

Kistik Fibrozis Sadece Çocukların Değil Erişkinlerin de Hastalığıdır

Cystic Fibrosis is Not Only the Disease of the Childhood But the Adulthood as Well

Uz.Dr. Güzin CİNEL,^a
 Prof.Dr. Nural KİPER,^a
 Dr. Turan BAYHAN,^a
 Doç.Dr. Ebru YALÇIN,^a
 Prof.Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ,^a
 Prof.Dr. Uğur ÖZÇELİK^a

^aÇocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi,
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Ankara

Geliş Tarihi/Received: 16.09.2011
 Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2011

Bu makalede sunulan veriler, 5. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi (25-28 Mayıs, Ankara)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
 Uz.Dr. Güzin CİNEL
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi,
 Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 guzincinel@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kistik fibrozis (KF), çocukluk çağının hastalığı olarak bilinirdi; ancak hastalığın izlemi ile ilgili birçok gelişme sayesinde KF'li hastaların yaşam beklentisi arttı. Böylece erişkin KF'li hastaların sorunlarının üzerine daha fazla odaklanmak gereği oluştu. KF hastalığının yalnızca çocukluk dönemi hastalığı olmadığı ve multisistemik özelliği nedeniyle, başta erişkin Göğüs Hastalıkları Uzmanları olmak üzere tüm alanlardaki uzmanları ve genel pratisyenleri ilgilendiren bir hastalık olduğu gerçeğine dikkati çekmektir. İkincil amaç ise ünitemizde KF tanısı ile izlenmekte olan erişkin yaşta KF'li hastalarımızın sorunlarını belirlemek, tedavilerini gözden geçirmek, izlemlerinde ortaya çıkan komplikasyonlar için çözüm yaratmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Eylül 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında ünitemizde izlenen 17 yaş ve üzerindeki KF'li hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş; bilgileri kaydedilmiştir. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 22, tanı yaşı ortalaması 7,9'dur. Ortalama beden kitle indeksleri 20,2 olup %25'inde malnutrisyon vardır. Ortalama FEV₁ değerleri %70,8'dir. İzlemlerinde, hastalığın nazal polipozis, bronşektazi, allerjik bronkopulmoner aspergillozis gibi bulguları saptanmış; pnömotoraks, hemoptizi gibi pulmoner ve osteoporoz, KF-ilişkili diyabet ve siroz gibi diğer sistemik komplikasyonları geliştirmiştir. Hastaların önemli bir bölümü üniversite öğrencisi olup; bir kısmı da çalışma hayatına başlamıştır. İki hastamız evlenmiştir; henüz çocukları yoktur. **Sonuç:** Erişkin yaşta KF hastalığı izlemi, başta Erişkin Göğüs Hastalıkları Uzmanı olmak üzere, KBB, Endokrin, Üroloji, Kadın Doğum, Genel Dahiliye ve Göğüs Cerrahisi gibi birden çok disiplini ilgilendiren bir yaklaşımı gerektirmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkin yaşta KF'li hasta grubunun giderek arttığı dikkati çekmektedir. Yalnız çocukluk döneminde değil, erişkin çağdaki KF hastalarımızın da, nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşarak yaşam kalitelerini arttırmak hedefimiz olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis; erişkin; hayatta kalma

ABSTRACT Objective: Cystic fibrosis (CF) was known to be a disease of childhood only; but through a lot of improvements about the follow-up, the life expectancy of these patients increased. Thus focusing more on the issues of adult CF patients is required. The primary aim of the study is to call attention on the subject that CF is not only a disease of the childhood but of the adulthood also; and as it's a multisystemic disease, concerns general practitioners and a lot of specialists, primarily Adult Chest Diseases. The secondary aim is to identify the problems of our adult CF patients who have been followed up at our clinic; review their therapies; and create solutions for their complications. **Material and Methods:** We retrospectively examined the files of CF patients who were 17 years and older when they were followed up at our clinic between September 2009 and September 2010. **Results:** The mean age of the patients is 22 years, and the mean age at the diagnosis is 7.9 years. Their mean body mass index is 20.2 and 25% of them has malnutrition. Their mean FEV₁ is 70.8%. On their follow up, we determined a lot of evidence of the disease as nasal polyposis, bronchiectasis and allergic bronchopulmonary aspergillozis; and also pulmonary complications as pneumothorax and hemoptysis, and other systemic complications as osteoporosis, CF-related diabetes and cirrhosis. Most of the patients are university students, and some of them are on business life now. Two patients married but have no children yet. **Conclusion:** The appropriate follow up of adult CF patients requires a multidisciplinary approach concerning primarily Adult Chest Disease, and also Ear Nose Throat, Urology, Obstetrics and Gynecology, Internal Medicine, and Thoracic Surgery Specialists. It stands out in relief that the percentage of adult CF patients is gradually increasing in our country as in the whole world. Our goal must be to supply qualified health care to our CF patients not only on their childhood but on their adulthood as well; and increase their health quality.

Key Words: Cystic fibrosis; adult; survival

Kistik fibrozis (KF), erken başlangıçlı ve ilerleyici bir hastalık olmasının yanı sıra rölatif olarak kısa yaşam beklentisi nedeniyle çocukluk çağının hastalığı olarak bilinirdi. Ancak, altta yatan genetik bozukluğun henüz kökten tedavi edilememesine rağmen, erken tanı, geçtiğimiz iki dekada gelişen yeni tedavi yöntemleri, daha yoğun antimikrobiyal tedaviler, daha iyi beslenme, gelişmiş fizyoterapi teknikleri, KF için özelleşmiş merkezlerde izlem gibi etkenler sayesinde, KF'li hastaların yaşam beklentisi arttı. Bugün doğan hastaların ortalama yaşam sürelerinin 6. dekada ulaşacağı beklenmektedir.¹ Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Kistik Fibrozis Kurumu 2008 hasta kayıtlarına göre, KF'li hastaların ortalama yaşam beklentisi 1985'te 25 yaş iken, 2008'de 37 yaş üzerine yükseldi. Üstelik 18 yaş ve üzerindeki KF'li hastaların oranı 1990'da %30 iken, 2008'de %46'nın üzerine çıktı; bu bilgiler de erişkin KF'li hastaların sorunlarının üzerine daha fazla odaklanmak gerektiğini gösterdi.²

Yapılan bir çalışmada, toplam nüfusu 486 114 000 olan 27 Avrupa Birliği üyesi ülkede toplam 35 806 KF hastası olduğu, KF prevalansının 0,737/10 000 olduğu gösterilmiştir. Yine benzer olarak, ABD'de toplam nüfusun 293 028 000 olduğu, 23 347 KF'li hasta bulunduğu, KF prevalansının 0,797/10 000 olduğu belirtilmiştir.² Ülkemizde böyle bir prevalans çalışması yoktur. Hasta kayıtları incelendiğinde ülkemizde çeşitli üniversite/egitim hastanelerinde yaklaşık 800/1200 KF'li hasta izlenmektedir.

Erişkin çağdaki hastalarımızın konu başlığı olarak seçilmesinin birincil amacı KF hastalığının yalnızca çocukluk dönemi hastalığı olmadığı ve yakın gelecekte başta erişkin Göğüs Hastalıkları Uzmanları olmak üzere multisistemik özelliği nedeniyle tüm alanlardaki uzmanları ve genel pratisyenleri ilgilendiren bir hastalık olduğu gerçeğine dikkati çekmektir. Bu çalışmanın bir diğer amacı da, ünitemizde KF tanısı ile izlenmekte olan erişkin yaştaki KF'li hastalarımızın sorunlarını belirlemek, tedavilerini gözden geçirmek, izlemlerinde ortaya çıkan komplikasyonlar için çözüm yaratmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Bu çalışmaya, Eylül 2009 ile Eylül 2010 tarihleri arasında polikliniğimize kontrole gelen 17 yaş ve üzerindeki KF'li hastalar dâhil edilmiştir. Son 1 yıl içindeki poliklinik kayıtları incelenerek 60 KF'li hastanın kaydı bulunmuş; ancak 40'ının dosyalarına ulaşılmıştır. Bu dosyalar retrospektif olarak incelenmiş ve tanı zamanından son kontrole kadar olan bilgileri kaydedilmiştir. Tüm hastalara KF'den ilk şüphelenildiğinde klinik bulguları yanı sıra terde kantitatif klor ölçümü ile tanı konmuş ve hepsinin mutasyon incelemeleri yapılmıştır. Hastanemizde, ülkemizde sık görüldüğü bilinen 36 mutasyon taranmaktadır. Hastalar 3 ayda bir rutin kontrollerde izlenmekte, klinik ve laboratuvar bulguları yanında her kontrolde balgam kültürleri alınmakta ve dosyalarına kaydedilmektedir. Hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar incelemeleri, mutasyon analizi sonuçları, balgam kültürleri, aldıkları tedaviler ve izlemlerde ortaya çıkan komplikasyonları kaydedilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik incelemeleri için "SPSS 15.0 for Windows" paket programı kullanılmış, verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve frekansları belirlenmiştir. Aynı hastanın kontrollerinde ilk yapabildiği solunum fonksiyon testindeki (SFT) FEV₁ değeri ile son kontrolde yaptığı SFT'deki FEV₁ değeri ortalamaları "paired samples t-test" ile, FEV₂₅₋₇₅ değerleri arasındaki fark "Wilcoxon Signed Ranks Test" ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

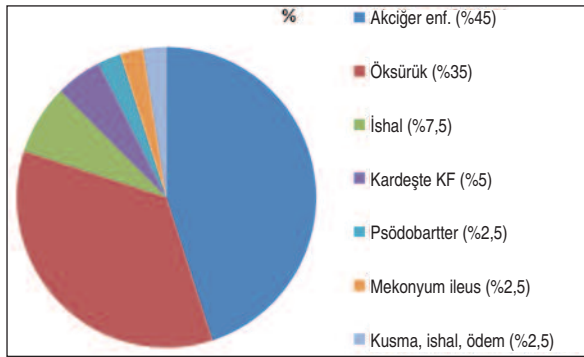
İnceleme yapılan 1 yıllık süre içinde polikliniğimize KF tanısı ile 540 hasta izlenmiştir. Altmış KF'li hasta 17 yaş ve üzerindedir. Erişkin KF'li hastaların izlenen tüm KF'li hastalara oranı %11'dir. Tüm kayıtlı dosya bilgilerine ulaşılabilen 40 KF'li hastadan 19 (%47,5)'ü erkek, 21 (%52,5)'i kadındır. Sekiz hastanın (%20) ebeveynleri akraba olup, 8 hastanın (%20) KF'li kardeşi vardır. Yaş ortalaması 22 yıl (17-35,5 yıl) olup tanı yaşı ortalama 7,9 yıl (0-28,5 yıl)'dir. Semptomların başlama yaşı ortalama 2,8 yaştır (0-22 yıl). Semptomların başladığı

ortalama yaş, ortalama tanı yaşı ile karşılaştırıldığında, tanıda ortalama 5 yıllık bir gecikme vardır. Bu hastalar KF tanısı almadan önce bronşiyolit, astım, sinüzit, allerjik rinit, tüberküloz, büyüme geriliği, anemi gibi tanılar ile bir süre izlenmişlerdir. Hastaların tanı konulduğu zamandaki semptom ve bulguları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastaların mutasyon analizi sonuçları Şekil 2'de gösterilmektedir. Saptanabilen mutasyonlar $\Delta F508$, 4374 + 1G-A, delTA, 2789 + 5G-A, N1303K, A96E, G542X, W1282X, I148T, 3849 + 10kbC-T, M152V, G85E'dir. $\Delta F508$ sadece 5 (%12,5) hastada homozigot olup, 10 (%25) hastada saptanan mutasyonların tek allelinde bulunmuştur; 23 (%57,5) hastamızda saptanmamıştır.

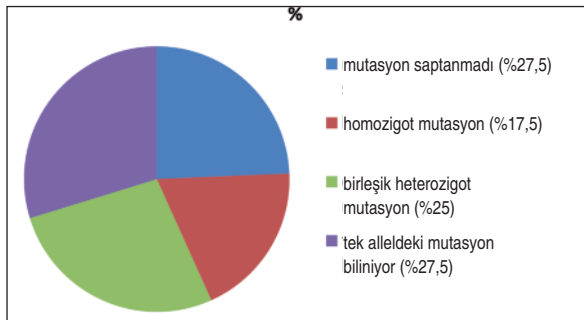
Hastaların son kontrollerinde beden kitle indeksleri (BKİ) ortalama 20,2 (14,6-29,6) olup 10 (%25) hastada malnutrisyon saptanmıştır.

Hastaların izlemlerinde ilk yaptıkları SFT'de ortalama FEV₁ %81,7 (31-122), son yaptıkları SFT'de



ŞEKİL 1: Erişkin KF'li hastaların tanı aldıkları dönemdeki semptom ve bulguları.

(Renkli hali için Bkz. <http://akcigerarsivi.turkiyeklinikleri.com/>)



ŞEKİL 2: Hastalarımızın mutasyon analizi sonuçları.

(Renkli hali için Bkz. <http://akcigerarsivi.turkiyeklinikleri.com/>)

ortalama FEV₁ %70,8 (23-120) olup, FEV₁ ortalamaları arasında %13'lük bir düşüş vardır. İlk ve son SFT'lerindeki FEV₁ ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0,008). Hastaların izlemlerinde ilk yaptıkları SFT'lerindeki ortanca FEF₂₅₋₇₅ %75,5 (14-121), son SFT'lerindeki ortalama FEF₂₅₋₇₅ %53,7 (13-130) bulunmuştur, FEF₂₅₋₇₅'teki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).

Dokuz (%22,5) hastada nazal polip tespit edilmiştir. Bu hastaların 8'i opere edilmiştir. Otuz iki hastaya toraks tomografisi çekilmiş, hastaların %67,5'inde bronşektazi, %12,5'inde atelektazi ve bronşektazi izlenmiştir. Yedi (%17,5) hasta allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tanısı ile tedavi almaktadır. Dört hastada KF'ye astım eşlik etmektedir.

İzlemlerinde 4 (%10) hastada pnömotoraks gelişmiş, 15 (%37,5) hastanın hemoptizisi olmuştur. Sekiz (%20) hastaya tüberküloz profilaksisi, 5 (%12,5) hastaya tüberküloz tedavisi verilmiştir.

Yıllık kontrollerinde yapılan kemik mineral dansitometresi ölçümleri ile 12 (%30) hastada osteopeni, 6 (%15) hastada osteoporoz saptanmıştır. Dört (%10) hasta KF ilişkili diyabet tanısı ile izlenmektedir.

Hastalar KF'nin karaciğer komplikasyonları yönünden karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografi ile yakından izlenmektedir. Yirmi yedi (%67,5) hastada herhangi bir hepatik problem yoktur. Üç (%7,5) hastada karaciğer biyopsisi ile gösterilen siroz vardır. Altı (%15) hasta hepatosteatoz nedeniyle izlenmiştir. Bir hasta sklerozan kolanjit, 1 hasta kolesistit tanıları ile izlenmiştir. Bir hastada kronik hepatit B enfeksiyonu, 1 hastada karaciğerde hemangiom vardır.

Balgam kültürü sonuçlarına göre 29 (%72,5) hastada *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu saptanmıştır. İki hastada da intermitan *S. aureus* üremeleri olmaktadır. Dokuz (%22,5) hastada hiç *S. aureus* üremesi olmamıştır. Otuz hasta (%75) ise *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonizedir. İki hastada intermitan *P. aeruginosa* üremeleri olmaktadır. Sadece 8 (%20) hastada hiç *P. aeruginosa* üremesi olmamıştır. Hastaların balgam kültürlerinde üreyen diğer mikroorganizmalar Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Hastaların balgam kültürlerinde üreyen diğer mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	Hasta sayısı (n)
<i>A. fumigatus</i>	11
<i>B. cepacia</i>	2
<i>R. picketti</i>	2
<i>Achromobacter</i> türleri	2
<i>S. maltophilia</i>	2
<i>C. breundi</i>	1
<i>A. baumannii</i>	1

Hastaların aldıkları tedaviler gözden geçirildiğinde 37 (%92,5) hasta pankreatik enzim replasmanı (Kreon®) almaktadır. Otuz beş (%87,5) hasta rhDNA'z (Pulmozyme®) uygulamaktadır. *P. aeruginosa* kolonizasyonu olan 21 (%52,5) hasta inhale tobramisın (TOBI®), 7 (%17,5) hasta inhale kolistin, 16 (%40) hasta oral azitromisin tedavileri almaktadır. Altı (%15) hasta ABPA nedeniyle prednizolon kullanmaktadır. On sekiz (%45) hasta ursodeoksikolik asit almaktadır. Dört (%10) hasta KF ilişkili diyabet nedeniyle insülin uygulamaktadır.

Son 1 yılda, akut pulmoner alevlenmeleri nedeniyle 12 hastanın (%30) 1, 7 (%17,5) hastanın 2, 4 (%10) hastanın 3, 2 (%5) hastanın 4 kez intravenöz (iv) antibiyotik tedavisi ihtiyacı olmuştur. On beş (%37,5) hastada son 1 yılda iv antibiyotik tedavisi gerektirecek solunum sıkıntısı gelişmemiştir.

Hastaların sosyokültürel düzeyleri incelendiğinde 1 hasta avukat, 3 hasta mühendis, 1 hasta fizyoterapisttir. Bir hasta tıp fakültesinde dönem 5 stajlarına devam etmektedir. İki hasta evlidir; henüz çocuk sahibi değildirler. Kendilerine ve eşlerine genetik danışma ve yardımcı üreme teknikleri hakkında bilgi verilmiştir. Bir hasta evlenip boşanmıştır. Aynı hasta hastalığı nedeniyle işten çıkarılmıştır ve şu anda sosyal güvencesi olmadığından ilaçlarının temininde güçlükler yaşamaktadır. Yedi (%17,5) hasta depresyon nedeniyle tedavi görmektedir.

Hastaların bu bulguları, 5. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

TARTIŞMA

Erken tanı, KF merkezlerinde düzenli izlem, hastaların ve ailelerinin bu merkezler ile uyumlu iletişimleri, gelişmiş tedavi yöntemleri gibi etkenler sayesinde tüm dünyada KF'li hastaların yaşam süreleri artmıştır. Bu nedenle, artık erişkin yaşta KF'li hastalarda gelişebilecek komplikasyonları öngörebilecek ve uygun müdahale edilebilecek merkezlerin varlığı gereklidir. Günümüzde KF'li hastaların yarısından daha fazlasının 16 yaş ve üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.³ İngiltere KF hasta kayıtlarına göre KF'li çocuk sayısı yıllar içinde sabit kalırken, erişkin kliniklerindeki KF'li hasta sayısı giderek artmaktadır. Bu artışın ilerideki yıllarda da süreceği öngörülmektedir.³ Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu'nun yıllık raporlarına göre 1988'de median sağkalım yaşı 26 iken, 2008'de 37,4'e ulaşmıştır. Ayrıca, 1985 ile 1989 yılları arasında doğan KF'li hastaların %88'i 19 yaşında hayatta iken, 1990-94 arasında doğanların %92'si 19 yaşındayken hayattadır. Bu bilgiler KF'li çocukların artık daha sağlıklı büyüdüklerini ve daha çok çocuğun erişkin yaşa ulaşabildiğini göstermektedir. Ayrıca KF spektrumu çok genişlemiş, daha hafif bulgularla seyreden daha hafif mutasyonlar tanımlanmıştır. Üstelik gelişmiş tanı yöntemleri sayesinde atipik KF'li hastalar günümüzde daha sık tanımlanmaktadır. Hastanemizde son 1 yılda kontrole gelen KF'li hasta sayısı 540 olup, bu hastaların 60 (%11)'i 17 yaş ve üzerindedir. Erişkin yaşa ulaşan KF'li hastalarda cinsiyet farklılığı yoktur. Erişkin yaşta hastaların 7'si 16 yaşından sonra tanı almış olup 1 hasta atipik KF bulguları göstermektedir. Diğerleri tipik KF fenotipi göstermektedirler; ancak başka tanımlarla başka merkezlerde uzun süreli izlenmiş ve KF tanılarını gecikmiştir.

ABD ve Avrupa'daki ülkelerin çoğunda KF için yenidoğan taramaları yapıldığından tanıda büyük bir gecikme genelde yaşanmamaktadır. Bu nedenle literatürde de bu konu ile ilgili fazla veri bulunamamıştır. Ancak ülkemizde KF için yenidoğan taraması yapılmamaktadır. Tanı ancak klinik bulgular ortaya çıktığında bu hastalıktan şüphelenilmesi ile konulabilmektedir. Bu çalışmadaki hastaların semptomlarının ortaya çıktığı yaş ile tanı

yaşı arasında ortalama 5 yıllık bir gecikme vardır. Bu gecikmenin ülkemizde KF ile ilgili bilgilerin artması, semptomların daha iyi tanınması ve tanıda gerekli ter testinin daha çok merkezde güvenilir şekilde yapılması ile ortadan kaldırılacağını düşünmekteyiz.

KFTR mutasyon taramaları için birçok ticari kit vardır. Çoğu testte, genelde klasik KF ile ilişkili yaklaşık 30 mutasyon taranmaktadır.⁴ Hastanemizde de Avrupa toplumlari için hazırlanmış en sık görülen 36 mutasyon içeren mutasyon tarama kitleri kullanılmaktadır. Toplumumuzda akraba evliliğinin sık olması nedeniyle genetik çeşitliliğin artması ve sık görülen bir mutasyonun bulunmaması nedeniyle mutasyon saptama oranı çok daha düşüktür. Bu çalışmadaki hastaların %42,5'inde her iki gende KF'ye neden olan mutasyon gösterilmiş, %27,5'inde tek alleldeki mutasyon belirlenebilmiştir. Geri kalan %27,5'inde taranan mutasyonların hiçbirisi saptanamamıştır. İlk tanımlanan ve en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ mutasyonunun Türk toplumundaki KF'li hastalarda görülme sıklığı %20-30 civarındadır.^{5,6} Bu çalışmadaki hastaların %12,5'inde homozigot $\Delta F508$ mutasyonu saptanmış, %25'inde ise tek allelde saptanmıştır.

KF'li bireylerin etkin tedavisi için beslenme ve büyümenin optimizasyonu gereklidir. Erişkinler için beslenme ve büyümenin izlenmesi ve tedavi önerileri 2004 KF Erişkin İzlemi Konsensus Raporu'nda belirtilmiştir.⁷ Pankreatik yetmezlik nedeniyle oluşan yağ emilim bozukluğunun tedavisi için pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) desteklenmekte ve PERT dozu için konsensusta tanımlanan öneriler bulunmaktadır.^{8,9} Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu ilişkili disiplinlerden uzmanların bulunduğu "Clinical Practice Guidelines Growth and Nutrition Subcommittee" adında bir alt komite kurarak pankreatik yetmezliği olan çocuk ve erişkin KF'li hastalarda enerji alımı ve PERT ile ilgili bir takım önerilerde bulunmuşlardır. Bu komite, inceledikleri prospektif ve retrospektif kohort çalışmalar ve randomize klinik çalışmalar ile yüksek enerji alımının kilo alımında artış ile sonuçlandığını göstermiştir; ancak boy uzaması ile ilgili bir kanıt bulunamamıştır.^{10,11} Ayrıca toplum kaynaklı çalışmalardan elde edi-

len kanıtlara göre yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık persentillerinin normal değerlerinin erişkin ve çocuklarda daha iyi pulmoner fonksiyonlar ve yaşam beklentisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{10,12-15} Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu'nun KF'li çocuklar için hedefi BKİ'leri kendi yaş grupları için 50 persentil civarında tutmaktır. Erişkin KF'li hastalarda ise hedef BKİ erkekler için 23, kadınlar için 22'dir. Ayrıca 2008 hasta kayıtlarında, BKİ arttıkça FEV₁ ile belirlenen pulmoner fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir. Yine aynı kayıtlara göre, 1990 hasta kayıtları ile karşılaştırıldığında hastaların BKİ persentilleri median değerlerinde belirgin artış vardır. Yirmi bir yaş üzerindeki KF'li hastalarının BKİ median değeri 21,4'tür. Bizim hastalarımızın ise son kontrollerindeki BKİ ortalaması 20,2'dir; 10 (%25) hastamızda malnutrisyon saptanmıştır.

Yine Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu'nun hasta kayıtlarına göre 1990'dan beri KF'li hastaların akciğer sağlığında majör iyileşmeler olmuştur. FEV₁ 6 yaş civarında ölçüldüğünde %100'e yakınken zamanla düşmeye başlar. 2008 hasta kayıtlarında ortalama FEV₁ değeri 76,1'dir. KF'li hastalarda akciğer hastalığının ağırlığı FEV₁ ile izlenir. Ağır akciğer hastalığında FEV₁ %40'ın altına düşer. KF alanındaki çalışmaların çoğu, yeni tedavi yöntemleri ile FEV₁'deki düşüşü yavaşlatmayı ya da durdurmayı, FEV₁'i olabildiğince iyileştirmeyi ve böylece KF'li hastaların akciğerlerini olabildiğince sağlıklı tutmayı amaçlar. Çünkü, KF'de hastalığın progresyonunu ve yaşam süresi ve kalitesini belirleyen organ öncelikle akciğerlerdir. İrlanda'da yapılan bir çalışmada erişkin hastalarda mortaliteyle ilişkili faktörler incelenmiş ve düşük FEV₁ ve VKİ ile *P. aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia* ile enfeksiyon sıklığında artışın ölümle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Bizim hastalarımızın ortalama FEV₁ değeri ilk yaptıkları SFT'de %81,7 iken son SFT'lerinde %70,8'e düşmüştür. Poliklinik kontrollerindeki gözlemlerimize dayanarak, bu düşüşte, etkin göğüs fizyoterapi tekniklerini yeterince düzenli uygulamalarının etkin olduğunu düşünmekteyiz. Akut alevlenmelerin önlenmesi, hava yolu temizlenmesi, uygun ventilasyon ve torakal ekspansiyonun sağlanması ve fiziksel aktivite düze-

ynin artırılması, KF'li hastalarda fizyoterapi ve rehabilitasyonun temel amaçlarını oluşturmaktadır. Bu amaçla, çok sayıda fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamasına hastanın ve ailesinin uzun süre katılımı gerekmektedir.¹⁷ Altı (%10) hastamızın SFT'lerinde FEV₁ değerleri %40'ın altındadır; bu hastalara ve ailelerine akciğer transplantasyonu hakkında bilgi verilmiştir. ABD'ye gönderilen bir hastamızda başarılı bir transplantasyon gerçekleştirilmesine karşın ülkemizde henüz KF'li hiçbir hastamıza akciğer transplantasyonu yapılmamıştır.

KF'li erişkinlerin izleminde, hastalığın progresyonunu ya da tedaviye cevabı belirlemek için standart düz akciğer grafisi yeterlidir.^{18,19} Klinik durumu stabil olan hastalarda posterior/anterior ve yan akciğer grafilerinin her 2-4 yılda çekilmesi önerilmektedir. Ayrıca akut pulmoner alevlenmelerde, pnömotoraks, lobar ateletazi veya hemoptizi ile uyumlu semptomları olduğunda da görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Toraks tomografisi bazı özel klinik durumlarda gerekli olabilir; ama rutin olarak çekilmesi önerilmez.⁷ Bu çalışmadaki hastaların %80'ine hayatlarının herhangi bir döneminde toraks tomografisi çekilmiş, %80'inde bronşektazi saptanmıştır.

KF'de sık görülen mikroorganizmalar ile tekrarlayan enfeksiyonlar ve kolonizasyon ve bunların neden olduğu inflamasyon akciğerlerdeki destrüksiyonun ana sebebidir. Bu nedenle en az yılda bir kez, ideali yılda dört kez balgam kültürü ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılması önerilmektedir. Üreyen mikroorganizmaların tedavisi ve kolonizasyonun önlenmesi için KF'li hastalar çok sık antibiyotik tedavisi almak zorunda kalabilirler. Küçük yaşta KF'li hastalarda *Haemophilus influenzae* ve *S. aureus* üremeleri daha sık görülürken *P. aeruginosa*'nın görülme sıklığı yaşla birlikte artar. *B. cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Achromobacter xylosoxidans* gibi çoklu-dirençli gram negatif organizmalar erişkin KF'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülebilmektedir.²⁰ Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 hasta kayıtlarına göre KF'li hastalarının %52,5'inde *P. aeruginosa*, %50,9'unda *S. aureus*, %12,5'ünde *S. maltophilia*, %2,8'inde *B. cepacia kompleksi* üremeleri olmuştur. Bizim hastalarda ise %72,5 *S. aureus* kolonizasyonu,

%75 *P. aeruginosa* kolonizasyonu saptanmıştır. Ayrıca hastaların balgam kültürlerinin %5'inde *B. cepacia*, %5'inde *Rolstonia picketti*, %5'inde *Achromobacter* türleri, %5'inde *S. maltophilia* gibi üremeler olmuştur. Kolonizasyon oranının bu kadar fazla olmasının bir nedeni poliklinik kontrollerinde segregasyon uygulama şansımızın olmamasıdır.

KF'li hastalar, sık sık pulmoner semptomlarda artış, güçsüzlük, kilo kaybı ve fizik muayene bulgularında değişikliklerle karakterize akut pulmoner alevlenmeler yaşarlar.²¹ Pulmoner alevlenmeler sağlık harcamalarında artışla birlikte hayat kalitesini düşürür ve mortaliteyi artırır.²²⁻²⁴ KF'li çocuk ve erişkin hastalarda, iv antibiyotikler ile tedavi gerektiren yıllık pulmoner alevlenme sayısı ne kadar fazla ise pulmoner fonksiyonlardaki düşüş o kadar büyüktür.²⁵ Bu nedenle, hastaları akut pulmoner alevlenmelerden korumanın yanı sıra, alevlenmelerdeki semptomları tanımak ve erken müdahalede bulunmak, uygun tedavi vermek hastaların pulmoner fonksiyonlarının uzun dönem korunmasında çok önemlidir. Bizim hastaların son 1 yıllık izlemlerinde, akut pulmoner alevlenmeleri nedeniyle %30'unun 1 kez, %17,5'inin 2 kez, %10'unun 3 kez, %5'inin 4 kez iv antibiyotik tedavisi ihtiyacı olmuştur.

KF'li hastalarda üst hava yollarını ilgilendiren komplikasyonlardan biri nazal poliplerdir.²⁶ Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 hasta kayıtlarına göre operasyon gerektiren nazal polip sıklığı tüm KF'li hastalarda %3,6'dır. Bizim hastaların da 9'unda nazal polip saptanmış, bunların 8'i opere edilmiştir. Yani erişkin KF'li hastaların %20'si nazal polip operasyonu geçirmiştir.

Genel olarak KF'li erişkinlerin çocuklardan daha ağır akciğer hastalığı vardır; bu da pnömotoraks ve masif hemoptizi gibi komplikasyonlar için daha fazla risk altında olduklarını gösterir. Spontan pnömotoraks KF'de rölatif olarak sık görülen bir komplikasyondur; yıllık ortalama insidansı %0,64'tür, ya da yıl başına 167 hastada 1 görülür.²⁸ Bizim de 40 erişkin KF'li hastamızın 4 (%10)'ünde pnömotoraks gelişmiştir. Pnömotoraks, daha büyük olan ya da daha ağır hastalığı olan olgularda daha sık görülür. Pnömotoraks için median yaş 21'dir ve

%72,4'ü 18 yaşından büyük hastalarda gelişir.²⁸ Pnömotoraks için asıl risk faktörü ağır obstrüksiyondur; %75'i FEV₁'i %40'ın altında olan hastalarda gelişir.²⁷ *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Aspergillus*'la enfeksiyon, ABPA, dornaz alfa ve tobramisin gibi inhale tedavilerin kullanımı belirlenen diğer risk faktörleridir.²⁸ Bizim hastaların da ortalama FEV₁'leri %37,2 (%27-54) olup 3'ünde *P. aeruginosa*, 1'inde *S. aureus* kolonizasyonu vardır. Bu komplikasyonun morbidite ve mortalitesi yüksektir. Pnömotoraksa atfedilen mortalitenin %6,3-14,3 olduğu tahmin edilmektedir.²⁷ Bu hastaların daha erken akciğer transplantasyonu kararından fayda görecekları düşünülmektedir.²⁹

Hemoptizi, KF'li hastalarda sık görülen bir diğer komplikasyondur; tipik olarak kanama sınırlıdır. KF'li hastaların neredeyse tamamının hayatlarının bir döneminde hemoptizileri olur. Hemoptizi kanla karışık balgamdan hayatı tehdit eden masif kanamaya kadar değişen aralıkta görülebilir. Masif hemoptizinin ortalama yıllık insidansı %0,87, ya da yıl başına 100 hastada 1'dir. Daha çok büyük hastalarda ve hastalığı ileri dönemde olanlarda görülür. Masif hemoptizi için median yaş 23'tür, hastaların %75'i 18 yaşından büyüktür.³⁰ Bizim hastalarımızın da 15 (%37,5)'inde hayatlarının bir döneminde hemoptizileri olmuştur; ancak hiçbirisi masif hemoptizi şeklinde değildir. Pnömotoraks gibi hemoptizinin de yüksek morbidite ve mortalitesi vardır. Masif hemoptiziye atfedilen mortalite oranı %5,8-16,1 olarak tahmin edilmektedir; bu hastaların da erken transplantasyondan fayda görecekları düşünülmektedir.³⁰

Düşük kemik mineral densitesi postpubertal adolesan ve erişkin KF'li hastalarda sık görülür. Yapılan çalışmalarda KF'li erişkinlerin %20-34'ünde standart z skorunun -2'nin altında olduğu gösterilmiştir. Erişkin KF'li hastalarda osteopeni prevalansı ise %85'tir.³¹⁻³³ Bu kemik mineralizasyon bozukluğunun prevalansı, akciğer hastalığının ve malnutrisyonun ağırlığı ile artmaktadır. Daha genç ve daha sağlıklı bireylerde normal kemik mineral dansitesi görülebilirken, hastalar yaşlandıkça D vitamini malabsorpsiyonu, beslenme bozuklukları, fiziksel inaktivite, glukokortikoid tedavisi, gecikmiş pubertal matürasyon, kronik hastalıkla ilişkili

intermitan hipogonadizm ve sistemik inflamasyon gibi nedenler dolayısıyla kemik hastalığının gelişimi kaçınılmaz olur.³⁴ Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 hasta kayıtlarına göre tüm KF'li hastaların %11,1'inde KF-ilişkili kemik hastalığı vardır. Bizim hastalarda da yıllık kemik mineral dansite ölçümleri ile %15'inde osteoporoz, %30'unda osteopeni saptanmıştır.

Glukoz intoleransı ve KF-ilişkili diyabet, KF'nin yaşla ilişkili komplikasyonlarıdır. Kistik Fibrozis Kurumu hasta kayıtlarına göre 10 yaşından küçük KF'li çocuklarda insülin tedavisi gereken diyabet insidansı aynı yaştaki KF'li olmayan çocuklarla aynıdır. Ancak adolesandan erişkin yaşa ilerledikçe KF ilişkili diyabet insidansında progresif bir artış olur.^{35,36} Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 hasta kayıtlarına göre KF'li hastaların tümünde glukoz intoleransı ve KF-ilişkili diyabet sıklığı %21,5'tur; 35 yaş üzerindeki KF'li hastalarda ise %30 civarında KF-ilişkili diyabet görülmektedir. KF-ilişkili diyabet patogenezi karmaşıktır; pankreasın destrüksiyonu ve fibrozis nedeniyle oluşur. Bu nedenle ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda daha sık görülür. KF-ilişkili diyabet, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.³⁷⁻³⁹ Birçok çalışmada KF-ilişkili diyabet tanısını izleyen 2-4 yıl içinde pulmoner fonksiyonlarda bozulma gösterilmiştir.⁴⁰ Bu nedenle adolesan ve erişkin KF'li hastaların izleminde diyabet gelişimi açısından tetikte olmak gereklidir. Bizim izlediğimiz erişkin KF'li hastalarda KF-ilişkili diyabet görülme sıklığı %10'dur.

KF'de karaciğer ve biliyer sistemin etkilenmesi progresif biliyer fibrozis ve siroza yol açabilir. KF'li çocukların %17'sinin karaciğer hastalığı olduğu tahmin edilmektedir.^{41,42} Erişkin KF'li hastalardaki prevalansı bilinmemekle birlikte 233 erişkin hastanın özetlendiği bir retrospektif çalışmada %24'ünün hepatomegali veya anormal karaciğer fonksiyon testleri olduğu gösterilmiştir.⁴² KF'li hastaların median yaşam süreleri arttığından klinik karaciğer hastalığı ve komplikasyonları daha çok karşımıza çıkacaktır. Bu nedenle her klinik değerlendirmede sistemik fizik muayene ile karaciğer ve dalak özellikle gözden geçirilmeli, yılda bir karaciğer fonksiyon testleri ve abdominal ultrasonografi ile tüm KF'li hastalar değerlendirilmelidir. Abdo-

minal ultrasonografi ile safra taşları, steatoz bulguları, safra kanallarında veya hepatik vende dilatasyon ve siroz düşündürülen karaciğerde nodülerite görülebilir. Bu testler karaciğer hakkında bize birtakım bilgiler verse de karaciğerdeki fibrozisin derecesini belirleyemez. Spesifik bir tanıya ulaşmak ve portal fibrozis veya sirozun varlığını ve derecesini belirleyebilmek için karaciğer biyopsisi gerekebilir. Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 hasta kayıtlarına göre KF'li tüm hastalarının %11'inde karaciğer hastalığı vardır. Bizim erişkin KF'li hastaların da 3'ünde (%7,5) karaciğer biyopsisi ile gösterilen siroz vardır. Altı hasta (%15) hepatosteatoz nedeniyle izlenmektedir.

SONUÇ

Görüldüğü gibi erişkin yaştaki KF hastalığı izlemi; başta Erişkin Göğüs Hastalıkları Uzmanı olmak üzere, Kulak Burun Boğaz, Endokrin, Üroloji, Kadın Doğum, Genel Dahiliye ve Göğüs Cerrahisi gibi birden çok disiplini ilgilendiren bir yaklaşımı gerektirmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de erişkin yaştaki KF'li hasta grubunun giderek arttığı dikkati çekmektedir. Yalnız çocukluk döneminde değil, erişkin çağıdaki KF hastalarının da nitelikli sağlık hizmetlerine ulaşarak, yaşam kalitelerini arttırmak hedefimiz olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Hodson ME, Simmonds NJ, Warwick WJ, Tullis E, Castellani C, Assael B, et al. An international/multicentre report on patients with cystic fibrosis (CF) over the age of 40 years. *J Cyst Fibros* 2008;7(6):537-42.
- Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008; 7(5):450-3.
- Hewer SC, Tyrrell J. Cystic fibrosis and the transition to adult health services. *Arch Dis Child* 2008;93(10):817-21.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153 (2):S4-S14.
- Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, Coşkun T, Özçelik U, Göçmen A, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered* 1995;45(3):175-7.
- Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Hum Mutat* 1997;10(2):135-54.
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004;125(1 Suppl):1S-39S.
- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):246-59.
- Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibroing colonopathy. Consensus Committee. *J Pediatr* 1995;127(5):681-4.
- Steinkamp G, Demmelair H, Rühl-Bagheri I, von der Hardt H, Koletzko B. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31(4):418-23.
- Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *J Hum Nutr Diet* 2003;16(4):225-31.
- Richardson I, Nyulasi I, Cameron K, Ball M, Wilson J. Nutritional status of an adult cystic fibrosis population. *Nutrition* 2000;16(4):255-9.
- Stark LJ, Bowen AM, Tyc VL, Evans S, Passero MA. A behavioral approach to increasing calorie consumption in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 1990;15 (3):309-26.
- Stark LJ, Knapp LG, Bowen AM, Powers SW, Jelalian E, Evans S, et al. Increasing calorie consumption in children with cystic fibrosis: replication with 2-year follow-up. *J Appl Behav Anal* 1993;26(4):435-50.
- Lloyd-Still JD, Smith AE, Wessel HU. Fat intake is low in cystic fibrosis despite unrestricted dietary practices. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989;13(3):296-8.
- Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(6):525-32.
- Arıkan H, Savcı S, İnce D. [Pulmonary rehabilitation in children]. *Türkiye Klinikleri J PM & R-Special Topics* 2010;3(3):86-92.
- Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979;63 (1):24-9.
- Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, et al. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* 1993;91(2):488-95.
- Burns JL, Emerson J, Stapp JR, Yim DL, Krzewinski J, Loudon L, et al. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):158-63.
- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996;335(3):179-88.
- Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):345-52.
- Lieu TA, Ray GT, Farmer G, Shay GF. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics* 1999;103(6):e72.
- Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121 (1):64-72.
- Sanders DB, Bittner RC, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(4):393-400.
- Pekcan S. [Respiratory tract complications in cystic fibrosis]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(14):42-8.
- Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulseley T, Clark LL. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(2):720-8.

28. Althman GA, Alsaadi MM, Ho BL, Ho SL, Dupuis A, Corey M, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest* 2002;122(3):930-4.
29. Stenbit A, Flume PA. Pulmonary complications in adult patients with cystic fibrosis. *Am J Med Sci* 2008;335(1):55-9.
30. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulseay T, Clark LL. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128(2):729-38.
31. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1888-96.
32. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998;128(3):186-93.
33. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109(5):1176-83.
34. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. *Paediatr Respir Rev* 2009;10(3):134-42.
35. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2000 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2001. p.24.
36. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;133(1):10-7.
37. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):345-52.
38. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;112(3):373-7.
39. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992;151(9):684-7.
40. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45(1):61-73.
41. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124(3):393-9.
42. Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, de Silva M, Earl JW, Martin HC, et al. Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 318(6): 340-6.