gösterilememiştir. Ayrıca ağır, ilerlemiş karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon olanlarda etkili olabileceği kuşkuludur. KF'li hastaların çoğunda taurin eksikliği gösterilmiştir ve taurin eklenmesi miçel solubulizasyonunu artırır. UDKA tedavisi de safra asit konjugasyonu için gerekli taurin ihtiyacını ve taurin eksikliğinin şiddetini artırdığından KF'li hastaları UDKA ile tedavileri sırasında taurinin de birlikte verilmesi önerilmektedir. UDKA birlikte veya yalnız başına verildiğinde taurin desteği yağ malabsorpsiyonunu düzeltir ve prealbumin seviyesini yükseltir. Ağır pankreatik yetmezlik ve kötü beslenmesi olanlarda özellikle UDKA tedavisi sırasında taurin verilmelidir. Bir çalışma etkinin doza bağımlı olduğunu göstermiştir. KF'li hastalarda UDKA absorpsiyonunun az olmasına bağlı olarak diğer hastalıklarda kulanıldan daha yüksek dozlar gerektiği düşünölmektedir. 20 mg/kg/gün doz idealdir. Üç ayan kısa süreli kullanımlarda etkisiz, 12 aydan uzun kullanıldığında ise etki kalıcı olabilmektedir. Ayrıca ileri evre karaciğer hastalıklarında etkisiz olduğu bilindiğinden yan etkileri tanınlanmayan bu ilaç, erken dönemde yüksek dozda başlanıp, uzun süreli kullanılmalı ve prolaktik etki üzerine çalışmalar yapılmalıdır.

Karaciğer transplantasyonu

Son dönem karaciğer hastalığı ve hafif pulmoner tutulum olanlarda en etkili tedavidir. Hepatik sirozlu hastalarda respiratuvar komplikasyonlarla ölüm sıktır, çünkü çeşitli nedenlerle solunum fonksiyonlarını etkiler.

KF'li karaciğer hastalarında karaciğer transplantasyonu endikasyonları :

- Hayatı tehdit edici varis kanamaları
- Uygun tedaviye rağmen malnutrisyonun devam etmesi

● Pulmoner fonksiyonların hepatik hastalığa bağlı giderek kötüleşmesi

Bu hastalarda erken transplantasyonun karaciğer bulguları yanında, beslenme ve pulmoner fonksiyonları da düzelttiği bazı çalışmalarda rapor edilmişse de akciğer fonksiyonlarına etkisi tartışmalıdır. Çoğunda protein ve koagulasyon faktörleri sentez defekti ile giden kronik karaciğer yetmezliği gelişen MBS 'lu hastalarda transplantasyon uygun tedavidir.

Karaciğer transplantasyonundan sonra yaşam KF olmayan hastalardaki gibidir. Ayrıca karaciğer ile birlikte akciğer veya kalp-akciğer transplantasyonu kullanılması araştırılmakta olup, denenen az sayıdaki hastada mortalitenin yüksek olduğu rapor edilmiştir.

KF'li hastalarda gen tedavisi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. O'Brien S, Keogan M, Casey M, et al. Biliary complications of cystic fibrosis. Gut 1992;33:387-391
2. Lepage G, Paradis K, Lacaille F, et al. Ursodeoxycholic acid improves the hepatic metabolism of essential fatty acids and retinol in children with cystic fibrosis. J Pediatr 1997;130:52-58
3. Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navvaro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis -therapeutic implications and long term follow up . Arch Dis Child 1993;68:653-65
4. Gaskin K. The liver and biliary tract in cystic fibrosis. In: Suchy FJ (ed). Liver Disease in Children. St Louis: Mosby; 1994: 707
5. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: A double-blind multicentre trial. Hepatology 1996;23:1484-1490
6. Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease.A dose response study. Hepatology 1992;16:924-930
7. Merli M, Bertasi S, Servi R, et al. Effect of medium dose of Ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:198-203.
8. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as presenting feature on cystic fibrosis. Arch Dis Child 1996;75:67-70
9. Noble-Jamieson G, Valeste J, Barnes ND , et al . Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1994;71:349-352
10. Colombo C, Battezzati PM, Podda M. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis. Sem Liv Dis 1994;14:259-269.
11. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1995;72:281-284.
12. DeArce M, O'Brien S, Hegarty J, et al. Deletion $\Delta F 508$ and clinical expression of cystic fibrosis related-liver disease. Clin Genet 1992;42:271-272.

Normal büyüme, solunum fonksiyonlarının stabilizasyonu ve malnutrisyonun neden olduğu ciddi komplikasyonların önlenmesi için kistik fibrozisli hastada nütrisyonel destek çok önem taşır. Araştırmalar enerji içeriği yüksek yağdan zengin diyetle beslenen hastaların büyüme hızlarının yüksek ve yaşam sürelerinin daha uzun olduğunu göstermektedir.

Bu yazıda kistik fibrozisli hastalarda nütrisyonel durumu etkileyen faktörlere, buna bağlı olarak gelişen sorunlara ve nütrisyonel destekleme tedavisine ana hatları ile yer verilecektir.

A. Kistik Fibrozisli Çocukta Beslenme Bozukluğuna Yol Açan Faktörler:

Kistik fibrozisli hastada beslenme bozukluğunun gelişmesine neden olan faktörler **Tablo I**'de özetlenmiştir

TABLO I

KİSTİK FİBROZİSTE BESLENME BOZUKLUĞUNA NEDEN OLAN FAKTÖRLER

a. Malabsorpsiyon

- Pankreas fonksiyonlarında yetersizlik
- İnce barsakta gelişen patoloji
- Safra tuzları sentezi ve atılımında yetersizlik

b. Enerji İhtiyacının Artması

c. Alımda Yetersizlik

- Anoreksi
- Kronik akciğer hastalığı
- Özofajit
- Antibiyotik kullanımı
- Tuz depleasyonu
- Mikro nutrient yetersizliği
- Psikososyal faktörler

d. Diyete Bağlı

- Yağ içeriğinin az olması
- Lezzetsiz yemekler

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Metabolizma ve Beslenme Ünitesi

a. Absorbsiyon Bozukluğu:

Klor permeabilitesindeki değişikliğe bağlı olarak pankreasın asiner dokusunun/konnektif dokusuna oranı intrauterin 3. trimesterden başlayarak giderek azalır. Hasta çocukta doğumda bile pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının %50 civarında azalmış olduğu bilinmektedir (2). Pankreatik lipaz, kolipaz, fosfolipidaz ve bikarbonat sekresyonlarının giderek azalması çocuğun nutrientleri emilimini bozar. Fosfolipid ve esansiyel yağ asidlerinin azalması enterositlerde membran permeabilitesini bozarak yağların, karbonhidratların ve amino asitlerin absorpsiyonunu azaltarak hastanın nütrisyonel durumunun daha da bozulmasına neden olur. Hepatobilier fonksiyonda bozukluk, safra salgısındaki azalma da yağ emiliminin bozulmasına neden olan ilave faktörlerdir (3).

b. Enerji İhtiyacında Artma:

Endirekt kalorimetri ile respiratuar fonksiyonları normal olan kistik fibrozisli çocuklarda enerji gereksiniminin arttığı gösterilmiştir (4,5). Hastalarda "transmembrane conductance regulator"un transport fonksiyonu ATP'nin hidrolizine ve hastanın enerji gereksiniminin artmasına neden olmaktadır (6-8).

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu kistik fibrozisin önemli komplikasyonlarından birisidir. Takipne ve güçlü solunum için enerji giderinin normal solunum için gerekenin 6 katına ulaştığı bilinmektedir (9,10). Enfeksiyonun neden olduğu metabolik yıkımlar, balgam ve gaitayla kayıplarda kistik fibrozisli hastada enerji ihtiyacının artmasına neden olmaktadır (3).

c. Alımda Yetersizlik:

Kronik akciğer hastalığı, uzun ve devreli antibiyotik kullanımı, tuz depleasyonu, mikronütrient yetersizlikleri çocukta anoreksinin gelişmesine ve nütrisyonel durumunun bozulmasına neden olur. Bunların yanısıra diyetle yağların kısıtlanması ve diğer alterasyonlarda yiyeceklerin lezzetini bozarak hasta çocuğun alımının az olmasına neden olabilir.

Yukarıda bahsedilen bu faktörlere bağlı olarak kistik fibrozisli çocukta malnütrisyon gelişir. Malnütrisyonlu çocukta solunum kasları, akciğer parankimi ve immün sistemde gelişen bozukluklar akciğer fonksiyonlarında bozulmaya, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının gelişmesine ya da ciddiyetinin artmasına neden olur. Gelişen bu komplikasyonlar hastanın enerji ihtiyacını artırarak ve alımını azaltarak beslenme durumunun daha da bozulmasına neden olur (3). Hasta çocuğun beslenme bozukluğunu önleyici, defisitini tamamlayıcı bir beslenme programında olması bu döngüsel ilişkinin gelişmesini önleyerek hastanın yaşam süresini uzatır. Bunun içinde hastanın optimal miktarlarda enerji ve protein alması mikronütrient eksikliklerini önleyecek mineral ve vitamin desteği ve pankreas enzimlerinin verilmesi esastır.

B. Kistik Fibrozisli Hastanın Beslenmesi:

Kistik fbrozisli hastanın beslenmesinde dikkate alınması gerekli hususlar **Tablo II**'de verilmiştir.

**KİSTİK FİBROZİSLİ HASTANIN BESLENMESİNDE DİKKATE
ALINACAK HUSUSLAR**

1. Nütrisyonel durumun değerlendirilmesi

- Antropometrik ölçümlerin alınması
- Biyokimyasal incelemeler
- Diyet hikayesinin alınması

**2. Nütrisyonel durumu ve hastalığının özelliğine göre beslenme
programına alınması**

3. Hasta ve ebeveynin eğitilmesi

4. Hastanın büyümesinin ve biyokimyasal parametrelerinin izlenmesi

1. Hastanın nütrisyonel durumunun değerlendirilmesi ve diyetin hastanın defisit de dikkate alınarak ayarlanması esas olmalıdır. Hastanın ağırlığı, boyu ölçülmeli, boyuna göre ağırlığı dikkate alınarak beslenme bozukluğunun derecesi saptanmalıdır. Deri altı yağ dokusunda azalma, ödem, cilt lezyonları, vitamin mineral eksikliğine ait bulguların olup olmadığı dikkate alınmalıdır. Hastalarda mineral ve vitamin eksikliği bulguları çok belirgin olmayabilir (7). Supoptimal eksiklikleri saptayabilmek ve ağır yetmezliklerin gelişmesini önleyebilmek için serum A, D, E, K vitaminleri çinko, demir ve kan proteinleri laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilmelidir.

Genel olarak hastanın yedikleri öğrenilmeli üç günlük diyet hikayesi ile birleştirilerek beslenmesi değerlendirilmelidir.

2. Kistik fibroziste nutrient gereksinimleri ve hastanın beslenmesi:

Nutrientlerin günlük verilmesi gereken miktarları hastanın defisiti ve hastalığının gerektirdiği özellikler dikkate alınarak hesaplanmalıdır.

Kistik fibrozisli hastaya normalde verilmesi gereken enerjinin % 120-150'sinin verilmesi önerilmektedir (7). Çocuğun büyümesi yakından izlenmeli yeterli kilo alamayan çocuklarda diyetin enerji kontenti ihtiyacının % 20-30'u kadar daha artırılmalıdır (7,11). Bazı endüstriyel maddeler diyet ayarlamasında kullanılarak hastanın kalori alımı artırılabilir. Bu formülalara örnekler Tablo III'de verilmiştir.

TABLO III

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTANIN DİYETİNİN AYARLANMASINDA KULLANILABİLEN FORMULALAR

<u>Formula</u>	<u>Enerji (Kcal/100 ml)</u>	<u>Protein (gr/100 ml)</u>
Ensure Plus (Abbott)	150	6.3
Fortisip (Nutrutia)	150	5.0
Entera (Gresenius)	150	5.6
Fortijuices (Nutrutia)	125	2.5
Super Soluble Maxijul (SHS)	360	-
Polycal (Nutrutia)	400	-
Maxipro HBV (SHS)	Proteinden zengin
Liojuigen, MCT (SHS)	Yağdan zengin	
Pulmocare (Abbott)	Yağdan zengin	

Diyetin lezzetli ve kaloriden zengin olması için yağın azaltılmaması yağ emiliminin enzim tedavisi ile düzeltilmesi önerilmektedir (11). Daha fazla yağ ve enerji içeren diyetle beslenen Toronto'daki bir grup hastanın yağdan fakir diyet alan Boston'daki hastalardan daha iyi büyüdükleri yaşam sürelerinin daha uzun olduğu rapor edilmiştir (12).

Hastanın diyeti ayarlamasında yaşı, klinik ve nütrisyonel durumu, aktivitesi, ailenin gıda alışkanlıkları ve ekonomik durumu dikkate alınmalıdır. Hasta ya da ebeveyninden alınan diyet hikayesi hastanın gıda alışkanlıklarını ve ekonomik durumunu yansıtmaya yönünden de önemlidir.

Kistik fibrozisli hastalarda A vitamini yetersizliği ve buna bağlı ciddi bulgular gelişebilir (13,14). Yağda eriyen bu vitaminin emilimi yetersizdir. Bunun yanı sıra kistik fibrozisli hastalarda retinole bağlanan taşıyıcı proteinin eksikliği sonucu karaciğerde depolanan A vitamini normal olarak kullanılamamaktadır. Yetersizlik bulgularının önlenmesi için hastaya ilk yıl içinde günde 4000-8000 I.U daha büyük yaşlarda 5000-10.000 I.U A vitamininin verilmesi önerilmektedir (7,11). Ciltte güneş ışınları ile de sentez edildiği için kistik fibroziste rikets çok sık olarak izlenmemektedir. Bununla birlikte kistik fibrozisli hastalarda giderek gelişen deminerilizasyon ve kemik dansitesindeki azalmayı önlemek için günde 20 mg (800 I.U) D vitamini verilmesi tavsiye edilmektedir (7,11,15,16).

Hemolitik anemi, nöropati gibi bulguların önlenmesi için hastaya günde 50-100 mg E vitamini verilmesi önerilmektedir (17).

K vitaminin rutin olarak verilmesinin intoksikasyona neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, gerektiğinde, süt çocuğuna 1 mg geçmeyen dozda K vitamini verilmesi yeterlidir. Daha büyük yaşlarda ise haftada 2 gün, günde 5 mg K vitamini verilmesi önerilmektedir (11).

Kistik fibrozisli hastada terle fazla sodyum kaybı ve alımdaki azalma sonucu akut veya kronik hiponatremi gelişebilir. Sıcak ve rutubetli havalarda süt çocuğuna günde 500 mg, yedi yaşına kadar günde 1 gr, daha büyük çocuk ve yetişkine günde 2-4 gr tuz verilmesi önerilmektedir (19).

Kistik fibrozisli süt Çocuğu ve daha büyük Çocuklar için önerilen nütrient miktarları Tablo IV ve Tablo V'de verilmiştir.

TABLO IV**KİSTİK FİBROZİSLİ SÜT ÇOCUĞUNDA BESLEYİCİLERİN
ÖNERİLEN MİKTARLARI**

<u>Besleyici</u>	<u>Miktar</u>	<u>Artırma</u>
Enerji	Normalde önerilenin %120-150'si	Glukoz polimerleri ilavesi
Protein	Normalde önerilerin % 100	
Yağ	Total enerjinin % 45	Yağ emülsionları eklenerek
A vitamini	4000-8000 I.U	
D vitamini	400 - 800 I.U	
E vitamini	80 - 100 mg	
K vitamini	Normal çocuğa önerilen *	
Suda eriyen vitaminler	Normal çocuğa önerilen *	
Mineraller	Normal çocuğa önerilen *	

*Gereken Çocuklarda artırılır.

TABLO V**KİSTİK FİBROZİSLİ HASTA İÇİN ÖNERİLEN BESLEYİCİ MİKTARLARI**

<u>Besleyici</u>	<u>Günlük Miktar</u>
Enerji	Normalde önerilen x 1.3
Protein	Normalde önerilen
Esansiyel yağ asidi	Total kalorisinin %3-5'i
Vitaminler	
A	5000 -10.000 I.U
D	400 - 800 I.U
E	100 - 200 I.U
K	5 mg (haftada 2 gün)
Suda eriyenler	Normalde önerilen x 2
Çinko	15 mg/gün
Demir	Normalde önerilen

3. Kistik Fibrozisli Hastayı Besleme Şekli:

Kistik fibrozisli süt çocuğunun anne sütü ile beslenmesinin avantajları vardır (7). Anne sütünün safra tuzlarının konjugasyonu için gerekli aminoasit-aurini, amilaz, lipaz gibi enzimleri içermesi yağların emilimini artıran üstünlükleridir. Enfeksiyondan koruyan faktörleri içermesi de enfeksiyona eğilimli kistik fibrozisli hastalar için çok önem taşır. Bununla birlikte anne sütü enerji ve protein içeriği normal çocuk için ideal ancak düşük sınırlar içindedir. Sadece anne sütü ile beslenen kistik fibrozisli hastaların bazılarında hipoproteinemii, ödem, anemi ve elektrolit imbalansı geliştiği bildirilmiştir (20). Bu nedenle süt çocuğunun anne sütü ile beslenmesi esas olmalı, yeterli kilo artımını göstermeyen süt çocuğuna ayına uygun ek gıdalar verilmesine zaman kaybedilmeden başlanmalıdır (21).

Besleyicilerin hastaya ne şekilde verileceğine hastanın ve hastalığının durumuna göre karar verilmelidir.

Ağızdan alabilen hastada oral beslenme esas olmalıdır. Bununla birlikte oral beslenme ile yeterli büyüemeyen çocukların enteral beslenmesi gerekebilir Vücut ağırlığı boyuna göre beklenenin %85'inden az olan veya 3-6 ay süresince ağırlığında artma izlenmeyen çocuklarda enteral beslenme uygulanması önerilmektedir (11,22). Hastaların çoğunluğunda enteral beslenme başlangıçta nazogastrik tüple yapılabilir. Uzun süre enteral beslenmesi gereken hastalarda gastrotomi ile beslenmeye geçilmelidir (11,23).

Hastanın normal aktivitesini devam ettirebilmesi için enteral beslenmeye geceleri (8-10 saat) yer verilebilir. Adölesanlarda enteral beslenmeye haftada 1-2 gece ara verilmesi hastanın toleransını artırır (24). Günde alınması gereken kalorinin % 40-50'si enteral yolla verilebilir (11).

Enteral beslenen hastaların % 30'unda hiperglisemi izlendiği, yetişkin hastalarda bu oranın % 60'ın üstünde olabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle enteral beslenen hastalarda kan glukoz düzeyi izlenmeli gerektiğinde küçük dozlarda kısa etkili insulin tedaviye eklenmelidir (11,24). Vücut ağırlığı 20 kg'ın üstünde olan hastaların enteral beslenmesinde 1.5 kcal/ml içeren, kalori dansitesi yüksek polimerik besleyicilerin (Fortisip-Nutritia, Ensure Plus-Abbott v.b) verilmesi önerilmektedir.

Kistik fibrozisli hastaların % 8-15'inde diabetes mellitus gelişmektedir (25). Diyabet geliştiren kistik fibrozisli çocuğun kalori alımını azaltmamalı; insulin tedavisi ile kan şekerini monitorize etmelidir.

Vücut ağırlığı 20 kg'dan az olan Çocuklarda 1.0 kcal/mg içeren polimerik formullarla (Nutrison Pediatric, Paediasure v.b) diyet takviye edilmelidir (Tablo III). Bazı merkezlerde ise daha kolay absorbe olabilen elemental formullar tercih edilmektedir. Bununla birlikte yağ içeriği ve sağladığı enerji az ozmolaritesi yüksek olan elemental formulların kistik fibrozisli hasta için uygun olmadığı düşünülmektedir. Esasen polimerik formullar pankreas enzimi ile verildiğinde gaitada yağ atılımı elemental diyetle beslenen hastalardaki kadar kontrol edilebilmektedir (11). Karbonhidratların katabolizması ile karbondioksit oluştuğu için akciğer bulguları ciddi, solunum fonksiyonları bozuk kistik fibrozisli hastaların beslenmesinde Pulmocare (Abbott) gibi yağ içeriği yüksek formullar tercih edilmelidir.

Genel durumun çok bozuk, oral yada enteral beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda total ya da parsiyel parenteral beslenme periodlarına yer verilmesi gerekebilir.

Sonuç olarak kistik fibrozisli hastada nütrisyonel destek, tedavi ve hasta izleminin önemli bir parçasını oluşturur. Hastanın beslenme durumu sık olarak değerlendirilmeli ve diyet gereğine uygun değişiklikler en kısa sürede yapılmalıdır.

Kistik fibrozisli hastanın beslenmesi konusunda bilgili ve uyumlu çalışan hekim diyet uzmanı ikilisinin hastanın yaşam süresinin uzamasında en önemli faktör olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hanning RM, Bilimkie CJK, Bar-Or, Lands LC, Moss LA, Wilson WM. Relationships among nutritional status and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:580
2. Sturgessy M. Structural and developmental abnormalities of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3 (Suppl 1):555
3. Kopelman H. Cystic Fibrosis Gastrointestinal and nutritional aspects. *Thorax* 1991; 46:261
4. Girarded JP, Tounion P, Sardet A. Resting energy expenditure in infant: wth cystic fibrosis *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:214
5. Shephered RW, Holt TL, Velasques VL, Coward WA, Prentice A, Lucas A. Increased energy expenditure in young children with cystic fibrosis. *Lancet* 1988; 1:100
6. O'Rawe AO, Dodge JA, Redmond AOB, McIntosh I, Brock OJH. Gene-energy nteraction in cystic fibrosis. *Lancet* 1990;335:552
7. Green MR, Buchanan E, Weaver LT. Nutritional management of the infart with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 72:452
8. WHO International Cystic Fibrosis Association. Therapeutic approaches:o cystic fibrosis: Memorandum from a joint WHO/ICFA meeting, *Bulletin of the WHO* 1994 72:341
9. Stokes GM, Milner AD, Groggins RC. Work of breathing, intrathoracic pressure and clinical findings in a group of babies with bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:689
10. Field S, Kelly SM, Macklem PT. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:9
11. Mac Donald A. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Chid* 1996; 74:81
12. Corey M, Mc laughlin MC, Williams M, Levison A. A Comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:583
13. Rayner RJ, Tyrell JC, Hiller EJ. Night blindness and conjunctival xerosis due to vitamin A deficiency in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1989;64:1151
14. Eid NS, Shoemaker LR, Samiec TD. Vitamin A in cystic fibrosis: Case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:265
15. Grey AB, Ames RW, Matthews RD, Reid IR. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1993; 48:589
16. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis *Am J Med* 1994; 96:27
17. Nasr SZ, O'leary MH, Hillermeier C. Correction of vitamin E deficiency with fat soluble versus water-micible preparation of vitamin E in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:810
18. Cornelissen FAM, Van Lieburg AF, Motohara K, Oostrom Van CG. Vitamin K status in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1992;81:658

19. Goodchild MC. Practical management of nutrition and gastrointestinal tract in cystic fibrosis. *J Royal Soc Med* 1986; (Supp 12) 79:34
20. Laughlin JF, Brady MS, Eigen H. Changing feeding trends as a cause of electrolyte depletion in infants with cystic fibrosis. *Pediatr* 1981; 68:203
21. Holiday K, Allen F. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118:77
22. Moor MC, Greene H, L Donald WD, Dunn DG. Enteral tube feeding as adjunct therapy in malnourished patients with cystic fibrosis: a clinical study and literature review. *Amer J Clin Nut* 1986; 44:33
23. Hopkins RL. Nutritional management of children with cystic fibrosis. In: Suskind RM, Suskind LI (eds) *Textbook of Pediatric Nutrition* (2nd ed.) New York: Raven Press; 1993: 37
24. Smith DL, Clarke FM, Stableforth DE. A nocturnal nasogastric feeding programme in cystic fibrosis adults. *J Hum Nut Diet* 1994;7:257
25. Pleifer T. Diabetes in cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1992; 31:682

Kistik Fibrozis (KF) diğer adıyla mukovisidozis 1/2000-2500 görülme sıklığı ile çocukluk çağında görülen, vücudun dışsalgı bezlerini tutan, pankreas yetersizliği, kronik akciğer hastalığı ve malnütrisyonun eşlik ettiği bir hastalıktır(1). Kalıtsal, sıklığı bölgelere göre değişen, otozomal resesif geçişli kronik malabsorpsiyon sendromlarından biridir. İlk kez 1936 yılında tanımlanan hastalığın görülme yaşının erken olması, büyüme ve gelişmeyi engellemektedir. Malnütrisyon, yetersiz ağırlık kazanımı prognozu olumsuz etkileyen etmenlerden biri olup, enerji, protein, yağ ve diğer besin öğelerine olan gereksinim artmaktadır. Buna karşılık KF'de sindirim ve solunum sisteminde oluşan sorunlar ve sık geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle tüketilen besin öğelerinden yararlanma azalır, gereksinimler malabsorpsiyon nedeniyle artar(2).

Kistik fibrozisli çocuklarda dengeli ve yeterli bir beslenme programı oluşturmaktan amaç; çocuğun büyüme ve gelişmesini izleyerek ağırlık kazanımının sağlanması, vücut direncinin artırılması ve enfeksiyonlardan korunma, yetersiz besin tüketimi sonucunda gelişen malabsorpsiyon ve malnütrisyonun önlenmesi, çocuğun yaşam süresi, yaşam şansı ve kalitesinin artırılmasıdır.

Malnütrisyon büyüme ve gelişme geriliği, akciğer ve pankreatik hastalığın eşlik ettiği pek çok etkene bağlı olarak gelişebilmektedir. Malnütrisyon nedeniyle oluşan büyüme ve gelişme geriliği, enerji, protein, esansiyel yağ asitleri, vitamin ve minerallerin uzun süreli yetersiz alımıyla ilgilidir. KF'li çocuklarda artmış enerji gereksinmesi; yetersiz alım, artmış intestinal kayıplar ve kronik akciğer hastalığına bağlı artmış enerji tüketimi ve yine bazal enerji-deki tüketim ile ilgilidir (Tablo 1)(3). Enerji dengesizliği, enerji gereksinmesi ile enerji alımı arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Enerji dengesizliğini 3 grup altında inceleyebiliriz :

1. Enerji Kayıpları
2. Enerji Alımı
3. Enerji Tüketimi

Enerji Kayıpları : Sindirim ve emilimdeki bozukluk sonucu fekal besin kaybı, enerji dengesizliğinin oluşmasında önemlidir. Pankreatik kapasitenin % 1-2'si kadar enzim salgısı, bozuk olan sindirim ve emilimi engellemek için yeterlidir. Besinlerle tüketilen protein ve yağın emilememesine neden olan pankreatik yetersizlik KF'li hastaların % 85-90'ında görülür.

* H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi,
H.Ü. Çocuk Hastanesi Diyet ve Beslenme Bölüm Şefi

Bunun sonucunda da gaita ile yüksek enerji kayıpları oluşur. Pankreas yetmezliği olan hastalara besinlerle birlikte pankreatik enzim eklenmesi yapıldığında besinler daha iyi sindirilmektedir(4).

Tablo I : Kistik Fibroziste Enerji Dengesizliği

Gereksinimi Attıran Nedenler	Alımı Azaltan Nedenler
<ul style="list-style-type: none">● Artan İntestinal Kayıplar<ul style="list-style-type: none">- Pankreatik yetersizlik- Safra tuzu metabolizması- Hepatobilier hastalık- Reflüye bağlı regürjitasyon● Artan Üriner Kayıplar<ul style="list-style-type: none">- Diabetes mellitus● Enerji Tüketiminin Artması<ul style="list-style-type: none">- Akciğer hastalığı	<ul style="list-style-type: none">● Alımın Azalması<ul style="list-style-type: none">- İatrojenik yağ kısıtlanması- Anoreksia- Beslenme bozuklukları- Depresyon- Özefajit

Enerji Alımı : Enerji alımının aşırı kayıplar nedeniyle normal gereksinimin üzerinde olması gerekmektedir. Sık geçirilen enfeksiyonlar oral alımı sınırlamakta, akciğer hastalıkları, öksürme nöbetleri ve kusma, özefajit ağrı ve besin alımındaki isteksizlik sonucu oluşan anoreksia, tümünden besinin reddi şeklinde gelişerek hastanın enerji alımını çok aza indirmektedir. Ayrıca gelişen steatore nedeniyle düşük yağlı diyetlerin kullanılması da enerji alımında düşmeye neden olmaktadır(5). Yapılan bazı çalışmalarda yağı sınırlandırılmamış diyetle beslenen KF'li hastalarda enerji alımının daha iyi olduğu gözlenmiştir.

Enerji Harcaması : Son yıllarda yapılan pek çok çalışma, KF'li hastaların enerji harcamaları üzerine yoğunlaşmıştır (6).

Yaşları 8-35 yıl arasında akut solunum yolu enfeksiyonu olmayan 71 KF'li hastanın dinlenme enerji harcaması (DEH) ölçülmüş ve dinlenme enerji harcamaları sağlıklı çocuklara göre normalin üzerinde bulunmuştur (7). Dinlenme enerji harcaması ile solunum fonksiyonu ve

beslenme durumu arasında negatif ilişki bulunurken, solunum fonksiyonları ile beslenme arasında pozitif bir ilişkinin olduğu saptanmıştır. Beslenme yetersizliği olan KF'li hastaların dinlenme enerji harcaması, anoreksia nervozalı ve sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. KF'li hastalarda beslenme bozukluğunun dinlenme enerji harcamasını etkileyen önemli bir etken olduğu saptanmıştır.

Diyet Tedavisinin Amaçları :

- Hastanın klinik bulguları içinde en iyi beslenme durumunu sağlamak,
- Vücut ağırlığı ve boy uzunluğunu normale yakın değerlere ulaştırabilmek,
- Artan besin ve enerji gereksinimini sağlamak, malabsorpsiyonu en düşük düzeye indirmek,
- Ter ile kaybolan elektrolitleri yerine koymaktır.

Kistik Fibrozisli hastalarda diyet ; yaş, aktivite, ağırlık, klinik durum, yiyecek seçimi ve yiyecekleri tüketebilme durumuna göre kişiye özgü ayarlanmalıdır. Bebek veya çocuğun günlük tükettiği besinler, besin alışkanlıkları ve beslenme öyküsü alınarak diyet planlanmalı ve verilen diyetin ne kadarının tüketildiği izlenerek açık kalan enerji, protein ve yağ oranları malabsorpsiyondan kaynaklanan kayıplar, pulmoner enfeksiyonlar, solunum için harcanan enerji ve artmış metabolik hızı karşılamak, enerji alımının oranlarının yükselmesine neden olmaktadır. Günlük alınması gerekli enerji miktarı RDA'da belirtilen enerjinin % 120-150'si kadar olmalıdır (8).

Yüksek enerji alımını sağlamak için doğal besinlerin çocuğun diyetinde alışkanlıklarına göre verilmesi gerekir. Bu besinler enerji değeri yüksek tam yağlı süt, yoğurt, sütlü tatlılar, tereyağ, unlu besinler, ekmek, bisküvi, pekmez, reçel, bal gibi besinlerdir. Çocuğun besin tüketiminde yeterli enerji dengesine ulaşamıyorsa maltodekstrin (Fantomalt) daha kolay tüketilebilen sıvı besinlere, mamalara eklenerek verilebilir. Besinlerin verilmesinde 0-1 yaş arası çocuklarda günde 8 kez 3 saat ara ile, 1 yaş sonrasında da 6 kez 4 saat ara ile beslenme yapılması uygundur.

Protein : Vücut proteinleri kas katabolizmasının artması ile azalır. Özellikle bu bulgular ağır malnütrisyonlu KF'lilerde daha belirgindir. Protein gereksinmesi malnütrisyon bulgularına ve enfeksiyon sıklığına göre değişiklik göstermekle birlikte, malabsorpsiyonlara bağlı olarak ve doku gelişimi için protein alımı arttırılmalı ve günlük total enerjinin % 15-20'si proteinlerden sağlanmalıdır(9). Genel olarak protein alımı en az 2 gr/kg en çok 4 gr/kg olacak şekilde ve % 60 iyi kalite yani NPU (net protein utilization) değeri yüksek olmalıdır.

Yağ : Steatorenin varlığı yumuşak ve sık dışkılama KF'li hastalarda uzun süre yağdan sınırlı diyet verilmesine neden olmuştur. Oysa yağlar en çok enerji veren (1 gr'ı 9 kkal) besin ögesidir. Bugün uyguladığımız tedavide diyetle önerilen enerjinin % 35-40'ının yağlardan sağlanması diyeti enerjiden zengin, iştah açıcı ve daha lezzetli kılmaktadır. Hastaya uygulanan uygun enzim tedavisi ve esansiyel yağ asitlerinin diyetle bulunması, yağda eriyen vitaminlerin sağlanması ve enerjinin daha kolay karşılanması hastalarda olumlu düzeltilmeler sağlamıştır(10).

MCT (Orta Zincirli Yağ Asitleri) : Emilimleri için pankreatik lipaz ve safra asitlerine gereksinim olmadığından KF'li hastaların diyetlerinde MCT kullanılması önerilmektedir. Kaprilik, kaproik, kaprik, laurik asitten oluşan orta zincirli yağ asitleri dışkı karakterini düzeltmekte ve ağırlık kazanımında önemli değişikliğe neden olmaktadır. MCT içeren formüllerin (Peptijunior, Caprilon, Alfare, Alprem) gerekli pankreas enzimi eklenerek kullanılması, belirli oranlarda pirinç unu, şeker, fantomalt ile karışım halinde verilmesi çocuğun daha iyi tolare etmesine ve enerji, protein ve yağ dengesinin daha iyi kurulmasına neden olmaktadır.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Beslenme Bölümü'nün 26 KF'li çocuk ve 26 benzer yaş kontrol grubu çocuk ile bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma 2 aşamada yürütülmüş olup; yağı sınırlanmış (%25) ve yağı sınırlandırılmamış(% 35) diyet verilerek KF'li çocuklar 3'er aylık sürelerle izlenmiş ve bu çocuklardaki büyüme, kan lipid profili ve solunum fonksiyonlarına diyet yağının etkisi araştırılmıştır. Yağı sınırlandırılmamış diyet alan grubun ağırlık kazanımı artarken, enfeksiyona yakalanma sıklığı düşmüş, solunum fonksiyonları düzelmiştir(11).

Esansiyel Yağ Asidi Eksiklikleri : Pankreatik yetmezliği olan hastaların çoğunda kan ve doku lipidlerinde biyokimyasal anormallikler bulunmaktadır. Değişiklik linoleik asitte azalma ile palmitik ve oleik asitlerde artma şeklindedir. KF'de temel bozukluğun esansiyel yağ asit metabolizmasını arttırdığı ve bu nedenle yağ asidi eksikliğinin görüldüğü bildirilirken, bazı araştırmacılar da düşük plazma ve doku düzeylerinin beslenme bozukluğu olan hastalarda metabolik kullanımın artışından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (12).

Pankreatik yetmezlik bulunan hastalarda total kolesterol esterlerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Total enerjinin % 5'inin esansiyel yağ asitlerinden sağlanması uygun bulunmuştur.

Vitamin ve Mineraller

Yapılan çalışmalarda vitamin A ve retinol bağlayıcı protein düzeylerinin KF'li hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir. Günlük 8000-10000 IU (2400 µgr - 3000 µgr) vitamin A ilavesi plazma düzeylerini normal hale getirmektedir.

Vitamin D eksikliği kemik dansitometresinde azalma ve kemikte demineralizasyon belirtileri vermektedir. Günlük 800 IU (20 µg) vitamin D ilavesi önerilmektedir. Yeterince gün ışığı alamayan ve ilerlemiş kolestatik karaciğer hastalığı bulunanlarda vitamin D eksikliği da-

ha ön plana çıkmaktadır.

Vitamin E düzeylerinde düşüklük bazı hastalarda nörolojik belirtilere neden olmaktadır. Aynı zamanda vitamin E eksikliğine bağlı anemi nedeniyle bebeklere 50 mg/gün, çocuklara 100 mg/gün, yetişkinlere 200 mg/gün vitamin E verilmesi önerilmektedir(13,16).

Bazı araştırmalarda hemoglobin, serum ferritin ve transferrin düzeylerinde düşüklük gösterilmiştir. Ağır malnütrisyonla izlenen KF'li çocuklarda demir eklenmesi gerekmektedir. 0 -1 yaş grubu çocuklarda 5 -10 mg/gün, 1 -3 yaş grubunda 15 mg/gün, yetişkinlerde 20 mg/gün verilmesi uygundur(14).

Çinko eksikliği plazma proteinleri, retinol bağlayıcı protein ve vitamin A ile doğrudan ilişkilidir(15).

Selenyum ve bakır düzeyleri de klinik durum incelenerek düzeltilmelidir.

Bu hastalarda oluşan kronik veya akut tuz kaybı, iştahsızlık ve büyüme geriliğine neden olmaktadır. Bu nedenle günlük 1 gr NaCl kullanımı hiponatremi, elektrolit imbalansını ve metabolik alkalozu önlemektedir.

Tablo II : KF'li Hastalarda Önerilen Enerji ve Besin Öğeleri

Enerji	RDA* x 1.5
Protein	RDA x 1.5
Yağ	Enerjinin % 40
Esansiyel Yağ Asitleri	Total enerjinin % 5
Yağda Eriyen Vitaminler	
A	2400 - 3000 µg (suda eriyen formu)
D	20 µg
E	100 - 200 mg
K	5 mg (haftada 2 kez)
Suda Eriyen Vitaminler	
B grubu	RDA x 2
C	RDA x 2
NaCl	Bebeklerde 1 gm/gün
Çinko	RDA
Demir	RDA

* RDA : Diyetle önerilen günlük miktar

Anne Sütü ve Kistik Fibrozis : Anne sütü tek başına yeterli ağırlık kazanımı sağlandığında, çocuğa verilmesi gereken en önemli besindir. Ağır malnütrisyon ve malabsorpsiyon gelişmiş vakalarda anne sütü yetersiz kalmakta, çocukta hipoproteinemi, ödem, elektrolit imbalansı ve anemi gelişmektedir. Anne sütü ile MCT içeren formülaların kullanılması ve diğer sağlıklı çocuklardaki gibi ayına, kilosuna göre ek besinlere başlanması uygundur.

Beslenmeye Bağlı Yetersizliğin Tanımlanması : Beş yaşın altındaki hastalarda 2 aydan daha uzun süre kilo kaybı, boy uzunluğunun artmaması, vücut ağırlığının gerekenin (% 85) altında olması, 2 ay ve daha uzun süre ağırlık artışının olmaması, 18 yaşından büyük hastalarda 6 ay içerisinde ağırlık kazanımının olmaması ve 2 aydan daha uzun süre vücut ağırlığının % 5'inden fazlasının kaybı beslenme desteğinin gereğini ortaya koymaktadır (13).

Nazogastrik, gastrostomi ve jejunostomi yoluyla beslenme desteği hastanın prognozunu olumlu etkilemektedir. Gastrostomiden beslenme uzun süreli beslenme desteğine gereksinmesi olan hastalarda, nazogastrik beslenmeye göre daha başarılıdır. Ürün seçiminde 1 yaş sonrası; Pediasure, Biosorp, Peptison, 10 yaş üstü için de; Ensure, Ensure Plus'ın günde 1 -2 kez verilmesi özellikle de dinlenme enerji harcamasının yüksek olduğu gece uygulamalarının yapılması, günlük yaşantısındaki aktivitelerinin engellenmemesi açısından gereklidir. Parenteral beslenme uygulamaları ise kısa süreli ve acil durumlarda yapılması gerekli bir beslenme desteği olup, uzun sürede sepsis, venöz tromboz ve kateter konulmasının sakıncaları nedeniyle tercih edilmemelidir(17).

Hastanın ayına ve tedavinin uygulanmasına göre aylık, üçer aylık ve yıllık kontrollerde büyüme eğrisi, ağırlık, boy ve diğer antropometrik ölçümlerin alınması ve diyetin günlük enerji tüketimi, sindirim, emilim ve dışkıda yağ incelemesi yapılarak düzenlenmesi gerekmektedir.

Tablo III : KF'li Hastalarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Ölçütler	İzlenme Sıklığı
1. Antropometri	Her 3 ayda
Vücut ağırlığı	Her 3 ayda
Boy	2 yaşa kadar her 3 ay
Başçevresi	Her 3 ayda
Üst orta kol çevresi	Her 3 ayda
Triseps deri kıvrım kalınlığı	Her 3 ayda
2. Beslenmenin Değerlendirilmesi	
Diyet alımı	Yetersizlik görüldüğünde
Üç günlük gaitada yağ atımı	Yılda 3 kez

Sonuç olarak KF hastalarının erken tanı ve uygun tedavi ile yaşam süresi ve kalitesi artırılmaktadır. Hastayı özel merkezlerde uzman doktor, diyet uzmanı, fizyoterapist, hemşire gibi özel bir ekibin izlemesi, yeniliklere ve hastanın bulgularına göre tedavinin uygulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pencharz PB, Durie PR. Nutritional management of cystic fibrosis. *Ann Rev Nutr* 1993; 13: 111 -136.
2. MacDonald A. Cystic fibrosis. In: Shaw W, Lawson M (eds). *Clinical Paediatric Dietetics*. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1994: 111 -123.
3. Daniels LA, Davidson GP. Current issues in the nutritional management of children with cystic fibrosis. *Aust Pediatr J* 1989; 25 : 261.
4. Durie PR, Pencharz PB. Nutrition. *British Medical Bulletin* 1992;48 (4) : 823 -847.
5. Daniels L, Davidson GP, Martin AJ. Comparison of the macronutrient intake of healthy control and children with cystic fibrosis of low fat nonrestricted fat diets. *J Ped Gast and Nutr* 1987; 6 : 381 -386.
6. Slepherd RW, Cleghorn G, Ward LC, et al. Nutrition in cystic fibrosis. *British Medical Bulletin* 1992; 48 (4) : 785 -814.
7. Vaisman N, Penchorz PB, Corey M, et al. Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1987; 111 : 496 -500.
8. MacDonald A. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81 -87.
9. Green MR, Buchanon E, Weaver LT. Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 72 : 452 -456.
10. Thomas B. Cystic fibrosis. *Manuel of Dietetic Practice*. Oxford: Blackwell Scientific Publications;1988: 367 -372.
11. Eroğlu O. Kistik fibrozisli hastalarda diyet yağının büyüme, kan lipit profili ve solunum fonksiyonlarına etkisi. H.İ. STYO Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 1997.
12. Hassanabad HK. Kistik fibrozis hastalığında akciğer tutulumunun yüksek rezolüsyonlu BT ile değerlendirilmesi ve skorlama sistemlerinin karşılaştırılması. H.Ü. Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 1995.
13. Ramsey BW, Farrel PM, Pwncarz P, et al. Nutritional assesment and management in cystic fibrosis. A consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55 : 108 -116.
14. Zempsky WT, Rosenstein BJ, Carroll JA, et al. Effect of pancreatic enzyme supplements on iron absorption. *AJDC* 1989; 143 : 969 -972.

15. Iepherd RW, Cleghorn G, Ward LC, et al. Nutrition in cystic fibrosis. *Nutrition Research Reviews* 1991; 4 : 51 -67.
16. Vitamin E therapy in cystic fibrosis. *Nutrition Reviews* 1988; 46 : 289.
17. Hopkins RL. Nutritional management of children with cystic fibrosis. In: : Suskind RM, Lewinter-Suskind L (eds). *Textbook of Pediatric Nutrition (Second Edition)* Newyork: Raven Press Ltd; 1993; 375 -382.

Kistik fibrozis (KF) hastalarının yaşam süresinin uzamasına paralel olarak hastalığa bağlı çeşitli komplikasyonlarda da artış gözlenmektedir. Beklenen komplikasyonlar genellikle ektrin ter bezlerinin tutulumu ve solunum sistemi ile gastrointestinal sistemde kendini göstermektedir.

Solunum sistemi komplikasyonları

Hastalığın prognozunu belirleyen sistem solunum sistemidir. Bu nedenle KF'de bu sisteme ait komplikasyonlar tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Meydana gelen değişiklikler genellikle sekresyonların karakteristiğine, küçük sollarının obstrüksiyonu ve enfekte eden mikroorganizmaların tipine bağlıdır. Bronşektazi, atelektazi, hemoptizi, pnömotoraks, allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), kor pulmonale ve solunum yetmezliği, KF'te sık görülen respiratuar komplikasyonlardır (1).

Bronşektaziler, ilerlemiş akciğer hastalığına eşlik ederler ve genellikle yaygındırlar. Direkt akciğer grafiklerinde görülseler bile, hafif ve orta dönemlerde tanı konulabilmesi için torakal bilgisayarlı tomografiye ihtiyaç vardır (2). Yama tarzında atelektaziler de sık görülen bulgularındır; özellikle üst loblarda görülen bronşektaziler KF için patognomoniktir. Sıklıkla tutulan sağ orta lobdur. Tedavide antibiyotikler, fizyoterapi, gerekirse bronkoskopi ve lavaj uygulanmaktadır (2).

Hemoptizi, KF hastalarının % 5-7'sinde meydana gelmektedir (1). Bu durum, genellikle anormal bronkopulmoner damarların gelişmesiyle ortaya çıkmaktadır. Yaygın ve ağır akciğer tutulumu olan hastalarda olduğu gibi, hafif hastalıkta da görülebilir (3). Hastalardaki majör hemoptizi, sıklıkla sistemik arteriyel kaynaklıdır ve etkilenmiş bronkopulmoner segmentleri besleyen anormal sistemik damarlar ile ilgilidir. Bu damarlar, geniş, kıvrıntılı ve ince duvarlıdır; bu nedenle bir bronkusa açılarak hemoptizi meydana getirirler (4). Bronşiyal arteriografi, bronşiyal ve pulmoner dolaşım arasında genişlemiş bu damarları ve kanama sırasında yapıldığında kanamanın kaynağını göstermede oldukça yararlıdır (2). Hem ani ölüm riskini ortadan kaldırmak, hem de akciğer fonksiyonlarını korumak amacıyla hemoptizinin tedavisi şarttır. Sıklıkla bronkopulmoner enfeksiyon sırasında ortaya çıktığı için öncelikle uygun antibiyotik tedavisi gereklidir (2). Bronşiyal arter embolizasyonu, vazopressin, tarneksamik asit kullanılan tedavilerdendir (3,5,6). Bütün bu tedavilerle kanama kontrol altına alınamazsa lomber rezeksiyon bazı hastalarda yarar sağlamaktadır (2).

Spontan pnömotoraks, KF'te görülen diğer bir komplikasyondur; sıklıkla orta veya ağır akciğer tutulumu olan hastalarda görülür (2). Genellikle solunum yollarında visköz sekresyonlar ve subplevral hava kabarcıkları nedeniyle oluşur (1). Hastalarda inspiyumla artan göğüs ağrısı, dispne ve siyanoz meydana gelir. Mediastinal veya trakeal şift belirgin bir akciğer kollapsının bulgusudur (2). Küçük pnömotorakslarda hasta asemptomatik olabilir ve sadece direkt akciğer bulgularında görülür. Tedavide, özellikle tansiyon pnömotorakslı hasta-

* Pediatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Ünitesi

larda acil göğüs tüpü takılmalıdır. Küçük pnömotorakslarda da hastalar pnömotoraks tamamen rezorbe oluncaya kadar hastanede gözlem altında tutulmalıdır. KF hastalarında pnömotoraksta sıklıkla rekürrens meydana gelir; bu nedenle böyle durumlarda plevra aralığına tetrasiklin, gümüş nitrat, kinekrin gibi sklerozan madde verilmesi ile kimyasal plöredezis, açık torakotomi ile cerrahi plöredezis veya parsiyel plörektomi uygulanması tavsiye edilmektedir (7).

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), *Aspergillus fumigatus*a karşı oluşan bir hipersensitivite reaksiyonudur. Klinikte kendini bronkodilatöre cevap vermeyen epizodik wheezing atakları ile gösterir (8). Mearns ve arkadaşları (9,10) ABPA'yı, ilk kez iki KF hastasında tarif etmiş, daha sonra birçok KF hastasında gösterilmiş ve KF'te sık görülen bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir. KF'te ABPA indisidansı %11 kadar yüksek oranlarda bulunmaktadır (8,11). *A. fumigatus*, KF hastalarının balgamlarında sıklıkla üretilmektedir. Bunun da nedeni, mikroorganizmanın hastalardaki yoğun akciğer sekresyonlarında kolayca yerleşebilmesidir. Kolonizasyon, kronik antijenik stimülasyonuna, o da hastanın sensitize olmasına yol açmaktadır. Vücut sıcaklığında yaşayabilen bu mikroorganizma, solunum yollarında yerleşerek, hastalarda fazla miktarda antijen yüküne neden olur; böylece yoğun bir hümmoral immün cevap meydana gelir. Ayrıca bronş epitelini zedeleyen proteinaz salgılanır(1). Bu yoğun cevap sonucu, KF'te obstrüksiyon, inflamasyon ve akciğer hasarı artar (3). ABPA olan hastaların çoğu atopiktir (8). Tanı, kanda eozinofili, artmış serum Ig E düzeyleri(500 IU/ml'nin üzerinde), *A. fumigatus* antijenine karşı deri reaktivitesi, *A.fumigatus*a spesifik immünglobülinler, sabit veya geçici pulmoner infiltrasyonlar ve santral bronşektazi varlığı ile konur. Ayrıca, *A. fumigatus*a spesifik Ig E ile balgamda üretilen *A. fumigatus* tanıtıcı destekler. Klinikte genellikle remisyon ve ekzaserbasyonlarla seyreder. KF'te ABPA'un tedavisinde amaç, akut ekzaserbasyonları kontrol altına almak ve kalıcı akciğer hasarını önlemektir. Bu nedenle genellikle sistemik kortikosteroidler kullanılır. İnhalasyon kortikosteroidlerin tedavide rolü yoktur. Kortikosteroidlere cevabı olmayan hastalarda birlikte itrakonazol kullanılmaktadır (12). ABPA'nın KF hastalığının klinik seyrine etkisi tam olarak bilinmemektedir; ancak birçok yazar, hastalığın KF'in akciğer bulgularının ilerlemesine etkisi olacağını belirtmektedir(13). Bu nedenle ABPA'nın erken tanınması ve tedavinin başlanarak ağır, geri dönüşü olmayan ve fatal hastalığın önlenmesine çalışılması gereklidir.

KF'te akciğer fonksiyon bozuklukları ilerledikçe hipoksemi belirgin hale gelir, ardından da **hiperkapni** oluşur. Bu durumda hastalar, uzun süre asemptomatik kalabilirler. Hipoksemi kendini noktürnal oksijen saturasyonunda düşmeye bağlı sabah başağrıları şeklinde gösterebilir. İlerlemiş akciğer hastalığı olanlarda hipoksi, egzersizle daha da kötüleşebilir. FEV1'in %60-65'in altında olması hipoksi riskini artırmaktadır. Rekürren hipoksi periodları pulmoner hipertansiyon ve **kor pulmonale'nin** ortaya çıkmasına neden olur (1). KF'te kapiller hasar, kor pulmonalenin en önemli nedenidir. Bronşial duvar ve parankimal hasar nedeniyle intrapulmoner gaz değişiminin bozulması sonucu pulmoner arter basıncı veya pulmoner vasküler rezistans hastalığın erken döneminde, hem istirahat hem de egzersiz sırasında artar. Meydana gelen sağ ventrikül hipertrofinin genellikle erken bulguları olmaz ve semptomların ortaya çıkışı hastalığın geç dönemine rastlar. Klinik bulguları olan kor pulmonale de genellikle yaşam süresinin kısaldığına işaret eder. KF'te kor pulmonale tanısı çoğu zaman durumdan şüphelenilmesiyle konur. İstirahat döneminde dispne, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, bulanıklık, kusma, siyanoz, takipne boyun venlerinde genişleme, hepatomegali ve ödem hastalığı akla getirecek semptom ve bulgulardandır. Ön arka akciğer grafisinde kardiyomegalinin saptanması, ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon tanıtıcı doğrulayan yöntemlerdir. Tedavi iki bölümden oluşur: birincisi hipokseminin düzeltilmesi, ikincisi de artmış pulmoner arter ba-

sının düşürülerek sağ ventrikül afterload'unun azaltılmasıdır. Bu amaçla bronkodilatörler, di-goksin, diüretik, pulmoner rehabilitasyon, vazodilatörler, gerektiğinde evde nazal veya yüz maskesi ile uygulanan invazif olmayan mekanik ventilatör ve oksijen tedavisi kullanılmak-tadır (14,15).

Kronik sinüzit ve nazal polipozis, hastalarda üst solunum yollarına ait komplikas-yonlardır. Nazal poliplerin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır; bugüne kadar nedenler arasında enfeksiyonlar, allerji, immünolojik faktörler, sekresyonların koyulaşması yer almıştır. Hastalardaki sinüzit, ilk olarak nazal konjesyon ve postnazal akıntı ile başlamak-ta, buna yüzde ağrı ve baş ağrısı eşlik edebilmektedir. Burun ile paranazal ve etmoidal sinüs-leri döşeyen mukoz membranların ödemine bağlı olarak orta meatus tıkanmakta ve böyle-likle kronik sinüzit ortaya çıkmaktadır (16). Sinüslerde ve burunda meydana gelen bu kronik enfeksiyon akciğer enfeksiyonu için bir kaynak teşkil etmektedir (17). Hastaların burun ve si-nüslerinden yapılan kültürlerde Pseudomonas aeruginosa ve Staphylococcus aureus sık üre-yen mikroorganizmalardır. Radyografi KF hastalarında nadiren nazal veya sinüs hastalığını gösterir; bilgisayarlı tomografi bu durum hakkında daha iyi bilgi vermektedir (17). Kronik si-nüzitte semptomatik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik ve topikal antiinflamatuvar ilaçlardan oluşan tıbbi tedavi verilmeli, başarılı olunamayan durumlarda cerrahi tedavi uyu-lanmalıdır. Endoskopik sinüs cerrahisi minimal invazif bir yöntem olarak KF'li hastalarda ter-cih edilebilmektedir. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda kanama, körlük, beyin omurilik sı-vısı kaçaqları ve santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi ameliyat komplikasyonları akılda tu-tulmalıdır. Sistemik veya topikal kortikosteroidler de nazal polipoziste kullanılan tedaviler-dendir (16,17).

Gastrointestinal sistem komplikasyonları

Kistik fibroziste gastrointestinal sisteme ait diabetes mellitus, mekonyum ileus, distal intestinal obstrüksiyon sendromu ve hepatobiliyer hastalıkların dışında rektal proapsus, ka-bızlık, gastroözefagial reflü, gastrointestinal malignansiler gibi çeşitli durumlar ortaya çıka-bilmektedir.

Rektal prolapsus, KF popülasyonunda yaklaşık %20 oranda görülebilmektedir. Bu grubun yaklaşık yarısında, ilk başvuru nedeni olarak meydana gelmektedir. Burun dışında genellikle hayatın ilk yıllarında ortaya çıkmakta, beş yaşa doğru ise kendiliğinden kaybol-maktadır. Pankreas enziminin başlanmasıyla prolapsusun ortadan kalktığı görülmektedir. Tedavi alınmasına rağmen, bazen diare, konstipasyon, malnutrisyon ve zorlu öksürmeler de prolapsusa yol açabilmektedir. Bu durumda hastalara ve ailelere dışarı çıkan segmentin elle redükte edilmesi öğretilmelidir; prolapsus çok sık tekrarlıyorsa, çok ağrılı oluyorsa ve inkon-tinansa yol açıyorsa cerrahi tedavi uygulanmalıdır (18).

KF'te **konstipasyon** genellikle fazla miktardan çok yetersiz dozda pankreatik enzim alınması ile meydana gelmektedir. Semptomları normal popülasyonda olduğu gibi kramplı karın ağrısı ve zor gaita yapma şeklinde görülür. Tedavide ise lifli gıdalar, laksatifler ve ena-malar önerilmektedir (18).

Gastroözefagial reflü (GER), KF'li birçok infant, çocuk ve erişkinde görülebilmektedir. KF'te GER oluşumunda en çok öne sürülen mekanizma, alt özefagial sfinkter basıncının dü-şüklüğünden çok, bu sfinkterin geçici relaksasyonlarının sayısının normalden çok artmasıdır (19). Ayrıca, ilerlemiş akciğer hastalığı olanlarda öksürük, wheezing ve fizyoterapi, intraab-dominal basıncın artmasına yol açmakta, bu da GER'ü kolaylaştırmaktadır. Burun yanında bronkospazm için kullanılan ilaçlar da GER'e yol açabilmektedir. Bu durum ağır olursa ve

uzun sürecek olursa, kilo kaybı, özefajit, özefagial strüktür ve Barrett özefagusuna neden olabilmektedir. Tedavide öncelikle tıbbi tedavi, eğer özefagial strüktür ve Barrett özefagusu meydana gelmişse de cerrahi tedavi uygulanmalıdır (18).

KF ile birlikte görülen **gastrointestinal sistem kanserleri** ve **lösemi** raporları, KF'te artmış malignansi ihtimalini akla getirmiştir. Yapılan bir çalışmada 25000 KF hastası incelenmiş ve kanser riskinin KF'te genel populasyona eşit olduğu, ancak özefagus, mide, ince barsak, kolon, rektum, karaciğer, biliyer sistem ve karaciğer gibi gastrointestinal sisteme ait malignansilerin KF'te daha sık olduğu gösterilmiştir(20). Bu nedenle açıklanamayan gastrointestinal semptomları olan hastalarda malignansi akılda tutulmalıdır.

Büyüme geriliği

KF'te sık rastlanan semptomlarda biri de büyüme geriliğidir. Giglio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (21) tarama testiyle tanı konan KF'li infantların % 69'unda büyüme geriliği saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların doğduktan sonra ilk altı hafta içinde semptomatik olduğu ve en sık rastlanan bulgunun büyüme geriliği olduğu, pankreatik yetmezliğin de hastalarda mevcut olduğu bildirilmiştir. Steatoreye bağlı enerji kaybı, artmış enerji ihtiyacı, azalmış gıda alımı ve enfeksiyonlar nedeniyle meydana gelen yıkımlara bağlı olarak KF'li hastalarda malnutrisyon da sık rastlanan bir bulgudur (18). Büyüme geriliği ve malnutrisyonun iyi bir beslenme desteği ile ortadan kalkacağına akıldan çıkarılmaması gereklidir. Bu nedenle tanı konduğu anda hastanın nutrisyonel durumunun değerlendirilmesi ve gerekli desteğin hemen başlanması şarttır.

Artrit

Artrit, KF'in nadir komplikasyonlarından biridir, ancak meydana geldiğinde önemli bir morbidite nedenidir (22). Her ne kadar romatik semptomlar KF'li erişkinlerin üçte birinde görüle bile, gerçek artrit vakaların % 2.5 ile 12'si arasında görülür (23). KF'te iki tip romatolojik sendrom vardır; biri sekelsiz olarak iyileşen epizodik ve rekürren artrit, diğeri de daha az görülen hipertrofik pulmoner osteoartropatidir (HPOA). Epizodik artrit vakaların % 2-8.5'unda görülür(24). Rekürren eklem ağrısı, şişliği, hassasiyeti ve hareket kısıtlılığı ile karakterizedir. Ataklar sıklıkla ani başlangıçlıdır ve 5 ile 7 gün sürer. Genellikle simetrik poliartropati şeklinde kendini gösterir, ancak birden fazla eklemi de tutabilir. Genellikle diz ve dirseklerde, nadiren de kalça, omuz ve proksimal interfalangial eklemlerde gözlenir. HPOA ise KF'te % 2-7 oranında görülür ve başlama yaşı genellikle 20'dir; çocuklarda da nadiren görülebilir. Sıklıkla simetriktir; diz, dirsek ve nadiren ellerin küçük eklemlerini tutar. Eklemlerde effüzyon ile seyredebilir. Epizodik artrit akciğer bulguları ile hiç korele olmamasına rağmen, HPOA, ağır akciğer hastalığı olanlarda meydana çıkar ve akciğer enfeksiyonları sırasında kötüleşir (25). Üçüncü bir grup da kinolon grubu antibiyotik ve simetidin gibi ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan artropatidir. Bu durumda da eklem ağrıları, şişlik ve effüzyonlar görülebilir (22).

KF'te artropatinin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak bunun relatif doku hipoksisi, direkt bakteriyel antijen etkisi, immün kompleks fenomeni ve ilaçların etkisiyle ortaya çıkan kompleks bir sonuç olduğu düşünülmektedir(26).

Tanı için etkilenmiş eklemlerin direkt radyografilerinde yapıların normal olduğu veya yumuşak doku şişliği olduğu, periartiküler osteopeni ve erozyonların olduğu görülebilir. Antinükleer antikor, tüm artrit formlarında negatiftir. Snovyal sıvının kültür ve mikroskopisinde sıvının steril olduğu ve inflamasyona ait çok az ipucu olduğu görülür. Tedavi, akut ataklar sırasında ağrıyı azaltmaya yöneliktir. Bu amaçla ibuprofen, indometazin gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar kullanılır (22).

İmmün kompleks hastalığı

Yabancı antijenler ve devam eden antikor cevabı, KF'te immünkompleks (İK) oluşumuna yol açar. İK'ler akciğerde oluşur ve P.aeruginoza lipopolisakkarit ve proteazları gibi respiratuar patojenlere ait yapılar ve Ig G ve A antikorları ile oluşur (2). İK'in solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, eklem ve böbreklerde depolanması tarif edilmiştir(2728). Dolaşan İK, pulmoner ekzaserbasyonlar ile artar; bu da akciğer hastalığının progresyonu ile koreledir ve kötü prognozu gösterir. Yaş ilerledikçe İK'e bağlı ekstrapulmoner manifestasyonlarda artış olur; bu bazen artropatiye, bazen de kutanöz lökoklastik vaskülite yol açar (29). Vaskülit genellikle büyük yaştaki hastalarda (ortalama 20 yaş) ve orta- ağır akciğer tutulumu olanlarda görülür. Bu bulgu, kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (31). Döküntüler, deriden kabarık, palpe edilebilen peteşiyel lezyonlar tarzındadır ve genellikle dizlerin altında olmakla birlikte ayaklar, ayak bilekleri ve anterior tibial yüzde de olabilir. Nadiren ayak tabanları da tutulabilir (30). Lezyonlardan alınan deri biyopsileri kapiller ve termis venüllerinin vasküliti ile akut ve kronik inflamasyon ile karakterize perivasküler infiltrasyon ile uyumlu bulunmuştur. Bu hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisinin yararlı olabileceği belirtilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Neijens HJ, Sinaasappel M, Groot R, Jongste JC, Overbeek SL. Cystic fibrosis, pathophysiological and clinical aspects. Eur J Pediatr 1990; 149: 742-752.
2. Hilman B, Lewisten NJ. Clinical manifestations of cystic fibrosis. In: Hilman B: (ed), Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment, Philadelphia: WB Saunders Company; 1993: 661-673.
3. Chang HB, Ditchfield M, Robinson PJ, Robertson CF. Major hemoptysis in a child with cystic fibrosis from multiple aberrant bronchial arteries treated tranexamic acid. Pediatr Pulmonol 1996; 22: 416-420.
4. Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic fibrosis foundation conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1993; 15: 187-198.
5. Fellows KE, Khaw KT, Shuster S, Shachman H. Bronchial artery embolization in cystic fibrosis. J Pediatr 1979; 95: 959-965.
6. Mager C, Williams MH. Treatment of massive hemoptysis with intravenous pitressin. Lung 1982; 160: 165-169.
7. McLaughlin FJ, Matthews WJ, Streider DJ, Khaw KT, Shuster S, Shwachman H. Pneumothorax in cystic fibrosis: management and outcome. J Pediatr 1982; 100: 863-869.
8. Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Chest 1994; 105: 32,36.
9. Mearns M, Yuong W, Batten J. Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. Thorax 1965; 20: 385-392.
10. Marchant JI, Warner JO, Bush A. Rise in total Ig E as an indicator of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Thorax 1994; 49: 1002-1005.

11. Zhaoming W, Lockey RF. A review of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 144-151.
12. Denning DW, Van-Wye JE, Lewiston NJ, Stevens DA. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 1993; 103: 980-981.
13. Voss MJ, Bush RK, Mischler EH, Peters ME. Association of allergic bronchopulmonary aspergillosis and cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 539-46.
14. Götz MH, Burghuber OC, Salzer-Muhar U, Woloszczuk W, Weissel M, Hartter E. Cor pulmonale in cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* 1989; 82: 20-31.
15. Hillberg RE, Johnson DC. Noninvasive ventilation. *New Engl J Med* 1997; 337: 1746-1752.
16. Mwckay IS, Djazaeri B. Chronic sinusitis in cystic fibrosis. *J Roy Soc Med* 1994; 87: 17-19.
17. Gage-white L. Upper respiratory tract disease in cystic fibrosis. In: Hilman BC (ed). *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*, WB Saunders Company: Philadelphia; 1993: 687-691.
18. Shalon LB, Adelson JW. Cystic fibrosis: Gastrointestinal complications and gene therapy. *Pediatr Clin North America* 1996; 43: 157-193.
19. Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V, Ritis G. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 617-623.
20. Neglia JP, Fitzsimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 494-497.
21. Giglio L, Candusso M, D'Orazio C, Mastella G, Faraguna D. Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1162-1165.
22. Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respiratory Medicine* 1994; 88: 567-570.
23. Bourke S, Rooney M, Fitzgerald M, Breshinan B. Episodic arthropathy in cystic fibrosis. *Q J Med* 1987; 64: 651-659.
24. Rush PJ, Shore A, Coblenz C, Wilmot D, Corey M, Levison H. The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Sem Arthritis Rheum* 1986; 15: 213-225.
25. Dixey J, Redington AN, Butler RC, et al. The arthropathy of cystic fibrosis. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 218-223.
26. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 118-122.
27. McFarlane H, Holzel A, Brenchley P et al. Immune complexes in cystic fibrosis. *Br Med J* 1975; 1: 423-428.
28. Schietz PO, Hoiby N, Juhl F et al. Immune complexes in cystic fibrosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scan* 1977; 85: 57-64.
29. Soter NA, Mihm MC, Coltes HR. Cutaneous necrotizing venulitis in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979; 95: 197-201.
30. Sexauer W, Schidlow D, Fiel B. Unusual manifestations of cystic fibrosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 15: 373-382.

Tarihçe

İlk defa 1938 yılında Andersen 49 vakalık bir kistik fibrozisli (KF) grubu çölyak hastalığı ile ilgisini göstermek amacıyla incelemiştir. Çalışma, retrospektif olarak ve dosya ile otopsi bulguları ışığında yapılmıştır. Kırkdokuz vakadan iki tanesinde hiperinsülinizme ait bulgular tesbit edilmekle birlikte glukoz intoleransına ait hiçbir bilgi bulunamamıştır. Hastaların çoğunluğu bir yaş altında olup yalnız bir tanesi 10 yaşına kadar yaşamıştır (1).

Daha sonra 1949'da Lowe kistik fibrozisli üç vakada glukoz intoleransı olduğunu rapor etmiştir. Bu hastaların hiçbirinde glukozüri saptanmamış ve glukoz tolerans eğrileri diyabet için karakteristik bulunmamıştır (2).

1955'te Schwachman ve Leubner, KF'li üç hastada (yaşları 4,13 ve 14) aşikar diyabet geliştiğini rapor etmişlerdir (3).

Daha sonraları Lanngs ve arkadaşları KF hastalarının yaşam süreleri uzadıkça diyabet görülme sıklığının arttığını rapor etmişlerdir (4).

Epidemiyoloji ve Prevalans

KF'li hastalarda görülen diyabetin başlangıç yaşı 2 ila 4'e inebilmekle beraber daha çok adolesan ve erken erişkin yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Diyabet gelişmesinin ortalama yaşı 18-20 yaş arasında değişmektedir (5,6,7).

KF'li hastalarda glukoz entoleransı ve diyabet prevalansı çeşitli yayınlarda farklılık göstermektedir(8,9).

- Glukoz entoleransı :

* Çocukluk yaş grubunda %15,

* Erişkin yaş grubunda %75,

- Klinik diyabet görülmesi

* Çocukluk yaş grubunda %2-8 veya %2.5-12,

* Erişkin yaş grubunda %15-30 arasında değişmektedir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi

Diyabet fizyopatolojisi

KF'li hastalarda başlangıçta ekzokrin pankreasta başlayan değişiklikler (kanallarda genişleme, asiner pankreasta fibrozis ve yağ infiltrasyonu) hastalık ilerledikçe endokrin pankreası da etkiler. Langerhanstaki adacık hücreleri doku tarafından tahrip edilir. Bir taraftan adacık hücrelerinin sayısı azalırken diğer taraftan adacık hücrelerinin oranı değişir (8,10,11,12).

I. Adacık hücrelerindeki histolojik değişiklikler:

A. Normalde pankreastaki adacık hücrelerinin

- %70'ini insülin salgılayan beta,
- %20'sini glukagon salgılayan alfa,
- %10'unu somatostatin salgılayan delta hücreleri teşkil eder.

B. KF ve diyabeti olan hastalarda

- Beta hücre sayısı azalır,
- Alfa hücre sayısında fazla bir değişme olmaz,
- Delta hücre sayısında artma görülür (13).

II. Endokrin fonksiyonlardaki değişiklikler:

A. İnsülin sekresyon ve sensitivitesindeki değişiklikler

1. İnsülin sekresyonundaki değişiklikler

a. Hastalığın başlangıcında

- Bazal insülin sekresyonu normal
- Stimüle insülin sekresyonu azalır

b. İlerlemiş vakalarda hem bazal hem stimüle insülin sekresyonu azalır(14).

2. İnsülin sensitivitesi değişiklikleri

Gerek adipoz gerekse periferik dokularda insülin sensitivitesi artar (169).

B. Glukagon sekresyonundaki değişiklikler

- Bazal glukagon sekresyonu normal veya azalmıştır.
- Stimüle glukagon cevabı küntleşmiştir (16,17).

C. Somatostatin sekresyonundaki değişiklikler

KF'e bağlı diyabet vakalarında somatostatin sekresyonu artmıştır (17).

D. Gastrik inhibitör peptid (GIP)

GIP, non-diyabetik KF'li çocuklarda artar (18).

Not: GIP, glukozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu artırır.

E. İnsülin reseptör sayısındaki değişiklikler.

KF'li hastalarda monositlerde ölçülen insülin reseptör sayısı artmıştır (19). İuna sebep olarak insülinopeni ve nutrisyonel durumun kötü olması gösterilmektedir. Anorksiya nervozalı hastalarda insülin reseptör sayısının arttığı, nutrisyonel durumun düzelmesi için reseptör sayısının normale döndüğü bilinmektedir (20).

KF'li hastalarda başlangıçta nutrisyonel durumun kötü olması dolayısıyla diyabet görülmekte, tedavi ile nutrisyonel durumun düzelmesi ile insülin reseptör sayısındaki azalma glukoz toleransını bozulmasına ve diyabet gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

KF'te Görülen Diyabetin Tipi

KF'te görülen diyabet, insülin gereksinimi göstermesi bakımından tip 1 diyabete, ketozis ile gitmemesi bakımında tip 2 diyabete benzemekle beraber her ikisinden de farklılıklar göstermektedir. Bu sebepten dolayı KF'de görülen diyabete "insülin gerektiren" "insulin requiring" veya "kistik fibrozis ile ilgili" (cystic fibrosis related) diyabet denilmes doğru olur (21).

	Tip I	Tip II	KF
Genetik faktör	+/-	++	-
Başlangıç yaşı	Çocuk	Erişkin	Adölesan Erken erişkin
İnsülin sekresyonu	↓↓	N/↑	N/↓
Glukagon sekresyonu	↑	-	N/↓
Adacık hücresi antikor	++	-	+/-
İnsülin gereksinimi	++	-	+
Ketozis	++	-	-
HLA pozitifliği	+	-	-
İnsülin reseptörleri	↑	↑	↑

KF'te Görülen Diyabetin Tanısı

Diyabetin klinik semptomları olan poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı KF'te görülen diyabet için de geçerlidir. KF'li hastalarda diyabetin klinik semptomları başlamadan önce hiperglisemi ve glikoz intoleransı göstermek istenilen bir durumdur. 1990 yılında toplanan "CF Foundation Consensus Conference on CFRD" diyabetin tanı kriterlerini aşağıdaki şekilde özetlemiştir:

1. Bütün yaş gruplarında senede 2-3 defa idrar tayini
2. Adölesan ve erişkin yaş gruplarında 2-4 yılda bir açlık ve postprandial kan şekeri tayini
3. HbA_{1c}, kan şekeri düzeyi ile korelasyon gösterdiği için glukoz intoleransı izleminde kullanılan bir metoddur (239). HbA_{1c}'nin yükselmesinden 1-2 ay önce hiperglisemi görülür.

Diğer taraftan National Diabetes Data Group, idrar veya plazma glukoz düzeyi yüksek bulunanlarda standart oral glukoz tolerans testi tavsiye etmektedir (24). Glukoz tolerans testi yaparken dikkat edilecek hususlar:

- Hastanın nutrisyonel durumunun iyi olması,
- Hastada enfeksiyon olmamasıdır.

KF'te görülen diyabeti presipite eden faktörler arasında

1. Yüksek kalorili diyet veya hiperalimentasyon (25)
2. Steroid tedavisi (26)
3. Pubertedeki insüline karşı geçici fizyolojik rezistans sayılabilir (27) .

KF'te Görülen Diyabetin Özellikleri

KF'te görülen diyabette:

1. Semptomlar hafiftir. Bunun nedenleri:
 - Periferik ve adipoz dokuda insülin sensitivitesi artmıştır.
 - Gastrik inhibitör peptid sekresyonu artmıştır (GIP glukozun stimüle ettiği insülin sekresyonunu artırır)
 - İnsülin reseptörlerinde artma olarak gösterilir.
2. Ketoasidoz görülmez. Bunun nedenleri:
 - Az da olsa endojen insülin sekresyonunun varlığı
 - Glukagon sekresyonunun suprese edilmiş olmasıdır.
3. Hipoglisemi olasılığı daha fazladır. Bunun nedeni insülin sensitivitesinin artmış olmasıdır (6).

KF'te Görülen Diyabetin Tedavisi

KF'de görülen diyabet veya hiperglisemi iki türlü olabilir:

1. Geçici diyabet veya hiperglisemi

A. Nedenleri:

- Stress durumları (özellikle diyabet)
- Yüksek doz prednizolon kullanımı
- Hiperalimentasyon

B. Tedavisi:

- Kan şekerini kontrol etmek amacıyla 0.3-0.5 ünite/kg/gün regüler insülin multipl doz halinde verilir.

- Stress durumları ortadan kalktıktan sonra hasta tekrar değerlendirilerek tedavinin devam edilip edilmeyeceğine karar verilir.

II. Kalıcı diyabet veya hiperglisemi

İnsülin gerektiren bir diyabet olduğu için insülin verilmesi en makul yaklaşımdır. Bazı yazarlar oral hipoglisemik ajanların (özellikle sülfonilüre grubu) kullanılma olasılığından bahsetmektedir. Oral hipoglisemik ajanlar:

- Yalnızca glukoz entoleransı olan vakalarda faydalı olabilir. Stress durumları, steroid kullanımına ve hiperalimentasyona bağlı geçici hiperglisemilerde etkisizdir.
- Oral hipoglisemik ajanların (sülfonilüre) KF'li hastalarda başka faydalı etkisi vardır. Diyabeti olmayan KF'li çocuklarda lineer büyümeyi iki katı, yağsız vücut dokusunu (lean body mass) dört katı artırmaktadır (28).

Tip I diyabette olduğu gibi KF'te görülen diyabetin iyi bir şekilde kontrol edilmesi insülin, diyet (beslenme planlanması) ve aktivite arasındaki dengenin sağlanması ile mümkün olur.

A. İnsülin tedavisi

Yaygın tedavi şekli kan şekerini kontrol edecek miktarda insulin (NPH-regüler insülin karışımı) günde iki doz halinde verilmekten ibarettir (21). Günde iki doz insulin ile kontrol edilemeyen vakalarda çoğul doz insulin kullanılabilir.

Not: KF'li hastalarda insuline karşı sensitivite arttığı için hipoglisemi riski diğer diyabetiklerden daha fazladır.

B. Diyet veya beslenme planlanması

Tip I diyabetli çocuklar büyüme çağında bireyler olduğu için kalori kısıtlanması pek düşünülmez; en azından tip II diyabet gibi değildir. Onun için diyet yerine beslenme planlanması daha uygundur.

1. Günlük kalori miktarı: Normal çocukların yaş ve cinse uygun optimal kalori kadar olmalıdır.
2. Kalorinin içeriği: Ortalama günlük kalorinin %50'si karbonhidrat, %30'u yağ, %20'si proteinden gelmelidir.
3. Günlük kalori dağılımı günde iki enjeksiyon alanlarda 3 ana öğün, 3 ara öğün şeklinde olmalıdır.

Not: KF'li çocuklarda hem günlük kalori miktarı, hem de karbonhidrat ve yağ miktarı artırılabilir (21).

C. Aktivite veya egzersiz

Glukoz kullanımını artırmak ve postprandiyal kan şekeri yükselmesini önlemek için ana öğünlerden 1 saat sonra 20-30 dakika civarında hafif veya orta dereceli aktivite tavsiye edilir.

Kistik Fibroziste Görülen Diyabetin Komplikasyonları

Akut ve kronik olmak üzere iki tip komplikasyon görülebilir:

1. Akut komplikasyonlar

- Hipoglisemi:** İnsulin sensitivitesindeki artma dolayısıyla sıkça görülür. Hatta bu hipoglisemik epizotlar koma, konvülsiyon ve geçici hemipleji ile beraber gidebilir (5).
- Ketoasidoz:** Genellikle görülmemekle beraber ağır stres durumlarında ketozis ve asidoz gelişebilir (24).

2. Kronik komplikasyonlar: Tip I diyabette olduğu gibi metabolik kontrolün iyi olmadığı durumlarda ortalama 10 yıl ve daha uzun sürede mikroanjyopati gelişebilmektedir (29,30).

KAYNAKLAR

1. Andersen DH. Cystic fibrosis of pancreas and its relation to celiac disease. Am J Dis Child 1938; 56: 344.
2. Lowe CV. Fibrosis of the pancreas in infants and children. Am j Dis Child 1949; 78: 349.
3. Shwachman H, Leubner. H Mucoviscidosis. Adv Pediatr 1955; 7: 249.
4. Lanng S, Thorsteinsson B, Erichsen G, et al. Glucose tolerance in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1991; 66: 612.
5. Rodman HM, Doershuk Cf, Roland JM. The interaction of the two diseases: Diabetes mellitus and cystic fibrosis. Medicine 1980; 65: 389.
6. Finkelstein SM, Wielinski CL, Eliot GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. J Pediatr 1988; 112: 373.
7. Reisman J, Corey M, Canny G, Levison H. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival . Pediatrics 1990; 86: 374.
8. Sheehan JP, Ulchaker MM, Doerstruk CF, et al. Diet, cystic fibrosis and diabetes: making friends with the perfect enemy. Lancet 1990; 336: 501.
9. National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Disease. Cystic Fibrosis: a disease in search of ideas. Clin Sci 1979; 2: 33.
10. Abdul-Karim FW, Dahms BB, Velasco ME, Rodman HM. Islets of Langerhans in adolescents and adults with cystic fibrosis. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 602.
11. Lohr M, Goertchen P, Nizze H, et al. Cystic fibrosis-associated islet changes may provide

- a basis for diabetes. *Virchows Archiv (A)* 1989; 414: 179.
12. Lannuci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1984; 15: 278.
 13. Soejima K, Landig BH. Pancreatic islets in older patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. Morphometric and immunocytologic studies. *Pediatr Pathol* 1986; 6:25.
 14. Moran A, Diem P, Klein DJ, et al. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118: 715.
 15. Wilmshurst EG, Soeldner JS, Holsclaw DS, et al. Endogenous and exogenous insulin responses in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1975; 55: 75.
 16. Lippe BM, Sperling MA, Dooley RR. Pancreatic alpha and beta cell function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1977; 90: 751.
 17. Stahl M, Girard J, Rutishauser M, et al. Endocrine function of the pancreas in cystic fibrosis: evidence for an impaired glukagon and insulin response following arginine infusion. *J Pediatr* 1974; 84: 821.
 18. Ros SA, Morrison D, Mc Arthur RG. Hypersecretion of gastric inhibitory polypeptide in non-diabetic children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1981; 67: 252.
 19. Lippe RM, Kaplan SA, Neufield ND, et al. Insulin receptors in cystic fibrosis: increased receptor number and altered affinity. *Pediatrics* 1980; 65: 1018.
 20. Waschslicht-Rodbart H, Gross HA, Rodbard D, et al. Increased insulin binding to erythrocytes in anorexia nervosa: restoration to normal with refeeding. *N Engl J Med* 1979; 300: 882.
 21. Bethesda MD. Consensus Conference on CF-related Diabetes Mellitus. Vol 1; Cystic Fibrosis Foundation ; 1990.
 22. Dodge JA, Morrison G. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a review. *J Royal Soc Med* 1992; 85: 25.
 23. Bistrizter T, Sack J, Eshkol A, Katznelson D. Hemoglobin and pancreatic beta cell in cystic fibrosis. *Isr J Med Sci* 1983; 19: 600.
 24. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other cathegories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039.
 25. Kane RE. Glucose intolerance with low, medium and high carbohydrate formulas during night time enteral feeding in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1989; 8: 321.
 26. Whitehead B, Helms P, Goodwin M, et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis 2: Outcome. *Arch Dis Child* 1991; 61: 1022.
 27. Amiel Sa, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215.
 28. Zibh WB, Kien CI, Horsewill CA, et al. Effect of tolbutamide on growth and body com-

position of non-diabetic children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1991; 30: 309.

29. Dolan TF. Microangiopathy in a young adult with cystic fibrosis and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 314: 991.
30. Sullivan MM, Denning CR. Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 84: 642.

KİSTİK FİBROZİSTE GÖRİLEN MEKONYUM İLEUSU ve CERRAHİ YAKLAŞIM

Prof. Dr. Mehmet Emin ŞENOCAK*, Prof. Dr. Akgün HİÇSÖNMEZ*

Mekonyum ileusu (MI), yenidoğanlarda barsak tıkanıklığına yol açan önemli nedenlerden biridir. Kistik fibrozisli bebeklerin %5-20'sinde görülür. İlk kez 1905 yılında Landsteiner (1) tarafından pankreas salgısının azlığına bağlı (2,3) olarak gelişen bir barsak tıkanıklığı şeklinde tanımlanmıştır. Asıl sorun koyu, yapışkan ve katran gibi görünen mekonyumun fetal yaşamda barsak içinde birikerek özellikle ileumun en son bölümünü tıkamasıdır (4,5). Anormal mekonyum oluşumunda pankreas yetmezliği dışında ince barsaklardan salgılanan koyu mukusun da rolü olabileceği 1946 yılında ileri sürülmüş (6,7), 1952'de de MI saptanan hastalarda mekonyumun yüksek protein ve anormal mukoprotein içerdiği, bunların da ince barsak bezlerinden geldiği gösterilmiştir (8,9).

FİZYOPATOLOJİ

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli herediter bir hastalıktır ve 1150-2500 canlı doğumda bir, erkek ve kızlarda eşit oranlarda gözlenir (10-12). Kistik fibrozis geni yedinci kromozomun uzun kolunda kodlanmıştır ve sorun $\Delta F508$ 'in mutasyonu sonucunda ortaya çıkar(11). Bu gen hücre zarı proteini kistik fibrozis transmembran regülatörü (CFTR)'nün kodlanmasını sağlamaktadır. Kistik fibroziste organizmanın tüm dış salgı bezleri etkilenirler.

İnce barsakların mukoza bezlerinde aşırı asidofilik salgı birikimi vardır ve Lieberkühn kriptlerine dek uzanan genişleme saptanır (5). Duodenumda Brünner bezlerinde lümeninde genişleme, dölşeyici epitelde yassılaşıma ve yoğunlaşmış salgı birikimi görülür.

Mekonyum ileusu oluşmayan kistik fibrozisli hastalarda yaşla ilerleyen pankreas patolojisi (13-15) ön planda iken, MI gelişenlerde barsak bezlerindeki sorun daha ağırdır. Bu veriler de MI'da pankreasın ikinci dereceden bir rolü olduğu savını desteklemektedir (5-9). Mekonyum ileuslu olguların mekonyumunda saptanan anormal mukoprotein (16-18) 2/3'ü protein 1/3'ü karbonhidrattır. Proteinlerin kökeni bilinmemektedir. Ancak, hem barsak salgılarından hem de yutulan amniyon sıvısından geliyor olabilirler.

Özetlenirse; pankreastaki ekzokrin enzim yetersizliği (13,15,19) ve anormal mukoza bezlerinden salgılanan yoğun mukus (5,17,20) intrauterin dönemden başlayarak lümeni tıkayacak yapışkan mekonyumu (21,22) oluştururlar. Proksimal ileum genişler, duvarı kalınlaşır. Distal ileum inceler ve gri-beyaz, camcı macunu kıvamındaki mekonyum tıkaçları tespah taneleri biçiminde, çıkan kolonda dizilirler. Kolonun daha distal bölümü dar ve kullanılmamış kolon (mikrokolon) görünümündedir(23). Özellikle, ileumun son bölümünü aşırı derecede dolduran koyu, yapışkan mekonyum, volvulus, dolaşım bozukluğu, atrezi, perforasyon veya mekonyum peritonitine neden olabilmek MI'nun kliniğini karmaşılaştırabilir.

KLİNİK TABLO

Mekonyum ileuslu bebeğin karnı doğduğunda genellikle şişkindir(24). Ardından safralı

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

kusma ve mekonyum çıkaramama dikkati çeker. Mekonyum ileusundan kuşku edilen olgularda aile öyküsü önemlidir çünkü %10-33'ünde kistik fibrozis öyküsü vardır. (25-30) Prenatal polihidramniyoz olup olmadığı da araştırılmalıdır. Hastaların %20'sinde pozitifdir ve bu oran karmaşık Mİ'lu bebeklerde daha yüksektir (25,28,31-33).

Intrauterin gelişme geriliği sık görülmesine (25) karşın, prematür doğum ve ek anomaliler enderdir (26,27,31,34).

Fiziksel incelemede; genişlemiş barsak büklümleri, kasılma dalgaları karın duvarından izlenebilir. Barsaklardaki kıvamlı mekonyum ele gelir ve parmakla bir süre bastırılınca oluşan izin hemen yok olmadığı gözlenebilir. Koyu kıvamlı hamur veya heykel kiline bastırıldığında da oluşan duruma benzer (putty sign) (24). Basit Mİ'lu hastalarda genellikle peritoneal duyarlılık bulgusu yoktur ve karın duvarında hiperemi, ödem vb. bulgular saptanmaz. Karmaşık Mİ'larında ise (intrauterin perforasyon, mekonyum peritoniti, volvulus veya gangrene barsak varsa) genellikle peritoneal duyarlılık ve sözü edilen karın duvarı bulguları belirlenir (25,28). Mekonyum yalancı kisti gelişen olguların karnında kitle ele gelebilir. Sınırlanamamış peritonitli bebeklerde hızla hipovolemi oluşabilir(61).

TANI

İki aşamada ele alınabilir;

A- PRENATAL

Kistik fibrozisten kuşku edilen fötüslerin amniyon sıvısı 17-18. haftalarda incelendiğinde alkalen fosfataz, glukozidaz ve gamaglutamiltranspeptidaz aktivitelerinin normalin altında olduğu görülür(15). DNA çalışmaları da yapılabilir. Ultrasonografinin yaygın olarak kullanılmasıyla bazı olguların doğumdan önce tanımlanması da olasıdır. Maternal polihidramniyoz, mekonyum kitlesi, karmaşık olgularda peritondaki kalsifikasyonlar ve/veya mekonyum yalancı kistleri, genişlemiş barsak segmentleri saptanabilir (15).

B- POSTNATAL

Radyolojik incelemeler

Basit Mİ'lu hastaların doğrudan karın radyogramları önemli sayılabilecek barsak tıkanıklığı görüntüleri içerirler (24,33,35). İlginç olan ayakta veya yatarak alınanlarda önemli farklılıklar olmamasıdır. Dikkat çekici özellikler şunlardır;

- a- Çapları birbirlerinden çok farklı barsak segmentleri gözlenir. İleumun değişik bölümlerinde farklı miktarlarda mekonyum birikmesine bağlıdır.
- b- Az sayıda hava-sıvı düzeyi ya vardır ya yoktur. Yutulan hava ile koyu-yapışkan mekonyum keskin sınırlı hava-sıvı düzeyleri oluşturamazlar.
- c- Granüler, "sabun köpüğü" veya "buzlu cam" görünümü özellikle karnın sağ yarısında saptanabilir ve yutulan havanın anormal mekonyumla karışması sonucunda ortaya çıkar (24,33,35-37) .

Bu radyolojik bulguların hiçbiri tek başına Mİ'un tanımlanabilmesi için yeterli değildir. Distal barsak tıkanıklığına neden olabilecek diğer sorunlarda da gözlenebilirler. Ancak birlikte bulunmaları durumunda güçlü bir şekilde Mİ'nu düşündürürler.

Ayakta karın radyogramları bazen ileal atreziyle çok benzeşir. Ayrıca, Hirschsprung hastalığı (özellikle total kolonik aganglionozis) ve mekonyum tıkaç sendromu da akılda tutulmalıdır. Gerçek tanıya biraz daha yaklaşabilmek için opak maddeli lavmanla inceleme yapılmalıdır. Lavman, seyreltilmiş Gastrografin ya da baryumla yapılabilir. Çalışmada, normal yerleşim ve uzunlukta, boş veya tespih tanelerine benzeyen mekonyum tıkaçları dizisi içeren, kullanılmamış izlenimi veren bir kolon (mikrokolon) görüntülenir. Böylece geniş barsak bükümlerinin ince barsaklara ait olduğu anlaşılır. Ileuma geçiş sağlanabilirse biriken mekonyumun sınırları da çizilebilir. Bu başarılmazsa inceleme yetersiz kalmış demektir. Çünkü tıkanıklığın gerçek yeri belirlenememiştir. Böyle durumlarda tanı ancak laparotomi ile koyulabilir.

Laboratuvar İncelemeleri

Mekonyum ileus düşünülen bir hastada kistik fibrozis tanısını pekiştirecek kesin inceleme ter testidir. Yeterli bir inceleme için 100 mg ter gerekir. Pilocarpin iyontoforez yöntemiyle bebeğin ön kolundan, bacağından veya sırtından yeterince toplanabilir(38). 60 mEq/L üzerindeki sodyum ve klor değerleri kistik fibrozis için tanı koydurucudur (38,39). Yenidoğanlarda normal koşullarda da yüksek değerler olabileceğinden birkaç haftadan sonra uygulanan testin sonuçları daha güvenilirdir.

Normal yenidoğanın mekonyumunda albumin miktarı 5 mg/gr düzeyinde olabilir. Kistik fibrozisli bir bebekte ise çok yüksektir ve 80 mg/gr olabilir. Mekonyumda fazla miktarda albumin bulunması önemli bir tanı koydurucudur (18). İnceleme, 20 mg/gr üzerinde albumin bulunan durumlarda pozitif sonuç verir. Kesinlikle ilk mekonyum değerlendirilmelidir. Kolay, oldukça ucuz, doğrudan hızlı sonuç veren bir yöntemdir. Prematür bebeklerde, intrauterin enfeksiyonlarda, melena bulunmasında yanıtıcı sonuçlar verebildiğinden kullanım alanı daralmıştır. Yanlış negatif sonuçlar da bildirilmiştir (40-42).

Laparotomi sırasında alınan doku örnekleri de tanıya yardımcı olur. Örneğin apendiksin mikroskopik incelemesinde goblet hücre hiperplazisi ve lümende ya da kriptlerde salgı birikimi kistik fibrozis için patognomoniktir.

AYIRICI TANI

Sonuç olarak, M1 distal barsak tıkanıklığı bulguları veren bir tablo oluşturur. Yenidoğanın barsak tıkanıklıklarını inceleyen geniş serilerde %10-25 oranında saptanmıştır (43,44). Ayırıcı tanıda adı geçen en önemli sorunlar; ileal atrezi, Hirschsprung hastalığı, küçük sol kolon ve mekonyum tıkaç sendromlarıdır.

İleal atrezide genellikle belirgin hava-sıvı düzeyleri saptanabilen distal barsak tıkanıklığı bulguları vardır. Kontrastlı lavmanla mikrokolon belirlenmesine karşın ileumdaki atretik bölümü görüntüleyebilecek kadar opak madde ileoçekal valfin proksimaline geçirilememişse bulgular Hirschsprung hastalığı ya da M1'dan ayırt edilemeyebilir. Bu durumda kesin tanı ancak laparotomi ile konulabilir. Mekonyum ileusu, ileal atreziyle de birlikte olabilir. Karın içinin incelenmesi sırasında koyu, yapışkan mekonyum görülmesi M1 olasılığını güçlendirir.

Küçük sol kolon sendromu da M1 ile karıştırılabilir. (45). Sorun yalnız sol kolondadır ve koni biçiminde daralarak distale uzanır. Çoğunlukla diyabet mellitli, az olasılıkla da hipertroidili, uyuşturucu bağımlısı veya eklampsili annelerin bebeklerinde görülebilir. Hirschsprung hastalığından ayırabilmek için rektal biyopsi gerekebilir. Opaklı lavmanın ardından mekonyum çıkartılır ve normal dışkılama başlar. Sol kolonun çapı 2-6 ayda normalleşir.

Mekonyum tıkaç sendromu, sigmoid veya inen kolonu dolduran mekonyum kitlesinin opak madde lavmanıya görüntülenmesiyle tanımlanabilir. Mekonyumun büyük bölümü lavmanın ardından kendiliğinden boşalır ve dışkılama normale döner. Bu sorunun gerçek nedeni anlaşılamamıştır. Birlikte sıkça diğer gastrointestinal sistem anomalileri de görülür. Bu bebekler kistik fibrozis (46) ve Hirschsprung hastalığı açısından da incelenmelidir (47,48).

Hirschsprung hastalığı, özellikle de total kolonik aganglionozis M1'na benzeyen bir klinik tablo oluşturabilir. Kesin tanı radyografik, manometrik ve histolojik incelemelerle koyulur. Biyopsi örneğinin histokimyasal değerlendirilmesinde artmış asetilkolinesteraz düzeyinin gösterilmesiyle tanı kesinleştirilir (49,50). Total kolonik aganglionoziste opak madde ileuma ilerletilebilirse mekonyum tıkaçlarının olmadığı gözlenir. Ancak proksimaldeki barsak segmenti genişlemiştir (51,52).

Mekonyum ileusu, zamanında ya da zamanından biraz önce doğan bebeklerde kistik fibrozis olmaksızın da görülebilir (2,3,53-56). Bu olgularda tıkanıklık, daha çok terminal ileum ve sağ kolonda koyu, yapışkan mekonyum birikmesiyle oluşur. Genellikle lavmanlara kolayca sağaltılabilirler. Barsaklarda salgı yetersizliği veya pankreatik aşili nedeniyle oluşabileceği düşünülmüşse de pankreas yetersizliği saptanan hasta sayısı azdır. Kistik fibrozis olup olmadığı da kesinlikle ter testyle araştırılmalıdır.

TEDAVİ

A- CERRAHİ OLMAYAN YAKLAŞIM

Cerrahi olmayan tedavinin ana ilkesi barsak içinde tıkaç oluşturan mekonyumun çözüldürücü lavmanlarla boşaltılmasıdır. Bu amaçla değişik maddeler ağızdan ve rektumdan (cerrahi girişim sırasında enterotomiden de) verilmişlerdir (26,43,57,58) Yine de cerrahi birincil sağaltım yöntemi olma özelliğini yıllarca korumuştur.

Çözücü lavmanların etkinliği, cerrahi girişim olmaksızın yararlı olabileceği klinik (25) ve deneysel (59,60) çalışmalarla kanıtlanmış, Noblett'in, hipertonic kontrast çözücü (Gastrografin) lavmanıya elde ettiği başarılı sonuçları yayınlamasının ardından yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemden yararlanılabilmesi için olguda; distal barsak tıkanıklığı oluşturabilecek diğer nedenlerin tümüyle elenmiş ve yalnız basit mekonyum ileusu düşünülüyor olması gereklidir. Lavman floroskopi kontrolünde, deneyimli kişilerce, bir çocuk cerrahının denetiminde dikkatlice yapılmalı ve herhangi bir karmaşa (örneğin perforasyon) olasılığı göz önüne alınarak ameliyat ekibi hazır tutulmalıdır.

Başka hipertonic radyopak maddeler (Hypaque, Conray v.b.)kullanılabilirse de çoğunlukla Gastrografin seçilmektedir ve neredeyse standartlaşmıştır(25). Lavman sıvısı hiperosmolar (1900 mOsm/L), suda eriyen radyopak bir çözüldürür. Meglumine diatrizoat, %0.1 polisorbat 80 (Tween 80) ve %37 organik iyot içerir.

Tween 80'nin %10'luk eriyikleri cerrahi girişim sırasında enterotomiden yalnız olarak da verilebilir (43). Uygulama sırasında ve sonrasında geçici ozmotik diyare, diürez görüldüğünden yeterli sıvı verilmesi çok önemlidir (61,62) Damar yatağının volümü yakından izlenmeli, günlük sıvı gereksiniminin normalin üç katı kadar olabileceği de unutulmamalıdır.

Balansuz bir sonda ano-rektuma yerleştirilip, gluteuslar sondayı sıkıştırarak biçimde yaklaştırılarak bantlanır. Gastrografin (1/4 ya da 1/3'lük) floroskopi ile izlenerek yavaş yavaş verilir. Kontrast madde mekonyumla tıkalı ileuma ulaştığında işlem sonlandırılır. Bebek, yavaş bulguları yakından izlenmek için yatağına gönderilir, kendiliğinden mekonyum çıkarması beklenir. Gerçekleşmezse, 8-12 saat aralıklarla çektilen karın grafileriyle tıkanıklık bul-

gularının durumu incelenir. Boşalma yetersiz ve tıkanıklık giderilememişse, lavman aynı ya da daha yüksek yoğunluktaki eriyikle yinelenabilir. Başarılı bir lavmanın ardından N/G sondadan 6 saatte bir %5'lik N-asetilsistenin verilmesi sindirim kanalının yukarı bölümlerindeki salgıların çözünmesine yardım eder. Ağızdan beslenmeye başlandığında diyete pankreas enzimleri de eklenmelidir.

Ileuma ulaşılamamış ve yeterli doldurulmaya karşın iyi sonuç alınamamışsa başarısız olduğuna karar verilerek cerrahi girişim planlanır.

Lavmana bağlı hipovolemi şoka kadar gidebilir (56,61). Zamanında yeterli sıvı verilmesiyle engellenebilen önemsiz bir olumsuzluktur. Bu nedenle 320-340 mOsm/L Gastrografin ve % 1-2 polisorbattlı çözeltiler yeğlenmektedir.

Uygulama erken veya geç perforasyonlara (63) da yol açabilir. Genellikle yinelenen lavmanlardan sonra oluşmaktadırlar (15,64). Barsağın aşırı gerilme sonucunda yırtılması (65) ya da yoğun Tween 80'nin barsak mukozasını doğrudan zarar vermesi nedeniyle geliştikleri düşünülmektedir (64,66,67). Lavman sonrasında distansiyon artar, peritoneal duyarlılık gelişirse ivedi cerrahi girişim gerekebilir.

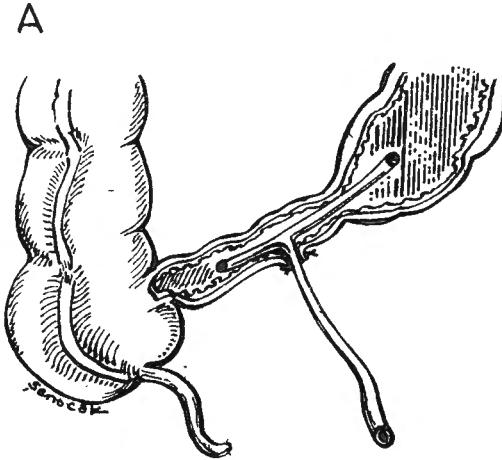
Lavmanlarla başarılı sonuç oranları %63-%83 arasında bildirilmektedir (60,68,69). Tıkanıklık bu yöntemle giderilebilirse bebek, hem anestezinin neden olabileceği pulmoner, hem de cerrahinin getirebileceği diğer sorunlardan korunmuş olur. Hastanede kalış süresi de en aza indirilir (58,67).

Çizim. Mekonyum ileusunun sağaltımında kullanılan cerrahi yöntemlerden bazıları.

B- CERRAHİ YAKLAŞIM

Cerrahi girişim gerekti- ren hastaların 1/3- 1/2'si lavmanlara yanıt vermeyen basit, (70,71) kalanı ise karmaşık du- rumdaki mekonyum ileuslardır.

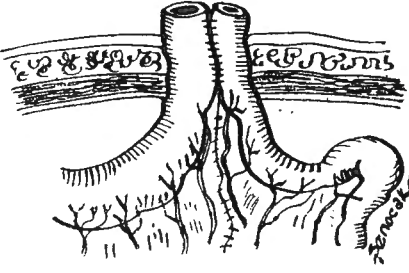
Zaman içinde değişik cerrahi yöntemler tanımlanmış, geliştirilmiştir. Önceleri, mekonyumla dolu barsak açılarak içi çeşitli sıvı- larla (ılık serum fizyolo- jik, %50'lik diatrizoat, %1'lik pankreas enzim- leri, hidrojen peroksit,



T TÜPÜNDEN YIKAMA - HARBERG

seyreltilmiş Gastrografin, %2-4'lük N-asetilsistein vb.) yıkanmış, çözüldürülebilir mekon- yum ya enterotomiden boşaltılmış ya da sağılarak kolona ilerletilmiştir. Bazı hastalarda en- terotomi ve karın kapatılmış, bir bölümünde de sınırlı barsak çıkartılmasının ardından geçici enterostomi yapılmıştır (72,73).

B

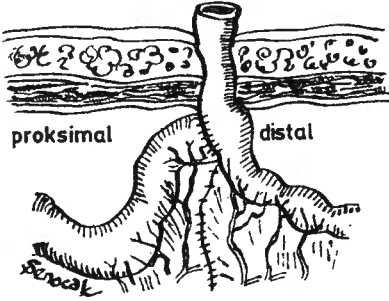


GROSS - MIKULICZ

barsakların boşaltmak için aşırı derecede zorlanmamasıdır.

Enterotomi ve yıkama yöntemlerine seçenek oluşturan girişimlerden biri tıkaçla dolu barsak segmentinin çıkartılması ve geçici enterostomi yapılmasıdır. Gross(73), Dannison ve

C



BISHOP - KOOP

miş barsak bölümünün çıkartılmasını ve uç uca anastomozu önerdiler. Mekonyum boşaltıldıktan sonra yapılan anastomoz karın içine bırakılabilir. Bu yöntemin başarısı, iyi kanlanan sağlıklı bir anastomoz oluşturulmasına bağlıdır. Distaldeki tıkanıklık da giderilmişse sonuç genellikle iyidir.

ileoçekal valfe yakın bir yerden yapılan T tüp ileostomiden (74) (çizim-A) pankreas enzimleri ve çözüldürücü maddelerle yapılan yıkamaların 7.-10. günlerinde sıvılar rahatlıkla kolona geçer. Tıkanıklık tam anlamıyla ortadan kalktığıında tüp çekilir ve ostominin kendiliğinden kapanması beklenir.

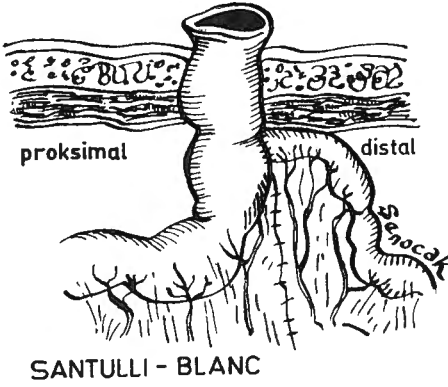
Benzer bir yöntem de apendektomi güdüğünden yerleştirilen yumuşak bir tüple ileumun yıkanması, çözünen mekonyumun buradan boşaltılması ve güdüğün kapatılmasıdır(75). Bazı olgularda apendektomi ve tüp çekostomi yapılarak yıkamalar sürdürülebilir (75). Tüp 10. günde çekilince çekostomi kendiliğinden kapanır.

Önemli olan, bu girişimler sırasında

ark. Mikulicz tipi çifte namlusu ostomiyi önermişlerdir. Hem kısa süren, hem de barsakların sağlmasını gerektirmeyen bir girişimdir (çizim-B). Oluşturulan iki uç, aradaki duvar ezici klemp ya da GIA stapler kullanılarak tek stoma dönüşürülür. Böylece proksimal ve distal ileumun yıkanması kolaylaşır. Tıkanıklığın giderilmesinden sonra ostomi, ya kendiliğinden kapanır ya da karın duvarı derisinin üzerine taşan bölümü klemlenerek veya hasta yatağındaiken dikilerek kapatılır. İyi sonuç alınamayan olgularda geniş çaplı cerrahi girişim gerekebilir.

Gross'dan on yıl kadar sonra Noblett (68) ve Swenson(76) tıkaçla dolu, ileri derecede genişle-

D



Bishop-Koop(77), baca biçiminde oluşturulan distal enterostomidir. 1957 yılında tanımlanmıştır. Uygun çaptaki proksimal ileum distal segmente yandan ağızlaştırılır (çizim-C). Böylece hem proksimaldeki mekonyum boşaltılabilir, hem de distalde içi peletlerle dolu segmentler enterostomi kateteriyle edilerek çözündürücü sıvılarla (12-24 saat içinde başlanarak 4-6 saat aralarla) kolayca yıkanabilir. Stomadan ilk aşırı boşalmanın ardından enterostomiden gelen giderek azalır, distal tıkanıklık düzelince tümüyle kesilebilir. Ostomi, kendiliğinden kapanabilirse de olguların %75'inde intra ya da ekstraperitoneal girişimle uç uca anastomoz gerekir(71).

Bishop-Koop'tan birkaç yıl sonra Santulli ve Blanc(78) proksimal ostomili baca tipi enterostomiyi gerçekleştirdiler (çizim-D). Bu yöntemle proksimal ileumun yıkanması ve boşaltılması daha kolaylaştırılmış oldu. Ancak, aşırı sıvı ve elektrolit kayıpları olacağından ostomi en kısa süre içinde kapatılmalıdır.

Karmaşalı mekonyum ileuslarının sağaltımı hemen her zaman cerrahidir. İntrauterin perforasyonlu ender bazı olgularda mekonyum peritonitini gösteren intraperitoneal kalsifikasyonlar oluştuğundan sonra perforasyon kapanır ve mekonyuma ek olarak tıkanıklığa yol açacak yapışıklıklar gelişmezse basit mekonyum ileusunda da uygulanan lavmanlardan da yararlanılabilir.

Mekonyum peritoniti başka klinik tablolar da oluşturabilir(79). Mekonyumun karın içinde haftalarca ya da aylarca kalması sonucunda dev mekonyum yalancı kistleri gelişebilir. Kistin sınırlarını perforasyona yakın barsak duvarları ve mezosu oluşturur. Duvarlarında kalsifiye fibröz doku vardır.

Adezif mekonyum peritonitinde mekonyum peritona günler veya haftalar önce boşalmıştır. Aşırı derecede kalınlaşmış, sert ve damarlı yapışıklıkların temizlenmesi çok güçtür. Yer yer kalsifikasyonlar da görülebilir. Perforasyon doğumdan birkaç gün önce oluşmuşsa karında yalnız asit vardır. Kalsifikasyon görülmez, oluşan yapışıklıklar da daha çok fibrinözdür. Doğumdan sonra genellikle bakteriyel peritonit gelişir.

Görüldüğü gibi mekonyum peritonitinin varlığı mekonyum ileusunun morbidite ve mortalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Cerrahi girişimin ana amaçları yeterince barsağı korumak, mekonyum tıkaçlarını boşaltmak, yapışıklıkları açmak, barsak tıkanıklığını gidermektedir. Bu arada, atrezi, volvulus (gangrene barsak) vb. sorunlar da saptanırsa gereken biçimde çözülürler. Yaygın bakteriyel peritonitli olgularda primer barsak anastomozundan kaçınılarak sözü edilen enterostomilerden biri yeğlenmelidir.

Cerrahi Girişim Sonrası Bakım

Cerrahi sonrası bakım, öncelikle bebeğin genel fizyolojik durumunun düzeltilmesi ve proksimal ya da distalde kalmış bulunan koyu, yapışkan mekonyumun boşaltılması tenellerine oturmaktadır. Artık mekonyum, enterostomiden veya rektumdan yapılan yıkamalarla

(%2-4'lük N-asetilsistein yeğlenebilir) temizlenir.

Tıkanıklığın tümüyle ortadan kalktığı klinik ve doğrudan karın radyogramlarıyla kanıtlandıktan sonra N/G sonda çekilerek ağızdan beslemeye geçilebilir. Enteral beslenmeye başlanmasıyla birlikte diyet pankreas enzimleri de eklenmelidir.

Bebek uzun bir süre ağızdan alamayacaksa, cerrahi sonrasında kısa barsak sendromu söz konusu ise TPN sürdürülmelidir. Kistik fibroziste görülebilen malabsorbsiyon sendromuna kısa barsak sorununun da eklenmesi geç dönemde beslenmeyi, hasta bakımını son derecede karmaşıklatacaktır. Mekonyum ileuslu bir bebeğin cerrahi girişim sonrasındaki bakımıyla ilgili bazı önemli noktalar Tablo 1'de sıralanmıştır.

TABLO. 1 Mekonyum İleuslu Olgularda Cerrahi Sonrası Bakım

- Damaryoluyla antibiyotik verilir,
- Etkin akciğer bakımı yapılır,
- Akciğer fizyoterapisi (postural drenaj) aileye öğretilir,
- Enterostomi bakımı aileye gösterilir,
- Kistik fibrozis tanısı kesinleştirilir,
- Aile bilgilendirilir,
- Genetik danışmanlık sağlanır,
- Enterostomi erken dönemde kapatılır,
- Gerekliyse TPN sürdürülür.

SONUÇLAR

Mekonyum ileuslu hastaların sağaltımında son otuz yılda önemli iyileşmeler olmuş ve kısa dönemde yaşama oranı %100'lere ulaşmıştır(15). Tıbbi tedavilerle iki yıllık yaşama oranı %100 iken, Bishop-Koop enterostomi yapılanlarda %80, diğer yöntemlerde ise %72,5 olarak bildirilmektedir (71).

Cerrahi girişime bağlı ölüm nedenlerinin başında anastomoz kaçakları ve yıkamalar sırasında oluşturulan iatrojenik perforasyonlara (71) bağlı sepsis gelmektedir.

Günümüzde basit ya da karmaşık tüm mekonyum ileuslu olguların on yıllık yaşama oranı %72'lere varmıştır(30).

KAYNAKLAR

1. Landsteiner K.Darmverschluss durch eingedictes meconium pankreatitis. Zentralbl Allg Pathol 1905; 16: 903-907.
2. Kornblith BA, Otani S. Meconium ileus with congenital stenosis of the main pancreatic duct. Am J Pathol 1929; 5: 249-262.
3. Hurwitt ES, Arnheim EE. Meconium ileus associated with stenosis of the pancreatic ducts. Am J Dis Child 1942; 64: 443-454.
4. Shwachman H, Dooley RR, Guilmette R, et al. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. Am J Dis Child 1956; 92: 347-368

5. Thomaidis TS, Arey JB. The intestinal lesions in cystic fibrosis of the pancreas. *J Pediatr* 1963; 63: 444-453.
6. Glanzmann E. Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris. *Ann Paediat* 1946; 166: 289.
7. Zuelzer WW, Newton WA. Pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas. *Pediatrics* 1949; 4: 53-69.
8. Buchanan DJ, Rapoport S. Chemical comparison of normal meconium and meconium from patients with meconium ileus. *Pediatrics* 1952; 9: 304-310.
9. Bodian M. *Fibrocystic Disease of Pancreas: Congenital Disorder of Mucus Production-Mucosis*. New York: Grune and Stratton, Inc, 1953.
10. Tsui LC, Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Human Genet* 1991; 20: 153.
11. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-1080.
12. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
13. Farber SJ. The relation of pancreatic achylia to meconium ileus. *J Pediatr* 1944; 24: 387-392.
14. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas. *J Chron Dis* 1985; 7: 58-90.
15. Rescorla FJ, Grosfeld JL. Contemporary management of meconium ileus. *World J Surg* 1993; 17 : 318-325.
16. Glanzmann E, Berger H. Uber mekoniumileus. *Ann Pediatr* 1950; 175: 33.
17. Di Sant'Agnese PA, Dische Z, Danilczenko A. Physicochemical differences of mucoproteins in duodenal fluid of patients with cystic fibrosis of the pancreas and controls. *Pediatrics* 1957; 19: 252-260.
18. Green MN, Clarke JT, Shwachman H. Studies in cystic fibrosis of the pancreas: protein pattern in meconium ileus. *Pediatrics* 1985; 21: 635-641.
19. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-399.
20. Kopito L, Shwachman H. Mineral composition of meconium. *J Pediatr* 1966; 68: 313-314.
21. Di Sant'Agnese PA, Davis PB: Research in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 481-485.
22. Emery JL. Laboratory observations of the viscosity of meconium. *Arch Dis Child* 1954; 29: 34-37.
23. Andrassy RJ, Nirgiotis JG. Meconium disease of infancy: meconium ileus, meconium plug syndrome, and meconium peritonitis. In: Ashcraft KW, Holder TM, (eds). *Pediatric Surgery* (2nd ed) Philadelphia; W.B. Saunders Co; 1993: 331-336.
24. Bishop HC, Ziegler MM. Meconium ileus. In: Spitz L, Nixon HH (eds). *Rob and Smith's Operative Surgery*. Vol. 10, (4th ed) Boston: Butterworth; 1988:300-310.
25. Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1969; 4: 190-197.

26. Donnison AB, Shwachman H, Gross RE. A review of 164 children with meconium ileus seen at the Children's Hospital Medical Center, Boston. *Pediatrics* 1966; 37: 1-18.
27. O'Neill JA, Grosfeld JL, Boles ET Jr, et al. Surgical treatment of meconium ileus. *Am J Surg* 1970; 119: 99-105.
28. Santulli TV. Meconium ileus. In: Holder TM, Ashcraft KW (eds). *Pediatric Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1980
29. Allan DL, Robbie M, Phelan PD, et al. Familial occurrence of meconium ileus. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 291-292.
30. Mobogunje OA, Wang CI, Mahour GH. Improved survival of neonates with meconium ileus. *Arch Surg* 1982; 117: 37-40.
31. Kalayoglu M, Sieber WK, Rodnan JB, et al. Meconium ileus: a critical review of treatment and eventual prognosis. *J Pediatr Surg* 1971; 6: 290-300.
32. Hill JT, Snyder WH, Pollock WF. Management of complicated meconium ileus. *Am J Surg* 1964; 108: 233-238.
33. Leonidas JC, Berdon WE, Baker DH, et al. Meconium ileus and its complications: a reappraisal of plain film roentgen diagnostic criteria. *AJR* 1970; 108: 598.
34. Mac Donald JA, Trusler GA. Meconium ileus: an eleven-year review at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Can Med Assoc J* 1960; 83: 881-885.
35. Neuhauser EBD. Roentgen changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Radiology* 1946; 46: 319-328.
36. Henson RE: Meconium ileus. *Radiology* 1957; 68: 568-571.
37. White H. Meconium ileus: a new roentgen sign. *Radiology* 1956; 66: 567.
38. Gibson LE, Cooke RE: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-549.
39. Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KJ, et al. Changing patterns of treatment and survival in neonates with meconium ileus. *Arch Surg* 1989; 124: 837-840.
40. Stephan U, Busch EW, Kollberg H, et al. Cystic fibrosis detection by means of a test strip. *Pediatrics* 1975; 55: 35-38.
41. Bruns WT, Connell TR, Lacey JA, et al. Test strip meconium screening for cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1977; 131: 71-73.
42. Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT, Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1957; 55: 86-95.
43. Dey DL. The surgical treatment of meconium ileus. *Med J Aust* 1963; 50: 179-180.
44. De Lorimier AA, Fonkalsrud EW, Hays DM. Congenital atresia and stenosis of the jejunum and ileum. *Surgery* 1969; 65: 819-827.
45. Davis WS, Allen RP, Favara BE, et al. Neonatal small left colon syndrome. *AJR* 1974; 120: 322-329.
46. Rosenstein BJ, Langbaum TS. Incidence of meconium abnormalities in newborn infants with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 72-73.

47. Flake AW, Ryckman FC. Meconium plug syndrome. In: Fanarof AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant* (5th ed.) St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1992: 1054-1055.
48. Vanleeuwen G, Riley WC, Glenn L, et al. Meconium plug syndrome with aganglionosis. *Pediatrics* 1967; 40: 665-666.
49. Kleinhaus S, Boley SJ, Sheran M, et al. Hirschsprung's disease: a survey of the members of the surgical section of the American Academy of Pediatrics. *J Pediatr Surg* 1979; 14: 588-597.
50. Ikeda K, Goto S. Total colonic aganglionosis with or without small bowel involvement: an analysis of 137 patients. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 319-22.
51. Byrk D. Meconium ileus: demonstration of the meconium mass on barium enema study. *AJR* 1965; 95: 214-216.
52. Keats TE, Smith TH. Meconium ileus: a demonstration of the ileal meconium mass by barium enema examination. *Radiology* 1967; 89: 1073-1074.
53. Goidschmidt Z, Cohen H, Issacson M, et al. Meconium ileus equivalent in an infant, aggravated by soybean formula. *Clin Pediatr* 1977; 16: 284-286.
54. Rickham DP, Boeckman CR. Neonatal meconium obstruction in the absence of mucoviscidosis. *Am J Surg* 1965; 109: 173-177.
55. Dolan TF Jr, Touloukian RJ. Familial meconium ileus not associated with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1974; 9: 821-824.
56. Vinograd I, Mogle P, Peleg O, et al. Meconium disease in premature infants with very low birth weight. *J Pediatr* 1983; 103: 963-966.
57. Olim CB, Ciuli A. Meconium ileus: a new method of relieving obstruction. *Ann Surg* 1954; 140: 736-740.
58. Colin AA, Wohl MEB. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 1994; 15: 192-200.
59. Schiller M, Grosfeld JL, Marse TS. Nonoperative treatment of meconium ileus: an experimental study in rats. *Am J Surg* 1971; 122: 22-26.
60. Wagget J, Bishop HC, Koop CE. Experience with Gastrografin enema in the treatment of meconium ileus. *J Pediatr Surg* 1970; 5: 649-654.
61. Rowe MI, Furst AJ, Altman DH, et al. The neonatal response to Gastrografin enema. *Pediatrics* 1971; 48: 29-35.
62. Rowe MI, Seagram G, Weinberger M. Gastrografin induced hypertonicity. *Am J Surg* 1973; 125: 185-188.
63. Kirks DR, Caron KH. Gastrointestinal tract. In: Kirks DR, ed. *Practical Pediatric Imaging: Diagnostic Radiology of Infants and Children* (2nd ed) Boston: Little, Brown and Company; 1991: 860.
64. Lutzger LG, Factor SM. Effects of some water-soluble contrast media on the colonic mucosa. *Radiology* 1976; 118: 545-548.
65. Wood BP, Katzberg RW, Ryan DH, et al. Diatrizoate enemas: facts and fallacies of colonic toxicity. *Radiology* 1978; 126: 441-444.

66. Grantmyre EB, Butler GJ, Gillis DA. Necrotizing enterocolitis after Renografin-76 treatment of meconium ileus. *Am J Radiol* 1981; 136: 990.
67. Leonidas JC, Burry VF, Fellows RA, et al. Possible adverse effect of methylglucamine diatrizoate compounds on the bowel of newborn infants with meconium ileus. *Radiology* 1976; 121: 693-696.
68. Noblett H. Meconium ileus. In: Ravitch MM, Welch KJ, Benson CD, et al (eds) *Pediatric Surgery* (3rd ed) Chicago: Year Book Medical Publishers; 1979: 943-951.
69. Lillie JG, Chrispin AR. Investigation and management of neonatal obstruction by Gastrografin enema. *Ann Radiol* 1972; 15: 237.
70. Holsclaw DS, Eckstein HB, Nixon HH. Meconium ileus: a 20-year review of 109 cases. *Am J Dis Child* 1965; 109: 101-113.
71. Del Pin CA, Czyrko C, Ziegler MM, et al. Management and survival of meconium ileus, a 30 year review. *Ann Surg* 1992; 215: 179-185.
72. Hiatt RB, Wilson PE. Celiac syndrome. Therapy of meconium ileus: report of eight cases with a review of the literature. *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87: 317-327.
73. Gross RE. *The Surgery of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1953
74. Harberg FJ, Senekjian EK, Pokorny WJ. Treatment of uncomplicated meconium ileus via T-tube ileostomy. *J Pediatr Surg* 1981; 16:61-63.
75. Fitzgerald R, Conlan K. Use of the appendix stump in the treatment of meconium ileus. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 899-900.
76. Swenson O. *Pediatric Surgery*. 2nd ed. New-York: Appleton-Century-Crofts, 1962
77. Bishop HC, Koop CE. Management of meconium ileus: resection, Roux-en-Y anastomosis and ileostomy irrigation with pancreatic enzymes. *Ann Surg* 1957; 145: 410-414.
78. Santulli TV, Blanc WA. Congenital atresia of the intestine: pathogenesis and treatment. *Ann Surg* 1961; 154: 939-948.
79. Martin L. The small intestine: meconium peritonitis. In: Ravitch MM, Welch KJ, Benson CD, et al (eds) *Pediatric Surgery* 83rd ed) Chicago: Year Book Medical Publishers; 1979.

Kistik fibrozis yedinci kromozomun uzun kolunda yer alan genin mutasyonlarının sebep olduğu otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık kendisini solunum, sindirim ve üreme sisteminde gösterir. Hastalığın beyaz ırkta görülme sıklığı 1/2000 - 1/4000 arasında değişmektedir(1). Genin 1989 yılında klonlanmasından sonra hastalığın patogenezinde, tanı ve tedavisinde çok önemli gelişmeler olmuştur (2) . Kistik fibrozis geni 1480 aminoasitten oluşan kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör (KFTR) proteinini kodlar. CAMP ve protein kinaz bağımlı olarak çalışan KFTR proteini salgı bezleri epitelinde klor kanalı olarak görev yapar (3) . Kistik fibrozis geninde günümüze kadar 700'ün üzerinde mutasyon bildirilmiştir (4) . ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde %70-80 oranında görülen mutasyon, Δ F508 olarak tanımlanan ve 508. pozisyonadaki fenilalanin eksikliğine yol açan üç baz çiftlik delesyondur. Bu mutasyonun ülkemizde görülme sıklığı %30 olarak bildirilmiştir (5) . Kistik fibrozisin klinik belirtileri ve seyrindeki farklılıkları kısmen KFTR mutasyonlarının geniş spektrumu ile izah edilmektedir (6) . Mekonyum ileusu, pankreas enzim yetersizliği ve kronik Pseudomonas kolonizasyonu olanlarda Δ F508 homozigot mutasyonu daha sık görülmektedir. Aynı CFTR mutasyonlu hastaların pulmoner hastalığın şiddetinde de farklar olabilmektedir. Bunda başka genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu ve kistik fibrozisli fare modellerinde yapılmakta olan çalışmaların aydınlatıcı olacağı umulmaktadır.

Kistik fibrozisde genetik yapının tanımlanması hastalığın prenatal tanımını gündeme getirmiştir. Hasta kardeşte bilinen bir mutasyon varsa gebeliğin 8-10. haftalarında alınan koryonik villus biyopsisi örneklerinde PCR tekniği ile çoğaltılan DNA'da mutasyon gösterilebilir (7) . Bilinen bir mutasyon olmadığı durumlarda linkage analiz yöntemi kullanılır. Ayrıca gebeliğin 16-18. haftalarında alınan amniyon sıvısında interstinal alkalen fosfataz, gamaglutamyl transpeptidaz, aminopeptidaz M gibi mikroviller enzimlerin düzeyi ölçülerek, olması gereken düzeylerle karşılaştırılarak %95 oranında tanıya gidilebilir (8) .

Yenidoğan döneminde 2-5. günlerde filtre kağıdına emdirilmiş damla kan örneklerinde immün reaktif tripsin ölçümleri %95 oranında doğru sonuç vermektedir(9) . Günümüzde de bu yöntem ile birlikte Δ F508 ve diğer sık görülen mutasyonların değerlendirildiği kitler kullanılmaktadır.

Kistik fibrozisde son yıllarda gerek solunum gerekse gastrointestinal ve üreme sistemine yönelik yeni görüşler ve uygulamalar gündeme gelmiştir.

Solunum Sistemi

Kistik fibrozislilerde pseudomonas enfeksiyonu önemli bir sorundur. Cheng ve arkadaşlarının(10) kliniklerinde izledikleri 120 vakanın 65'inin ceftazidime dirençli Pseudomonas ae-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Ünitesi

ruginosa ile enfekte olduklarını ve DNA tiplendirilmesi ile aynı suşun olduğunu göstermeleri kistik fibrozisli hastaların Pseudomonas ile enfekte olduklarında tecrid edilmelerini gündeme getirmiştir. Mikroorganizmaların doğru tiplendirilmesi de tedavi yönünden çok önemlidir. Burkholderia cepacia enfeksiyonlarında mikroorganizmanın doğru tanımlanması laboratuvarına göre % 43 ile % 86 arasında değişmektedir (11) . Bu durum tedavi açısından önemli bir sorundur.

Pulmoner hastalığın tedavisinde Danimarka'dan bildirilen çalışmada fizik tedavi, beslenmenin düzenlenmesinin yanısıra erken yoğun intravenöz antipseudomonas antibiyotik ve takiben aerosol colymycin uygulanmasından son derece başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu tedavi ile kistik fibrozisli yenidoğanların %80'inin kırkbeşinci yaşlarına ulaşacakları varsayılmaktadır (12) .

Tedavideki yeni gelişmelere karşın ağır hastalarda akciğer transplantasyonu kaçınılmaz bir gereksinimdir, fakat organ temini ciddi bir sorun olarak sürmektedir. Günümüze kadar dünyada 900'den fazla kistik fibrozis hastasına akciğer transplantasyonu uygulanmıştır (13). Son yıllarda canlı donörlerden bilateral akciğer lob transplantasyonu ağır hastalar için hayat kurtarıcı olmuştur (14) . Yeni ve etkili immünosupresif ilaçlar sayesinde insan dışı memelilerden transplantasyon mümkün görülmektedir. Transplantasyon sonrası yüksek doz steroid kullanımı, glukoz toleransı azalmış veya diabetes mellituslu hastalarda önemli sorun yaratmaktadır. Akciğer ve pankreas adacık hücreleri transplantasyonundan başarılı sonuçlar alındığı ve hastaların insülin ihtiyaçlarının % 50 oranında azaldığı bildirilmiştir.

Anormal KFR proteinine bağlı olarak solunum yollarında klor sekresyonu azalmakta, sodyum absorpsiyonu artmaktadır (15) . Aerosol yöntemi ile uygulanan Amiloride solunum yollarında sodyum absorpsiyonunu önleyerek, üridine triphosphate klor sekresyonunu artırarak etkili olmaktadır (16) . Bennett ve arkadaşları (17) erişkin kistik fibrozisli hastalarda aerosol Amiloride/UTP birlikte uygulanması ile mukosilyer klirensin normal düzeye ulaştığını bildirmişlerdir. Bu konuda uzun süreli ve büyük serili çalışmalar öngörülmektedir.

Solunum sisteminin Pseudomonas aeruginosa ve diğer türleri ile kolonizasyonunda pseudomonasın salgıladığı proteaz, elastaz, alkalen fosfataz, fosfolipaz, ekzotoksin A, piyosyanin gibi maddeler akciğerlerde zedelenmeye yol açarlar (18,19) . Hastanın immün sistemi de uyarılarak oluşan immün kompleksler, polimorfonükleer lökosit ve makrofajlardan salgılanan interlökin-1, interlökin-2, interlökin-8, tümör nekrozis faktör alfa gibi enzimler akciğer dokusundaki zedelenmeyi artırır (20) . Pseudomonas enfeksiyonlarına yönelik intravenöz ve aerosol antibiyotik tedavisinin erken ve sıkça uygulanma nedeni ile kalıcı ve geçici perkütan kateter ile ev tedavileri geliştirilmiştir (21) . Çeşitli antibiyotiklerin aerosol formunda inhalasyon yoluyla ultrasonik veya jet nebulizerlerle uygulanmaktadır (22,23) .

Hastalarda akciğer zedelenmesini artıran immün olaylarını baskılamaya yönelik çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. Günaşırı prednizolon tedavisi ile akciğer fonksiyonlarında düzelme olduğu ancak steroide bağlı hiperglisemi, büyüme geriliği gibi yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir (24) . Bu nedenle son zamanlarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan ibuprofen önerilmektedir (25) . Ayrıca antisitokin olarak pentoxyphyline, antiproteolitik olan aerosolize alfa1- antitripsin ve nötrofillerden salınan proteaz ve elastaz enzimlerini

inhibe eden rekombinan sekretuvar lökosit proteaz inhibitörü kullanılan ajanlardır (26,27) .

Kistik fibrozisde akciğer enflamasyonunda nötrofillerden salınan proteinazlar ve oksidanların rolünün olması ve kistik fibrozislerde solunum fonksiyonları ile bir oksidatif stres belirleyici olan malondialdehid arasında ters bir ilişkinin gösterilmesi antioksidan olarak beta karotenin kullanılmasını gündeme getirmiştir (28). Kistik fibrozisde lipid peroksidasyonunda beta karoten eksikliğinin katkısı olduğu ve beta karoten verilmesinin akciğer enflamasyonunu azalttığı ileri sürülmektedir (29) . Yakında beta karotenin kistik fibrozislerin diyetinde rutin olarak yer alacağı beklenmektedir (30) .

Kistik fibrozisli hastaların solunum yollarında sekresyonun artmış viskozitesinden kısmen nötrofillerden salınan DNA sorumludur. Aerosolize rekombinan insan DNaz, (rhDNase) inhalasyon yoluyla uygulandığında hastaların balgamındaki DNA'yı parçalayarak viskoziteyi azaltır ve klirensi kolaylaştırır (31) . Bunun sonucunda pulmoner ekzaserbasyonların sayısı azalmakta ve solunum fonksiyonları düzeltilmektedir. DNaz kullanıldığı sürece etkilidir. Hipertonik serum fizyolojik (% 6-7 NaCl) inhalasyonu perisilyer hidrasyonu sağlayarak mukosilyer klirensi ve balgam ekspektorasyonunu artırmaktadır (32) .İkisi bir arada kullanıldığında daha etkili olduğu bildirilmiştir (33) .

Kistik fibrozisde Pseudomonas aeruginosaya bağlı akciğer enfeksiyonu oluş mekanizması ile ilgili çalışmalar ilginç sonuçlar vermiştir. Smith ve arkadaşlarının (34) yaptıkları çalışmalarda kistik fibrozise has patojenler normal solunum yolu epitelinin apikal kısmına konduklarında öldüklerini, kistik fibrozislerin solunum epitelinde ise çoğaldıkları gösterilmiştir. Solunum yolları epitel yüzey sıvısında bakterisidal aktivite vardır, aktivite için düşük sodyum klorür konsantrasyonu gereklidir. Kistik fibrozis solunum yolu epitel yüzeyel sıvısında yüksek konsantrasyonda NaCl vardır, bu nedenle kistik fibrozis epiteli bakterileri öldüremez. Solunum yolu epitel yüzeyel sıvısında NaCl konsantrasyonunu azaltmakla bunu önlemek mümkün görülüyor. Bu tarz görüşler KFTR klor kanal anormalliğinin kistik fibrozislerde akciğer hastalığına nasıl sebep olduğunun kabul edilebilir bir izahı gibi görülmektedir.

Kistik fibrozislerde pseudomonas enfeksiyonunu başlatan nedenlerle ilgili çalışmalar da ilginç sonuçlar göstermiştir. Solunum yolu epitellerinin virüsler veya bakterilerce zedelenmesini takiben epitelin tamiri sırasında meydana çıkan asialo ganglioside M1 (aGM1), Pseudomonas aeruginosanın solunum yolu epitellerine yapışmasına yol açar (35) . Viral solunum yolu enfeksiyonları kistik fibrozislerde solunum fonksiyonlarını bozduğu ve hastalığın ilerlemesine ve sekonder bakteriyel enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir. Barghouthi ve arkadaşları (36) , toksik olmayan bir glukoz polimeri olan Dextran'ın kistik fibrozislerde Pseudomonas aeruginosanın akciğer dokusuna yapışmasını önlediğini bildirmişlerdir.

Bazı mutasyonlarda anormal KFTR proteinin fonksiyonlarının antibiyotiklerle düzeldiği gösterilmiştir (37). Aminoglikozidlerin yanısıra eritromisin, trimetoprim ve tetrasiklinin bu tür etkileri vardır (38). Bu antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerinin yanında sodyum absorpsiyonunu inhibe ederek yarar sağladığı kabul edilmektedir.

KFTR proteini üzerine amiloride veya UTP etkilerine benzer etki yapan başka maddelerde bildirilmiştir Bir amiloride analogu olan Benzamil, amilorideden daha az bir konsant-

rasyonda sodyum absorpsiyonunu tamama yakın inhibe ederek yarar sağlamaktadır (39) . Ghosal ve arkadaşları (40) , Loperamid'in de etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Kistik fibrozislielerde surfaktan ile ilgili çalışmalarda; solunum yollarının açık kalmasını sağlayan surfaktanın kistik fibrozislielerde biyokimyasal yapısında değişiklik olduğu ve özellikle fosfolipid, fosfatidilkolin ve surfaktan protein A miktarlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bovin tipi surfaktanın kısa süreli inhalasyon ile kistik fibrozislielere uygulanmasından olumlu sonuç alınmadığı bildirilmiştir. Gelişmiş teknoloji ile rekombinan surfaktan A proteini içeren preparat kullanılması ile kistik fibrozislielerin solunum fonksiyonlarının düzelebileceği umulmaktadır (41,42).

Son zamanlarda kistik fibrozis transmembran kondüktans proteinine etkili ilaçlarla ilgili çalışmalardan kistik fibrozis tedavisinde olumlu sonuçlar alınmıştır. İlaçlardan CPX'in (8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine) solunum yolu epitel sitoplazmasında bulunan KFTR'in hücre membranına geçişini sağlayarak delta F508 mutant KFTR'in fonksiyonel defektini düzelttiği ve azalmış klor transportunu artırdığı gösterilmiştir (43). İlacın ağız yoluyla alınması, ilacın etkisinin sadece solunum yollarında değil, diğer sistemlerde de oluşu önemli avantajlardan sayılmaktadır. İlacın güvenilirliği ile ilgili faz I çalışmalarından olumlu sonuç alınmıştır. İlaç kullanıldığı sürece terde klor normale döndüğü için ilacın etkisini gözlemek mümkün görülmektedir.

Yapılan diğer çalışmalarda, sodium 4-phenylbutyrate'in (4-PBA) defektif delta F 508 proteinini düzelterek klor sekresyonunu sağladığı gösterilmiş ve nazal potansiyel farkı ölçümleri ile düzelmenin olduğu teyid edilmiştir (44). Başka ilaçlarla (Duramycin) ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

Gastrointestinal Sistem

Kistik fibrozislielerde pankreas enzim yetersizliği bulunduğu anda pankreas enzimlerini içeren preparatlar kullanılmaktadır. Yüksek doz pankreas enzimlerini içeren preparatların kullanılması fibrozis kolonopati sorununu yaratmıştır (38,45). Striktürler nedeniyle cerrahi girişim gerektiren bu duruma sebep olan faktörlerin belirlenmesi bu ciddi komplikasyonu önleyebilecektir. Kistik fibrozislielerde yaş ilerledikçe karaciğer hastalığı daha sık tanımlanmaktadır. Kolorektik etkisi olan ursodeoxycholic asidin (UDCA) kullanımı fokal bilier sirozun tedavisinde ümit verici bulunmuştur (46) . Ağır pankreatik yetersizlik ve kötü beslenme durumu olanlarda UDCA ve taurine'in birlikte verilmesi önerilmektedir. Multilobüler bilier siroz durumunda karaciğer transplantasyonu yapılmaktadır. Kistik fibrozislielerde gastrointestinal dismotilite giderek daha sık tanımlanmaktadır. Gastroözefageal reflü ve mekonyum ileus eşdeğerine sıkça rastlanmaktadır (47). Son zamanlarda kistik fibrozislielerde mide boşalma süresinin uzamış olduğunun gösterilmesi H2 bloke edicilerin kullanılmasını gerektirmiştir (48).

Kistik fibrozislielerde bir başka önemli sorun, kemik kırıkları ve/veya ağrı ile kendini gösteren osteoporozistir. Yaş ilerledikçe bu sorun ortaya çıkmaktadır. Kemik mineral metabolizmasındaki bir defektten çok, büyük bir olasılıkla beslenme ile ilgili olduğu ileriye sürülmektedir (49,50) .

Kistik fibrozisli erişkinlerde gastrointestinal malignansilere beklenenin üzerinde rastlanmasına karşın, meme kanseri az görülmektedir (51). Kistik fibrozisli farelerde yapılan çalışmalarda tümör büyümesini inhibe ettiği bilinen ATP düzeyinin yüksek olduğu, meme kanserine az rastlanmasının bunun ile ilgili olabileceği bildirilmiştir.

Üreme sistemi

Kistik fibrozisli kadınların doğurganlığındaki azalma, kısmen serviks boynunda sperm geçişini engelleyen koyu, yapışkan tıkaç; bazı kadınlarda düzensiz ovulasyon ve fallopian tüplerde koyu sekresyonun yumurtanın nakline engel olması veya hastalığa sekonder olarak gelişen kronik stres ve beslenme bozukluğu ile ilgili olmaktadır (52). Günümüzde kistik fibrozisli anneler çocuk sahibi olabilmektedir (53).

Bilateral vaz deferens yokluğu kistik fibrozislerin %98'inde görülmektedir. Günümüzde kistik fibrozisli erkeklerin testisinden mikrocerrahi veya perkütan epididimal sperm aspirasyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile yumurtanın döllenmesi ve uterusu implante edilmesiyle kistik fibrozisli erkekler de çocuk sahibi olabilmektedir (54).

Gen tedavisi

Teorik olarak gen tedavisi kistik fibrozis için en ideal tedavidir. Çözümlememiş sorunları aşabilmek için çalışmalar sürmektedir (55). Gen tedavisi normal KFTR proteinini taşıyıcı virüsler veya lipozomlar ile etkilenmiş dokulara uygulanması ile yapılmaktadır. Crystal ve arkadaşları (56), taşıyıcı olarak adenovirus ile kistik fibrozisli hastaların solunum yolu epiteline DNA transferini gerçekleştirmişlerdir, ancak adenovirusa bağlı inflamasyon ve immünolojik reaksiyonlar önemli sorun olarak kendini göstermiştir. Caplen ve arkadaşları (57), taşıyıcı olarak lipozom kullanmışlar ve olumlu sonuç almışlardır. Yan etki adenoviruslara göre az olmakla birlikte etkinliği de az bulunmuştur.

Gen tedavisi ile ilgili çalışmalar sonuçlanıncaya kadar uygulanmakta olan tedavi yöntemleri ile kistik fibrozisli hastaların yaşam sürelerini uzatmak ve daha kaliteli yaşamlarını sağlamak mümkündür. Bunun için uygun ve dengeli beslenme, fizik tedavi ve egzersiz uygulamaları, intravenöz ve inhale antibiyotik kullanımları yanısıra gerekli psikolojik ve sosyo-ekonomik desteğin sağlanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Cystic fibrosis. Hodson ME, Gedder DM (eds). London: Chapman & Hall Medical; 1995: 1-13.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1066-1073.
3. Seibert FS, Tabcharan JA, Chang XB. CAMP-dependent protein kinase-mediated phospho-

horilation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator residue and its role in channel activation. *J Biol Chem* 1995; 270: 2158-2162.

4. Cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium Report 1997.
5. Özgüç M, Yılmaz E, Erdem H, et al. Distribution of the Δ F508 mutation on the XVZC/KM19 haplotypes in Turkish cystic fibrosis alleles. *Doğa Turk J Med Sci* 1992; 16: 523-531.
6. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 387-395.
7. Lamne WK, Feldman GI, Kerem B et al. Mutation analysis for heterozygote detection and prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 291-297.
8. Brock DJH, Barron L, Bedgood D. Prospective prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 1125-1128.
9. Wileken B. Newborn screening for cystic fibrosis: its evolution and a review of the current situation. *Screening* 1993; 2: 43-62.
10. Cheng K, Smyth RL, Govan JR et al. Spread of beta-lactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet* 1996; 348: 639-642.
11. Kiska DL, Kerr A, Jones MC et al. Accuracy of four commercial systems for identification of *Burkholderia cepacia* and other gram-negative nonfermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 886-891.
12. Frederiksen B, Lanng S, Koch C et al. Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: Results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 153-158.
13. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett IE et al. The registry of the International Society for Heart and Lung transplantation: thirteenth official report-1996. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 655-674.
14. Barr ML, Schenkel FA, Cohen RG et al. Bilateral lobar transplantation utilizing living related donors. *Artificial Organs* 1996; 20: 1110-1111.
15. Barasch J, Al-Awgati Q. Defective acidification of the biosynthetic pathway in cystic fibrosis. *J Cell Sci* 1993; 17: 229-233.
16. Knowles MR, Church NL, Waltner WE et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1990; 322: 1189-1194.
17. Bennett WD, Oliver KN, Zeman KL et al. Effect of uridine 5'-triphosphate plus amiloride on mucociliary clearance in adult cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1796-1801.
18. Fick RB. Pathogenesis of the *pseudomonas* lung lesion in cystic fibrosis. *Chest* 1989; 96: 158-164.
19. Hoiby N, Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 1990; 45: 881-884.

20. Rayner RJ, Wiseman MS, Cordon SM et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis. *Respir Med* 1991; 85: 139-145.
21. Standvik B, Hyelte L, Malmberg AS. Home intravenous antibiotic treatment of patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1992; 81: 340-344.
22. Ramsey RW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1993; 328: 1740-1746.
23. Littlewood LM, Swye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 788-792.
24. Eigen H, Rosentein BJ, Fitzsimmons S et al. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Paediatr* 1995; 126: 515-523.
25. Konstan MV, Byard PJ, Hoppel JL et al. Effect of high-dose Ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1995; 332: 848-854.
26. Aronoff SC, Quinn FJ, Carpenter LS et al. Effects of pentoxifylline on sputum neutrophil elastase and pulmonary function in patients with cystic fibrosis: preliminary observations. *J Paediatr* 1994; 125: 992-997.
27. McElvensky NG, Hubbard RC, Birrer P et al. Aerosol α -1 antitrypsin treatment. *Lancet* 1991; 337: 392-394.
28. Homnick DN, Cox JH, DeLoof M et al. Carotenoid levels in normal children and in children with cystic fibrosis. *J Paediatr* 1993; 122: 703-707.
29. Homnick DN, Spillers CR, Cox SR et al. Single-and multiple-dose-response relationships of beta-carotene in cystic fibrosis. *J Paediatr* 1995; 127: 491-494.
30. Lepage G, Champagne J, Ronco N et al. Supplementation with carotenoids corrects increased lipid peroxidation in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 87-93.
31. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolised recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
32. Eng PA, Morton J, Douglass JA et al. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Paediatr Pulmonol* 1996; 21: 77-83.
33. King M, Dasgupta B, Tomkiewicz RP et al. Rheology of cystic fibrosis sputum after in vitro treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 173-177.
34. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP et al. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229-236.
35. Bentzmann S, De, Roger P, Dupuit F et al. Asiolo GM1 is a receptor for *Pseudomonas aeruginosa* adherence to regenerating respiratory epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 1582-1588.
36. Barghoutti S, Guerdoud LM, Speert DP et al. Inhibition by dextran of *pseudomonas ae-*

- ruginosa adherence to epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1288-1293.
37. Howard M, Frizzel RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nature Med* 1996; 2: 467-9.
 38. Middleton PG, Geddes DM, Alton EFWF. Trimethoprim and tetracycline inhibit airway epithelial sodium absorption. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 18-23.
 39. Blank U, Glanz H, Eistert B et al. Benzamil und mukoviszidose. *HNO* 1996; 44: 172-177.
 40. Ghosal S, Taylor CS, McGaw J. Modification of nasal membrane potential difference with inhaled amiloride and loperamide in the cystic fibrosis (CF) mouse. *Thorax* 1996; 51: 1229-1232.
 41. Griese M, Birrer P, Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1983-1988.
 42. Griese M, Bufler P, Teller J, Reinhardt A. Nebulization of a bovine surfactant in cystic fibrosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1989-1994.
 43. Weatherly MR. CPX: a new "gene-assist" drug. *IACFA* 1998; 51: 3-5.
 44. Rubenstein RC, Egan ME, Zeitlin PL. In vitro pharmacologic restoration of CFTR-mediated chloride transport with sodium 4-Phenylbutyrate in cystic fibrosis epithelial cells containing delta F508-CFTR. *J Clin Invest* 1997; 100: 2457-2465.
 45. Smyth RL, Ashby D, O'Hea U et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1247-1251.
 46. Gallabert C, Montet JC, Lengrad D et al. Effects of ursodeoxycholic acid on liver function in patients with cystic fibrosis and chronic cholelithiasis. *J Pediatr* 1992; 121: 138-141.
 47. Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. *Br Med Bull* 1992; 48: 847-859.
 48. Gregory PC. Gastrointestinal pH, motility/transit and permeability in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 513-523.
 49. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R et al. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97: 103-11.
 50. Shane E, Silverberg SS, Donovan D et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101: 262-269.
 51. Abraham EH, Vos P, Kahn J, et al. Cystic fibrosis hetero- and homozygosity is associated with inhibition of breast cancer growth. *Nature Med* 1996; 2: 593-596.
 52. Canny G, Corey M, Livingstone RA, et al. Pregnancy and cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 850-853.
 53. Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, et al. Outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 170-174.
 54. Liu J, Lissens W, Sirmen SJ, et al. Birth after preimplantation diagnosis of the cystic fibrosis Δ F508 mutation by polymerase chain reaction in human embryos resulting from

- intracytoplasmic sperm injection with epididymal sperm. *JAMA* 1994; 272: 1858-1860.
55. Cuotelle C, Caplan N, Hart S, et al. Gene therapy for cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 437-439.
 56. Crystal RG, McElvaney NG, Rosenfeld MA, et al. Administration of an adenovirus containing the human CFTR CDNA to the respiratory tract of individuals with cystic fibrosis. *Nature Genet* 1994; 8(1): 42-50.
 57. Caplen NJ, Alton EW, Middleton PG et al. Liposome-mediated CFTR gene transfer to the epithelium of patients with cystic fibrosis. *Nat Med* 1995; 1(1): 39-46.



Ajans-Türk Basın ve Basım A.Ş. • 0.312 278 08 24* • [http : //www.ajansturk.com.tr](http://www.ajansturk.com.tr)

Kapak: Ajans-Türk / Yıldız ÖRÜCÜ