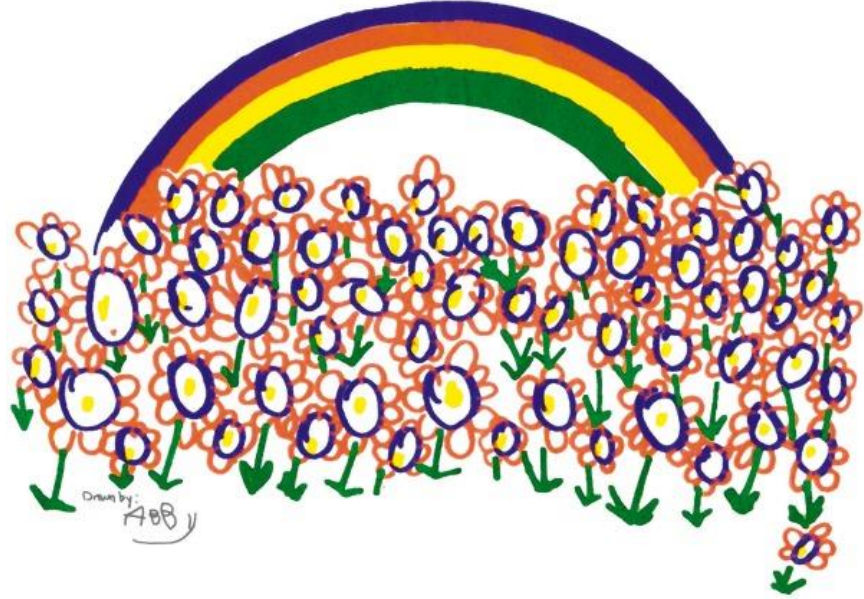


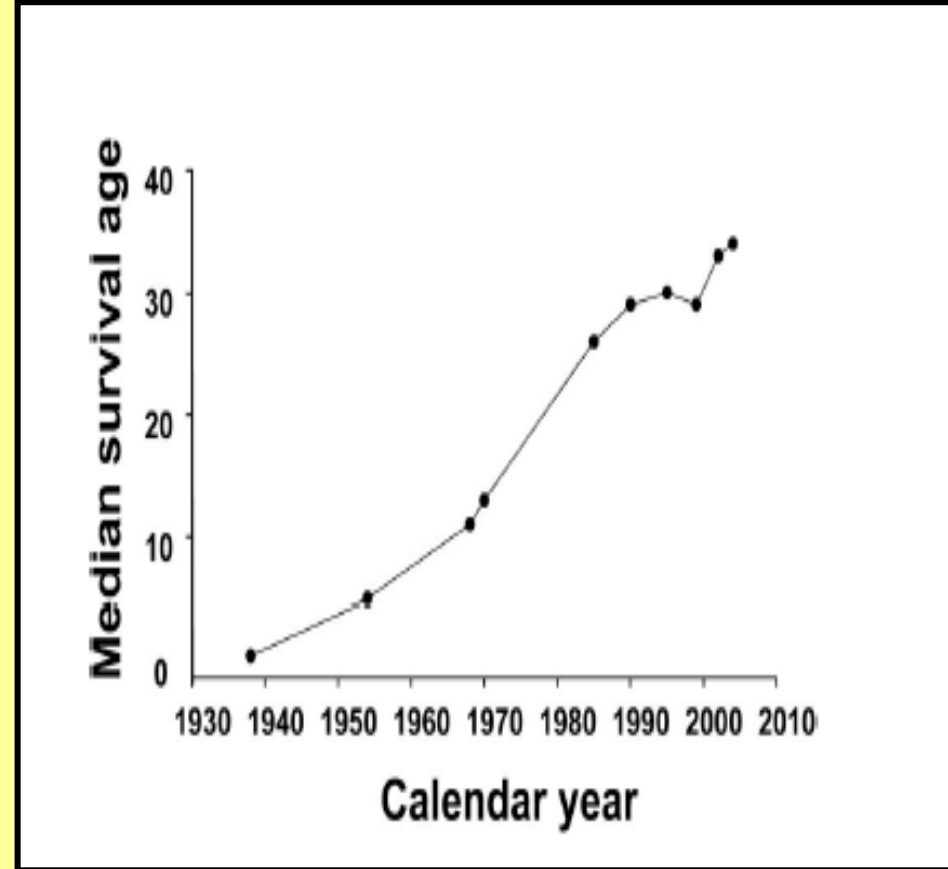
KİSTİK FİBROZİS KLİNİK BULGULAR VE TANI



Prof. Dr. Bülent Karadağ
Marmara Üni.
Çocuk Göğüs Hast. BD

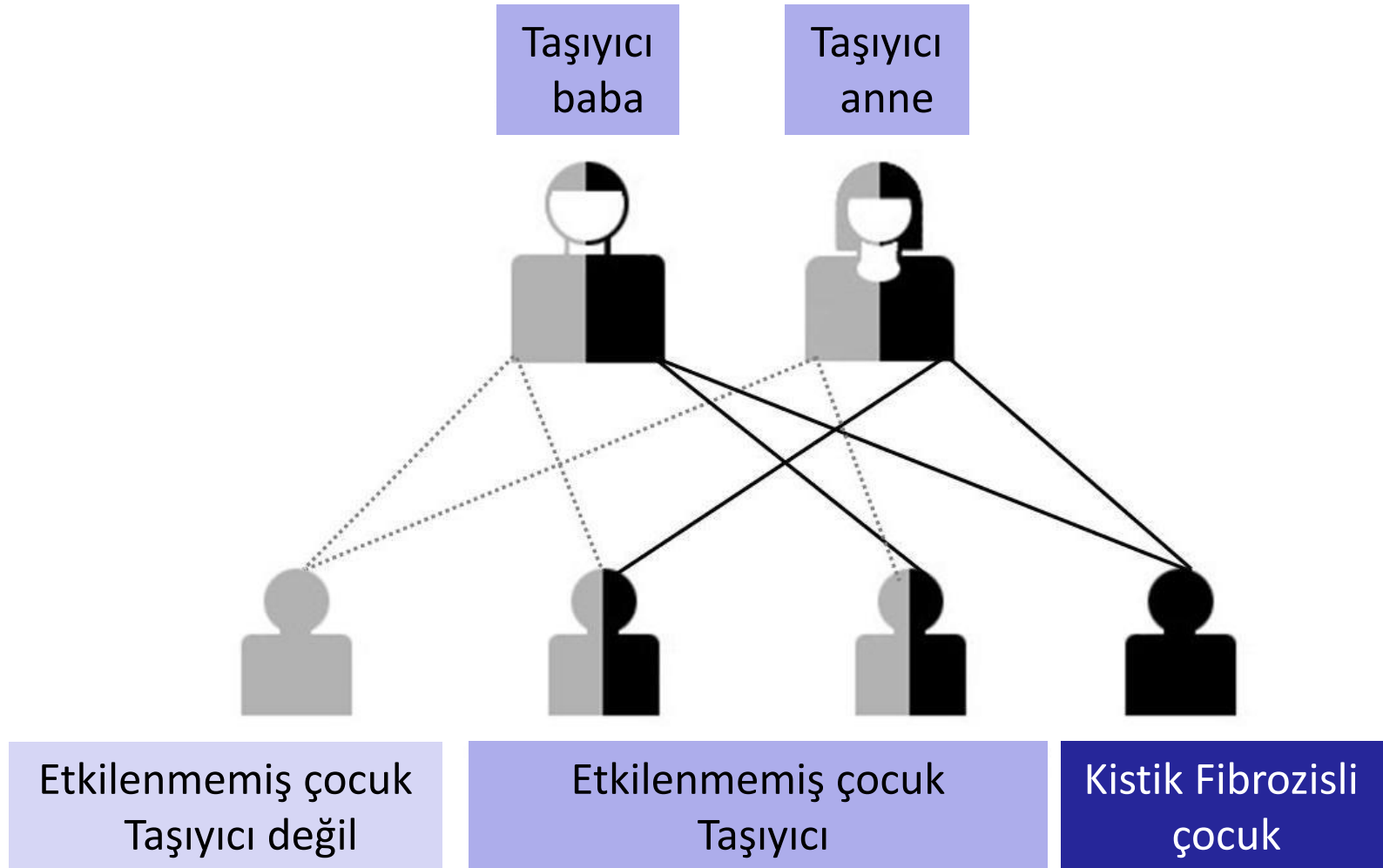
KİSTİK FİBROZİS

- Beyaz ırkın en sık rastlanan öldürücü genetik hastalığıdır
- KFTR geninin mutasyonu
- Sıklığı:
Anglosakson, 1/2500
Afrika, 1/17000
Türkiye?
- Ortalama ömür yaklaşık 40 yıl



Kistik Fibroziste Genetik Geçiş

Otozomal Resesiftir

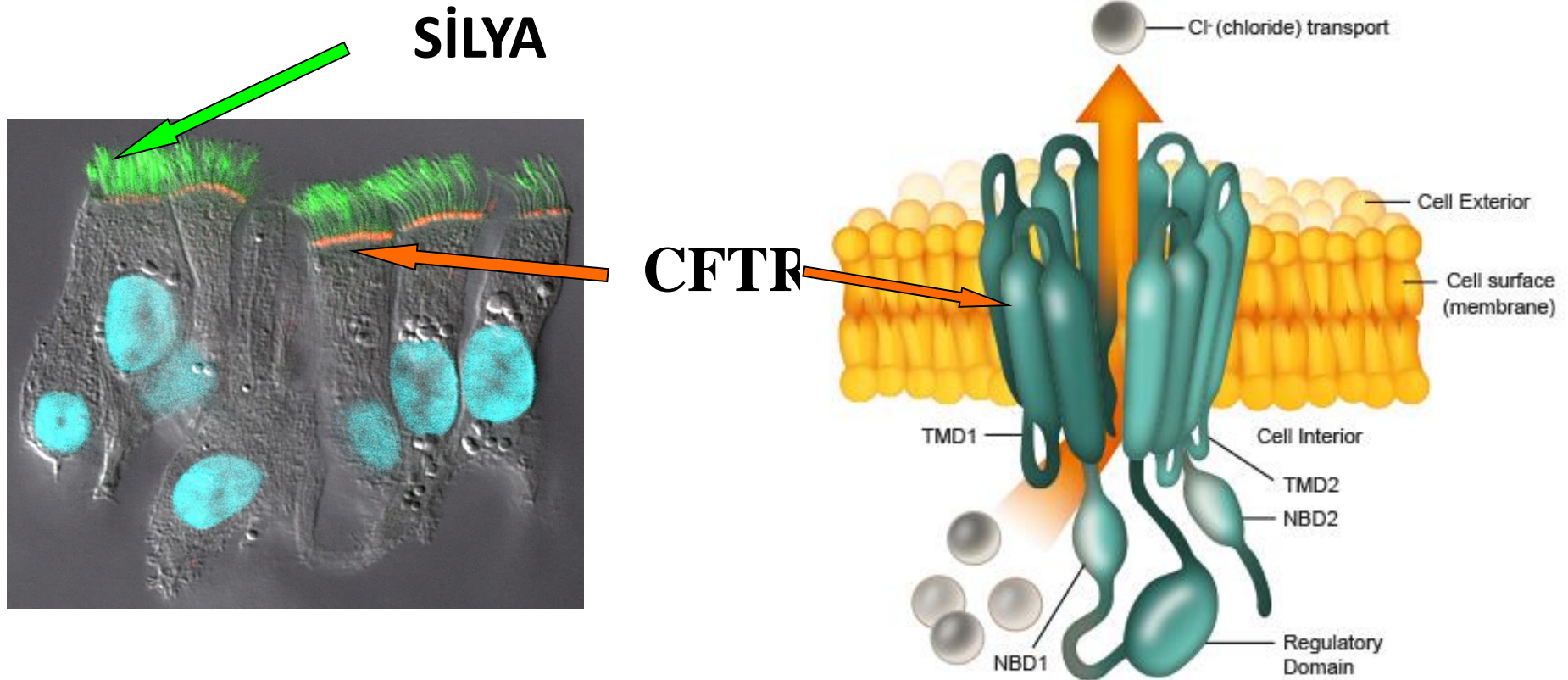


Patofizyoloji

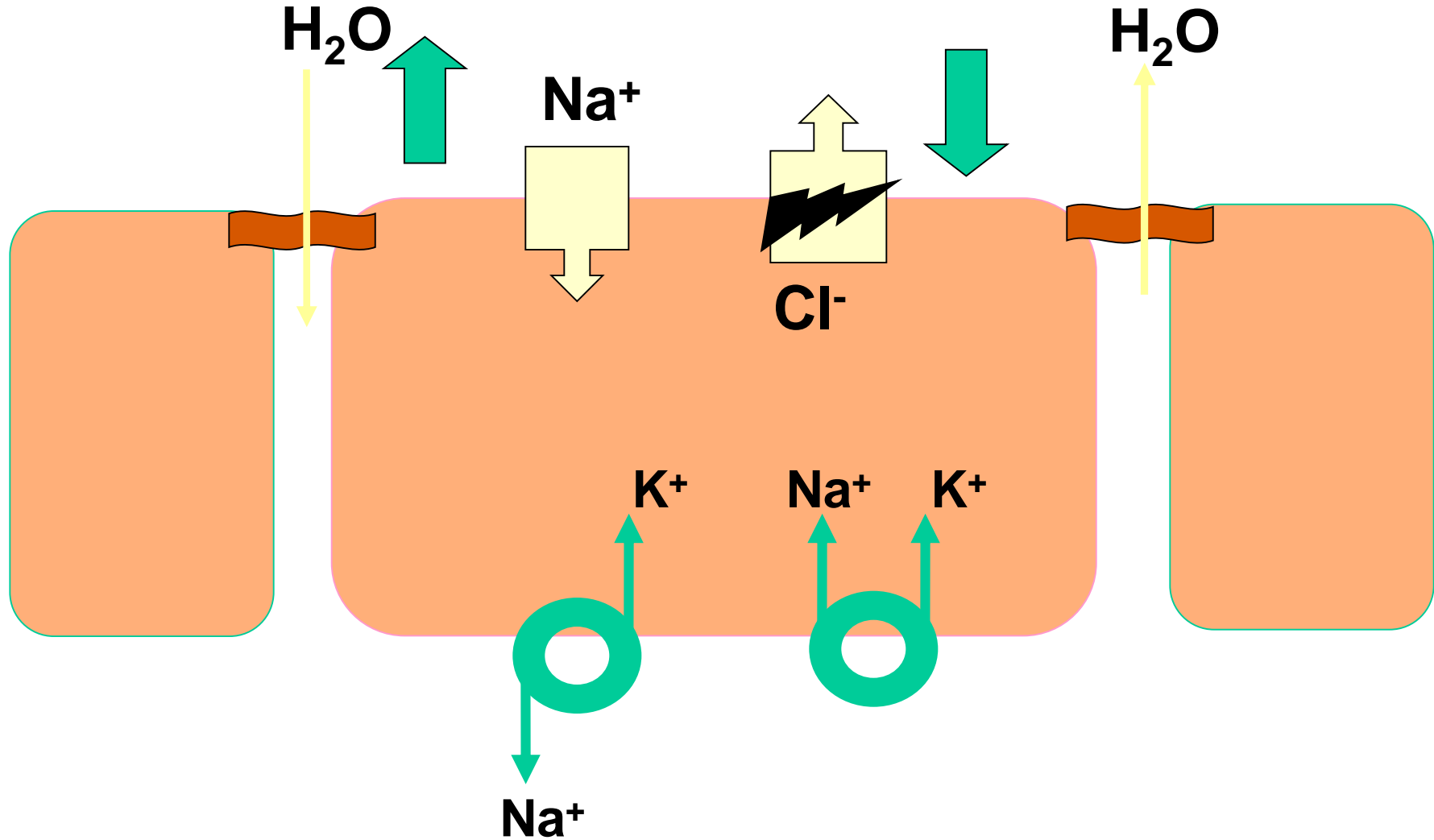
- Temel bozukluk: Klor ve sodyum iyonlarının transport bozukluğudur
- Apikal epitelin klora geçirgenliğinin azalması
 1. Ter bezleri
 2. Muköz bezler (Solunum sistemi, Gastrointestinal sistem, üreme kanalları)
 3. Pankreas

Patofizyoloji

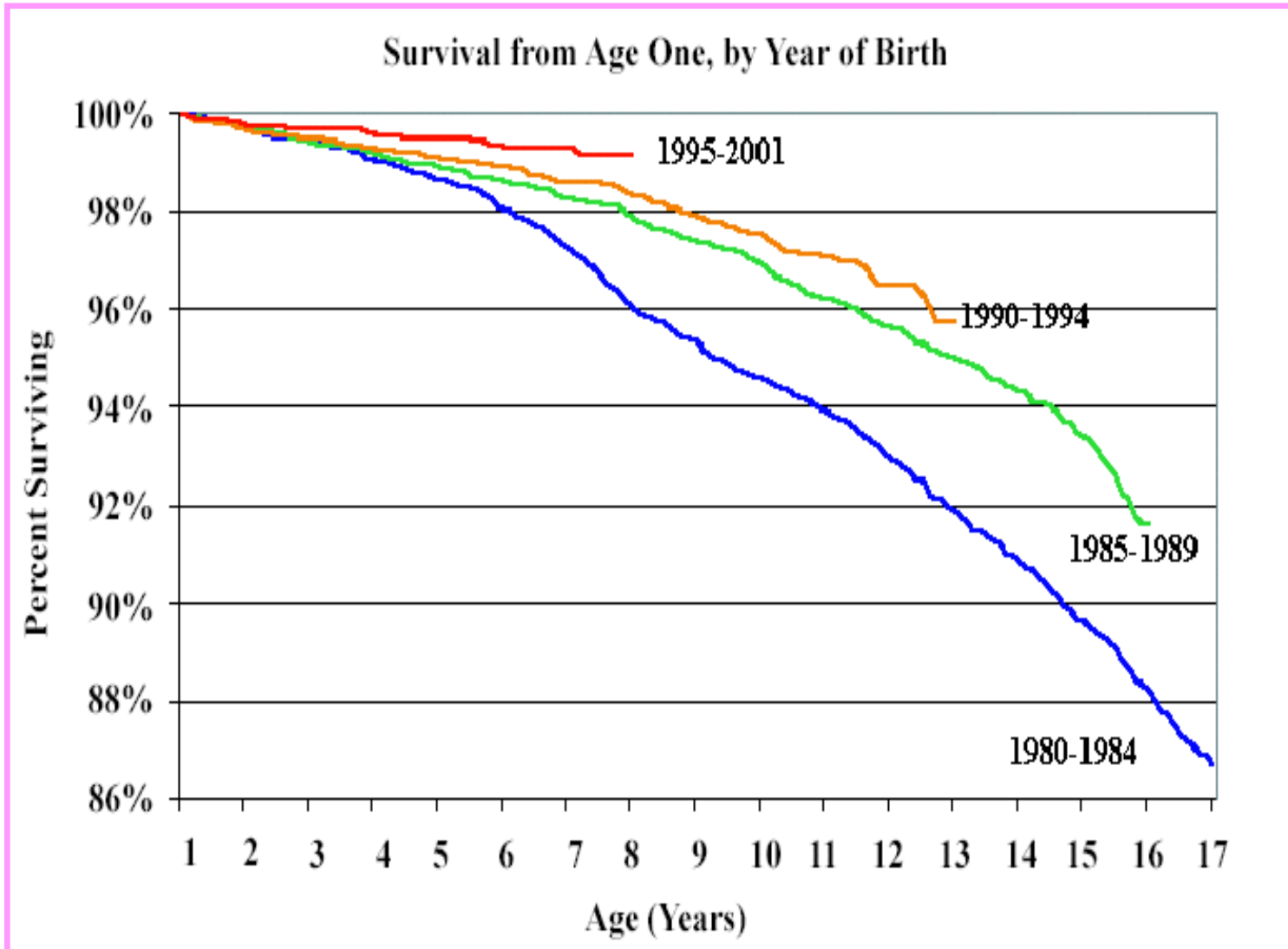
KFTR epitel hücrelerinin apikal membranında klor kanalı olarak görev yapar



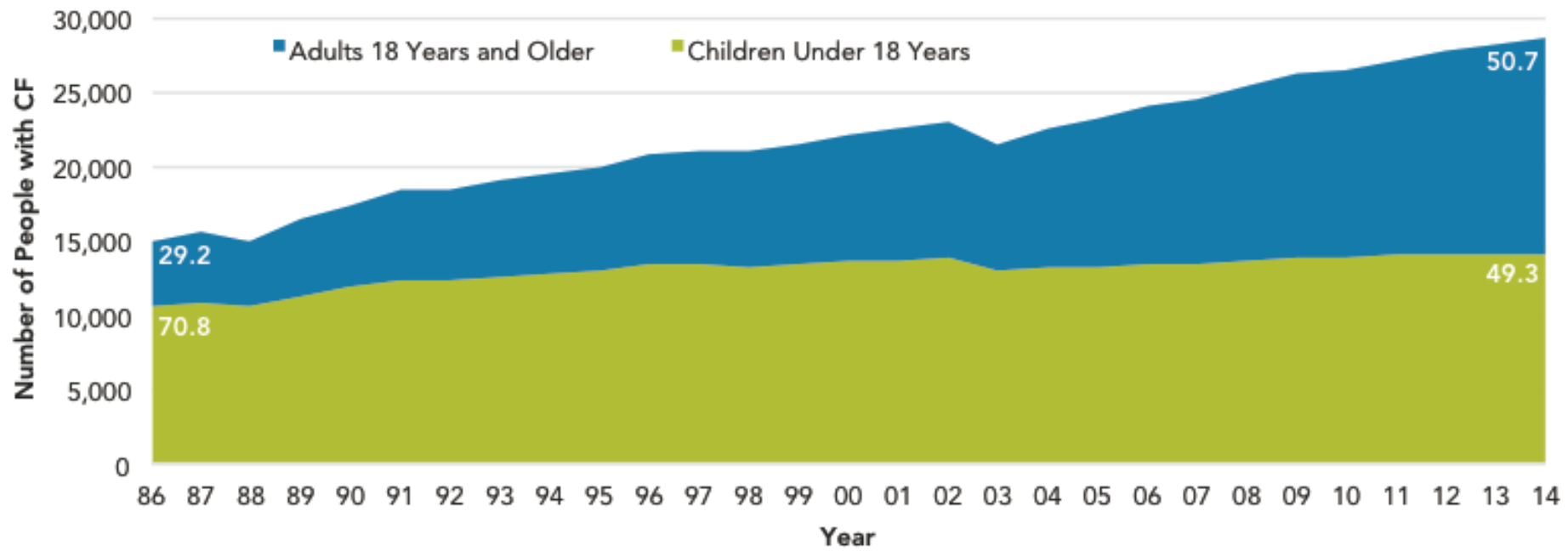
Kistik fibroziste hava yollarında sekretuar değişiklikler



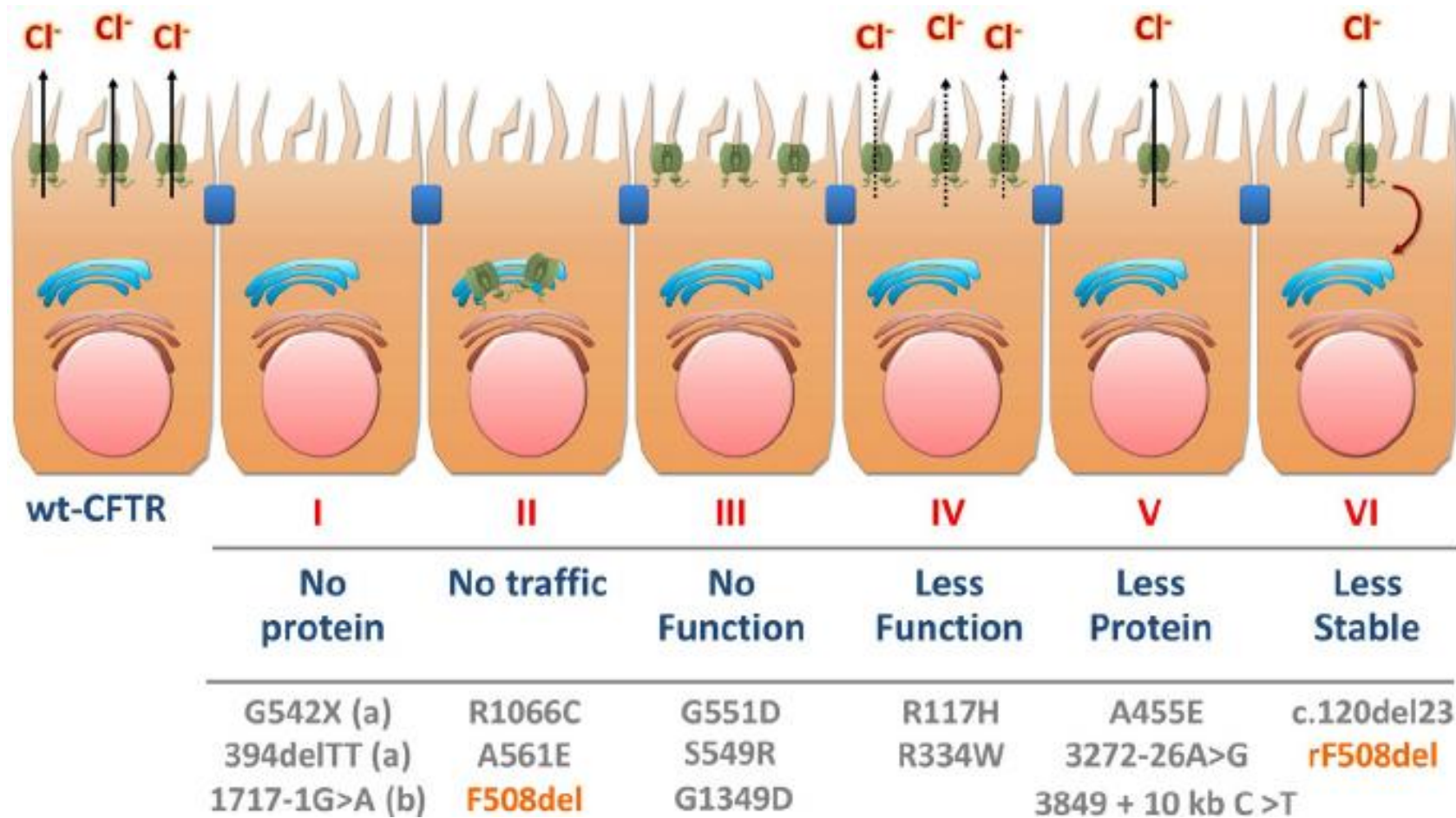
1955'de en fazla yaşam süresi 5 yıl
1969'da ortalama yaşam süresi 14 yıl
2002'de ortalama yaşam süresi 32 yıl



Number of Children and Adults with CF, 1986–2014



CFTR Mutasyon Sınıflaması



Genetik

- 7q31 yerleşimli CFTR geninde mutasyon (6 sınıf)
- Tanımlanan 2026 mutasyon var
- En sık: 508. pozisyonda fenilalanin delesyonu (%66)
 - Kuzey Avrupa'da (%70-80)
 - Güney Avrupa'da (%50-55)
 - Askenazi Yahudilerinde (%30)
- Türk CF hastalarında F508 mutasyonu %32
 - Delta F508 %18.8
 - 1677 delTA %7.3
 - G542X ve 2183AA→G mutasyonu %4.9

Kistik Fibrozis
mutasyonlarının sıklığı

Δ F508	% 66,0
G542X	% 2.4
G551D	% 1.8
W1282X	% 1.5
N1303K	% 1.2
R553X	% 0.9

<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/resource/Table1.html>

Marmara CF Genetik

201 hasta- 28'de mutasyon bulunamadı

F508DEL, n (%)	71 (%35,3)	28 (%40) homozygote
		43 (%60) heterozygote
2789+5G->A, n (%)	19 (%9,4)	7 (%37) homozygote
		12 (%63) heterozygote
N1303K, n (%)	14 (%7)	4 (%28) homozygote
		10 (%72) heterozygote
2183AA->G, n (%)	13 (%6,5)	5 (%38) homozygote
		8 (%62) heterozygote
1677delTA, n (%)	11 (%5,5)	5 (%45) homozygote
		6 (%55) heterozygote

Figure 3.5 Geographical distribution of mutation N1303K.

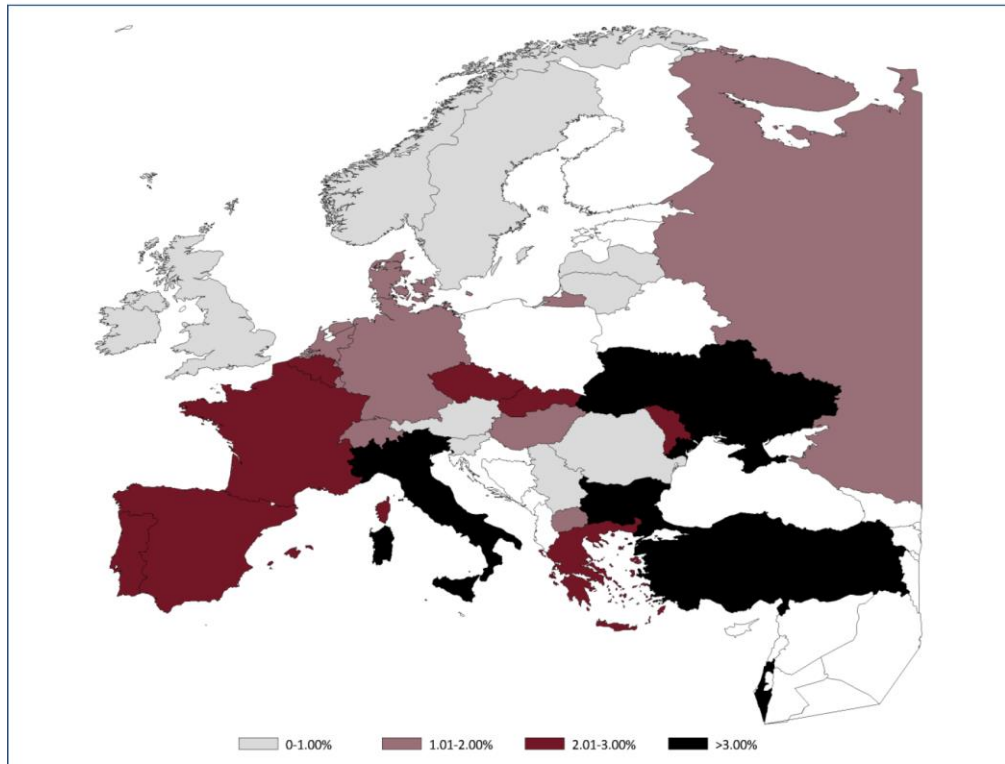
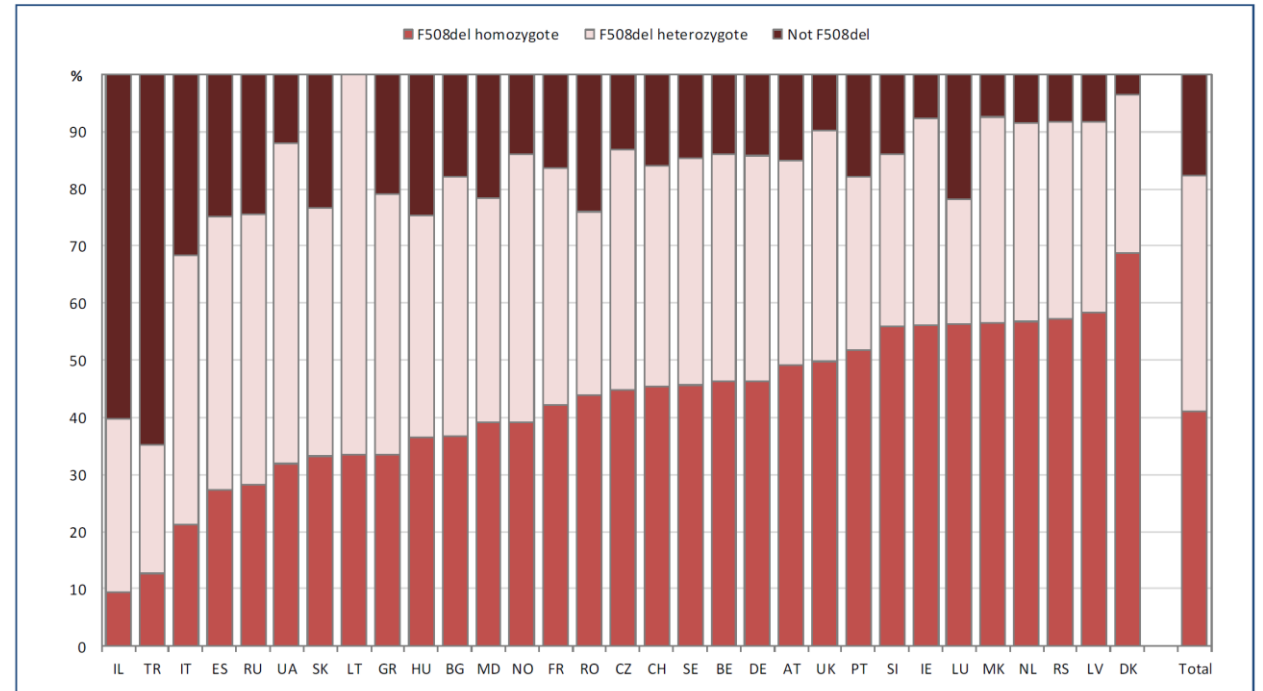
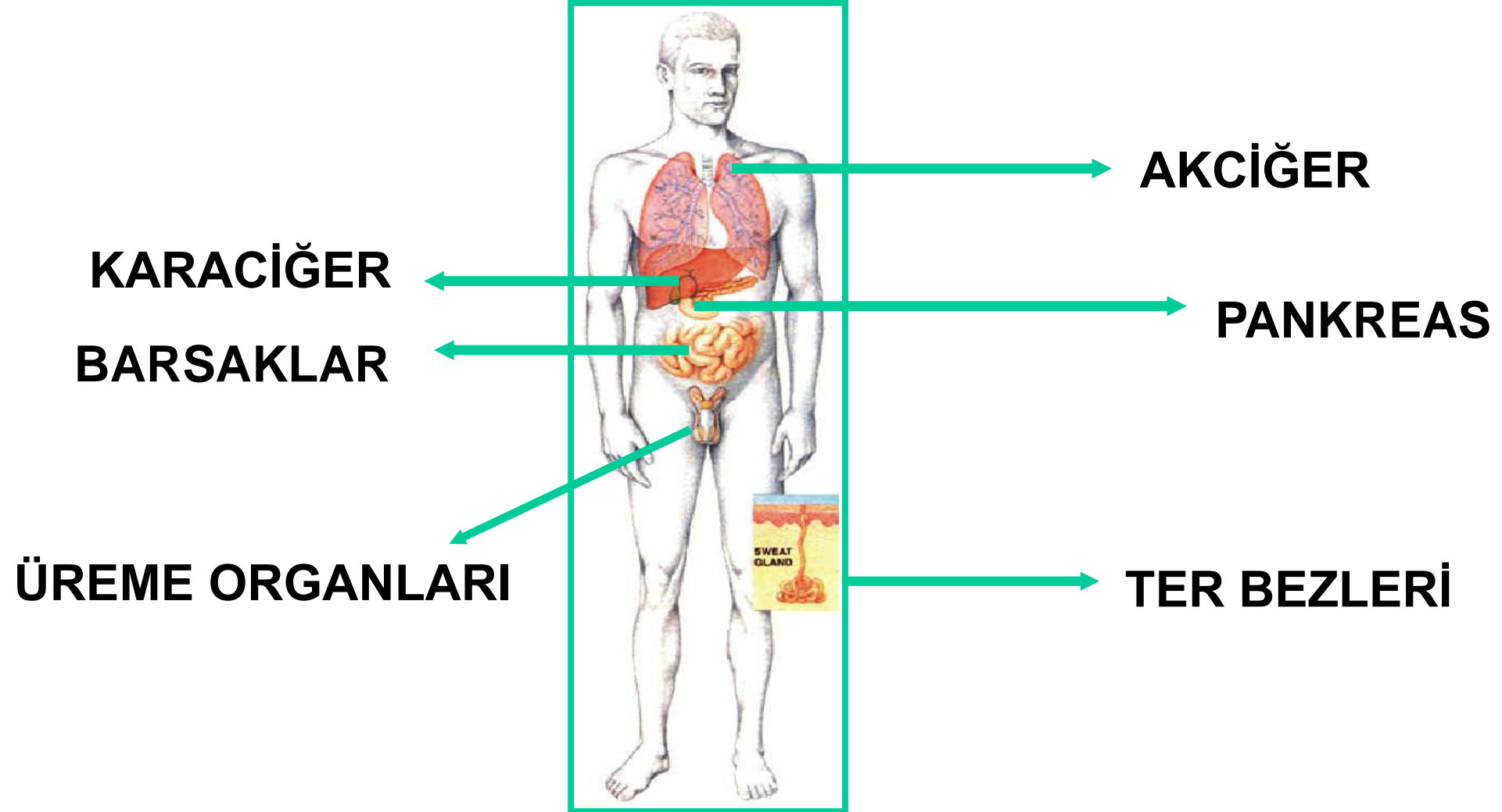


Figure 3.2 Prevalence of F508del homozygous and heterozygous patients, by country and overall. All patients seen in 2016.



Kistik Fibroziste organ tutulumları



KF Akciğer Hastalığında Patogenez

KFTR fonksiyon bozukluğu

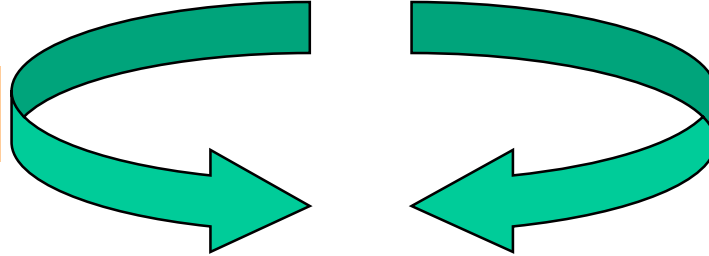


Elektrolit transport anormallikleri



HAVA YOLU SEKRESYONLARINDA DEĞİŞİKLİK

ENFLAMASYON



ENFEKSİYON

DOKU HASARI

Kistik Fibrozisde Akciğer Hastalığının Patofizyolojisi

KF Gen Mutasyonu



Tekrarlayan ASYE



Bronşiektazi

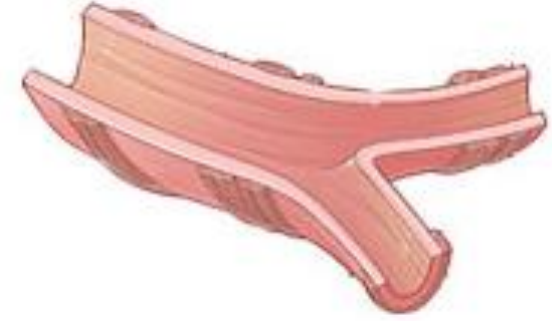
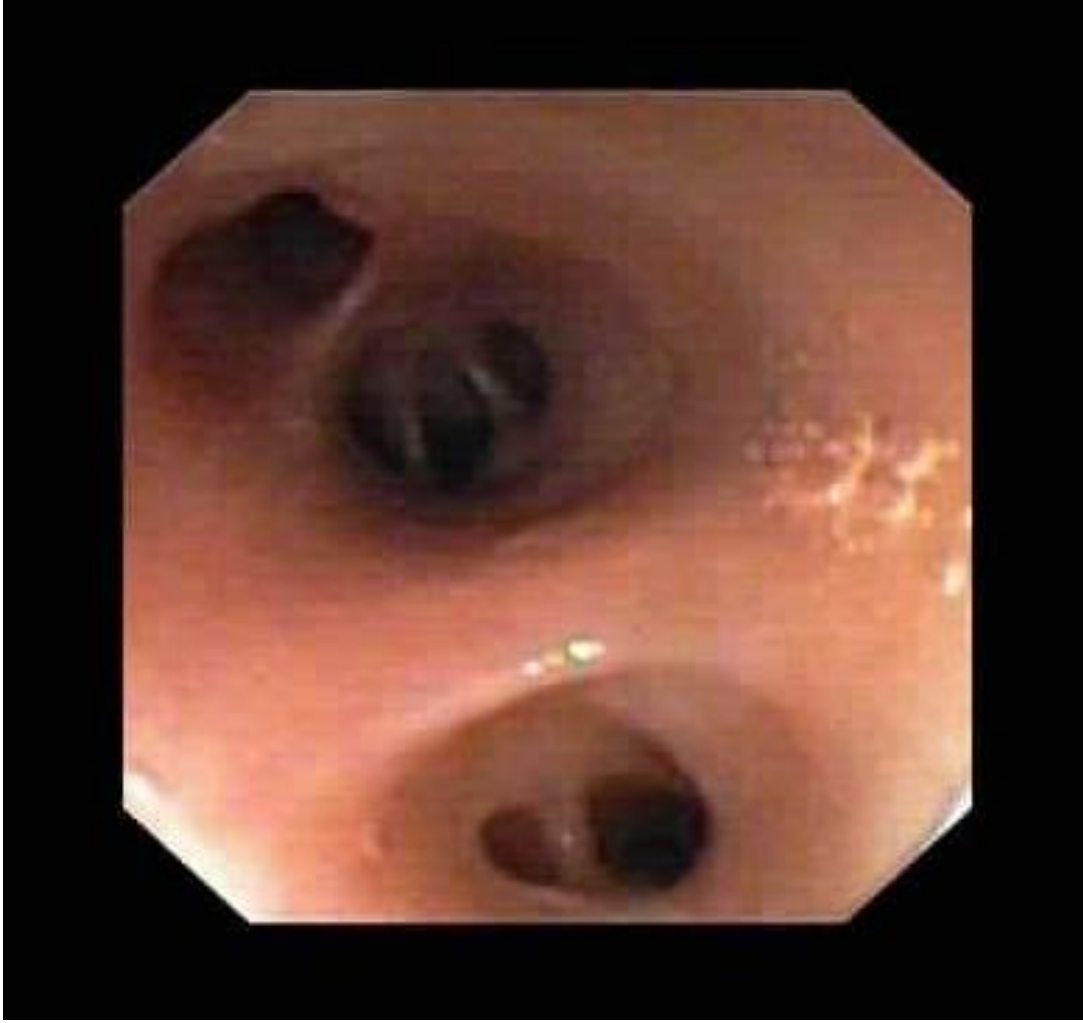


Kronik Solunum Yetmezliği

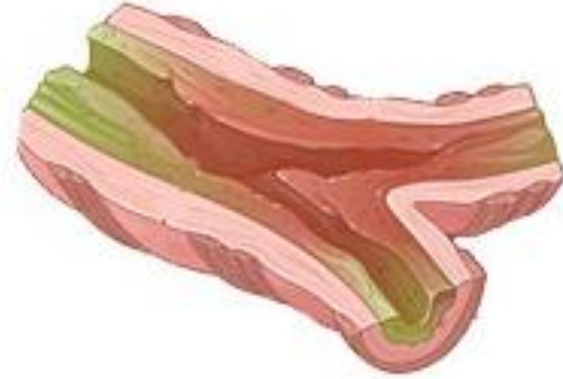
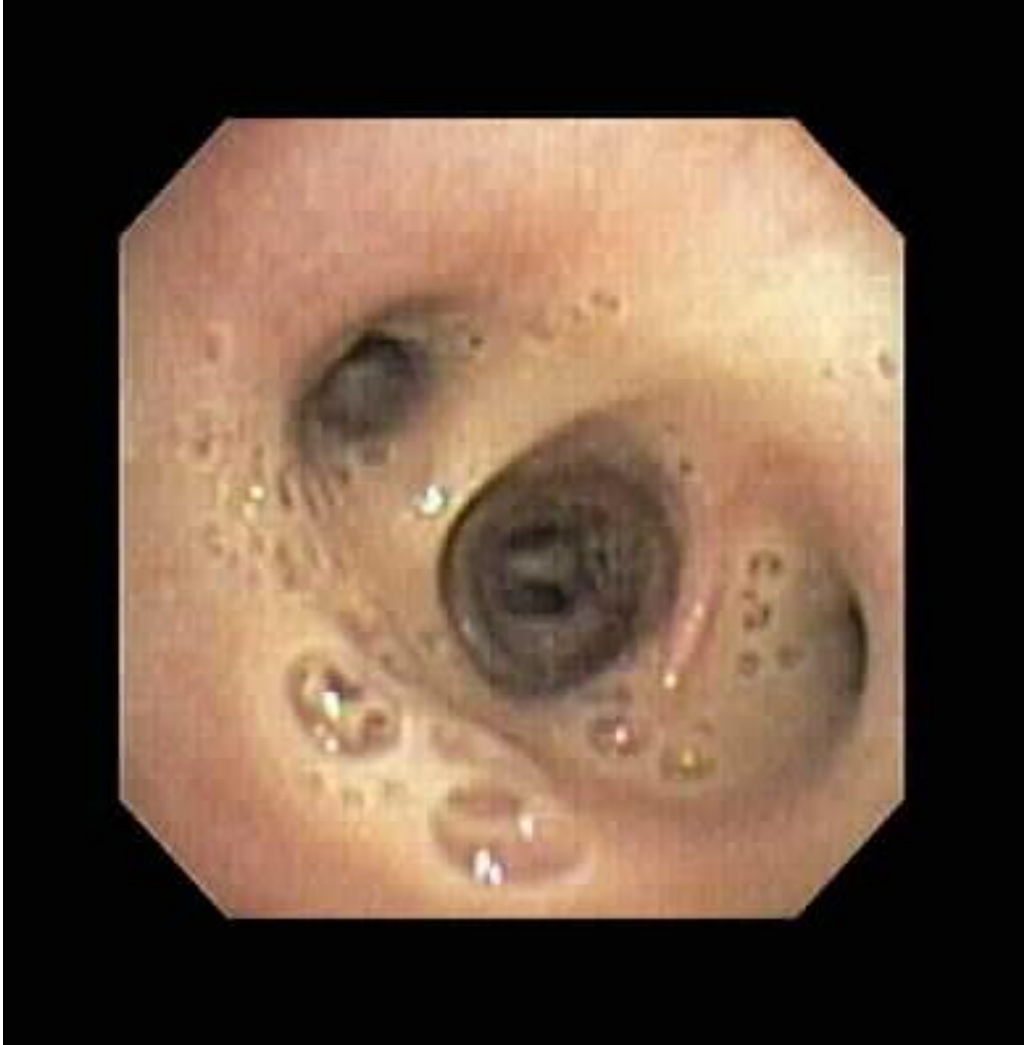


Ölüm





Sağlıklı kişide sağ alt lob

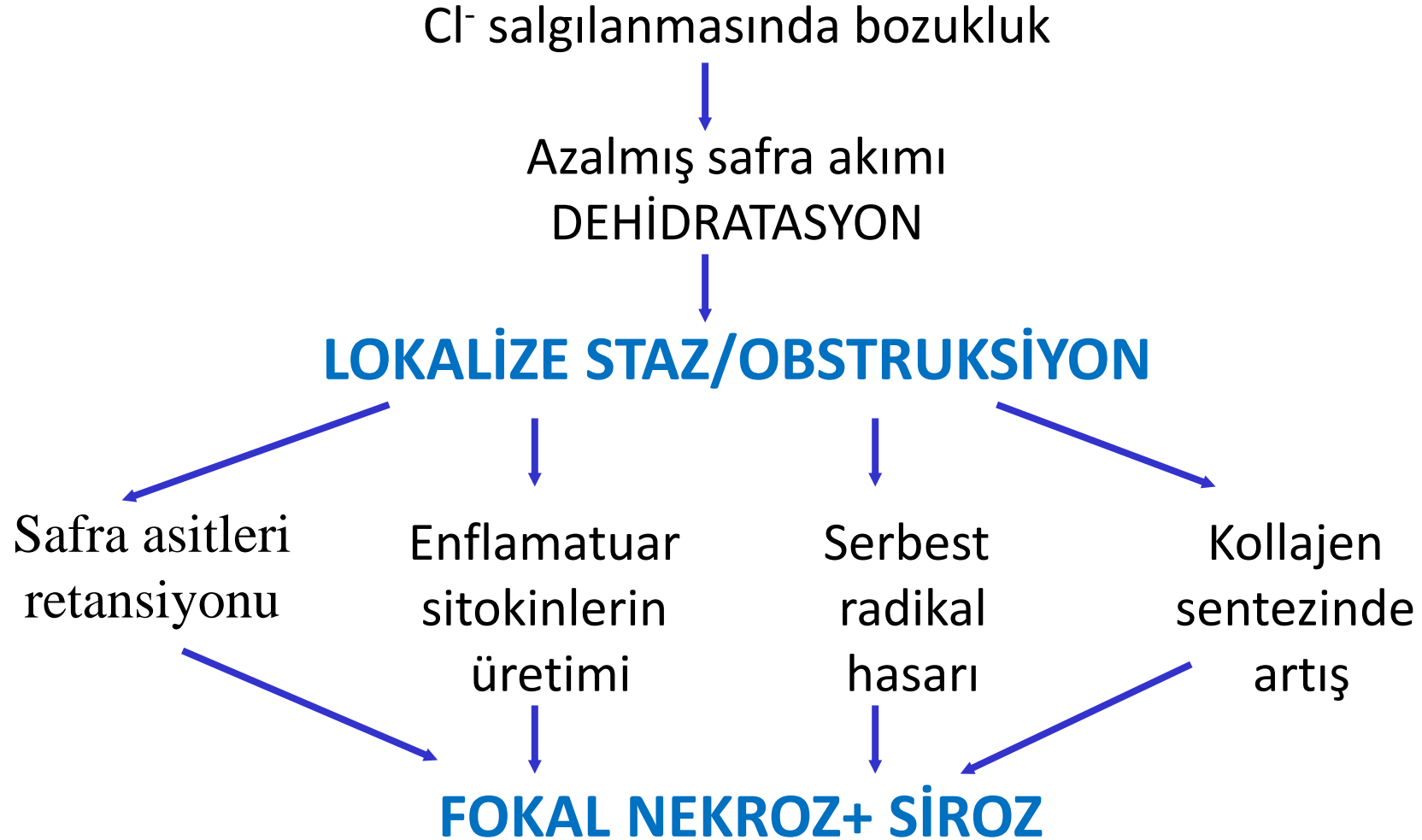


KF hastasında sağ alt lob

Kistik Fibrozis'de akciğer hastalığı zamanla ilerleyici bir seyir gösterir



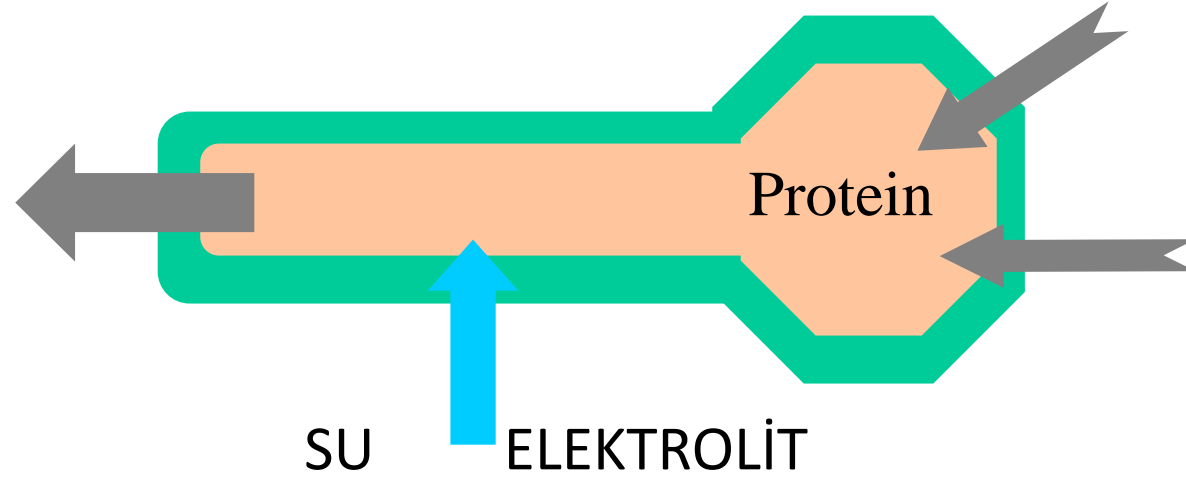
Kistik Fibroziste Karaciğer Tutulumu



Kistik Fibroziste Pankreas Tutulumu

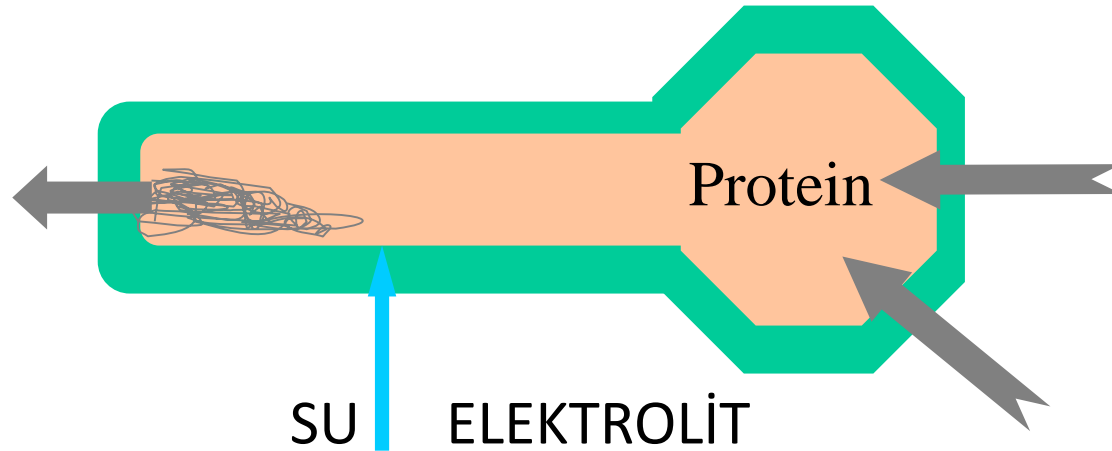
NORMAL

- Yüksek akım
- Normal protein konsantrasyonu



KİSTİK FİBROZİS

- Düşük akım
- Yüksek protein konsantrasyonu
- Protein tıkaçlar



Pankreas yetmezliği

- Pankreas enzimleri kanallarda birikir, barsağa ulaşamaz ve enzim yetersizliği oluşur
- Kronik yağlı ishal
- Malabsorbiyon
- Büyüme gelişme geriliği
- Yağda eriyen vitaminlerde eksiklik
- Pankreatik endokrin disfonksiyon (KF ilişkili diabet)



KLİNİK:

KF'te bulgular yaşa göre
değişiklik gösterir



KF'li hastalarda **yenidoğan** döneminde rastlanan semptomlar

MEKONYUM İLEUSU

- %10-15
- Progresif abdominal distansiyon
- Safralı kusma
- Mekonyum gecikmesi

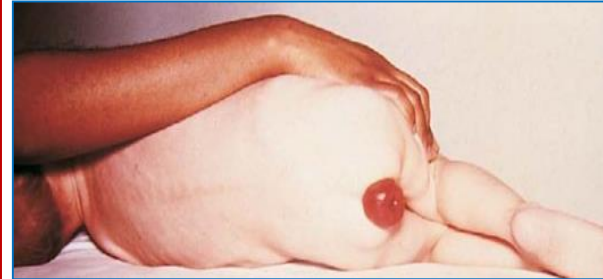


UZAMIŞ YENİDOĞAN SARILIĞI

- Ekstrahepatik safra yollarındaki koyu safra nedeni ile infantlarda uzamış yenidoğan sarılığı ortaya çıkabilir
- Eşlik eden hepatomegali olabilir
- Vakaların bir çoğu mekonyum ileusu ile birlikte dir

KF'li hastalarda **süt çocukluğu** döneminde rastlanan semptomlar

- Kronik ya da tekrarlayan öksürük,wheezing
- Takipne, retraksiyonlar
- Akciğerlerde fazla havalanma bulguları
- Büyüme -gelişme geriliği, kilo alamama
- Anormal gaita (Yağlı, kokulu,bolmiktarda)
- Rektal prolapsus
- Terin tuzlu olması
- Sıcak havalarda sıvı ve tuz kaybı bulguları



KF'li hastalarda **çocukluk** döneminde rastlanan semptomlar

- Kronik öksürük
- Balgam çıkarılması
- Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları
- Bronşiektazi
- P.Aureginosa'nın balgamda izole edilmesi
- Çomak parmak
- Nazal polip
- Kronik ya da tekrarlayan sinuzit
- Büyüme gelişme geriliği
- Kronik İshal



KF'li hastalarda **adolesan ve erişkin** dönemde rastlanan semptomlar

- İnfertilite
- Ergenlik gecikmesi
- Diabet
- KC ve pankreas yetmezlikleri
- Kronik pankreatit



Kistik Fibroziste Erken Tanı

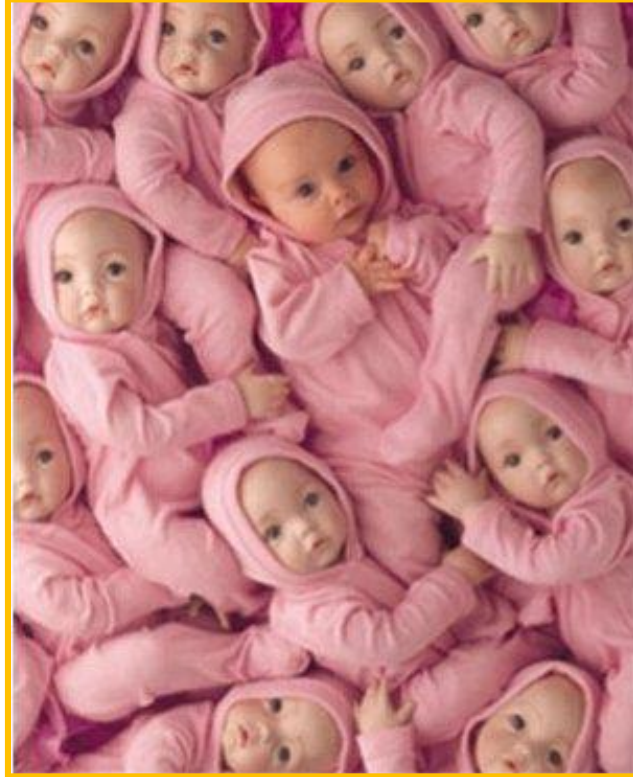
- Tuzlu ter
- Dehidratasyon bulguları-matabolik alkaloz
- Çomak parmak
- Nazal polip, kronik sinüzit
- Karaciğer yetmezliği, siroz
- Pankreas yetmezliği- diabet
- İnfertilite

KİSTİK FİBROZİS AÇISINDAN UYARICI OLMALIDIR

Kistik Fibroziste Erken Tanı

- Erken ilaç tedavisi
- Erken fizyoterapiye başlama
- Akciğer hasarlanmasında gecikme
- Beslenmenin düzenlenmesi
- Daha az alevlenme
- Daha az yatış
- Hastalığın ekonomik yükünün azaltılması

Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Programı



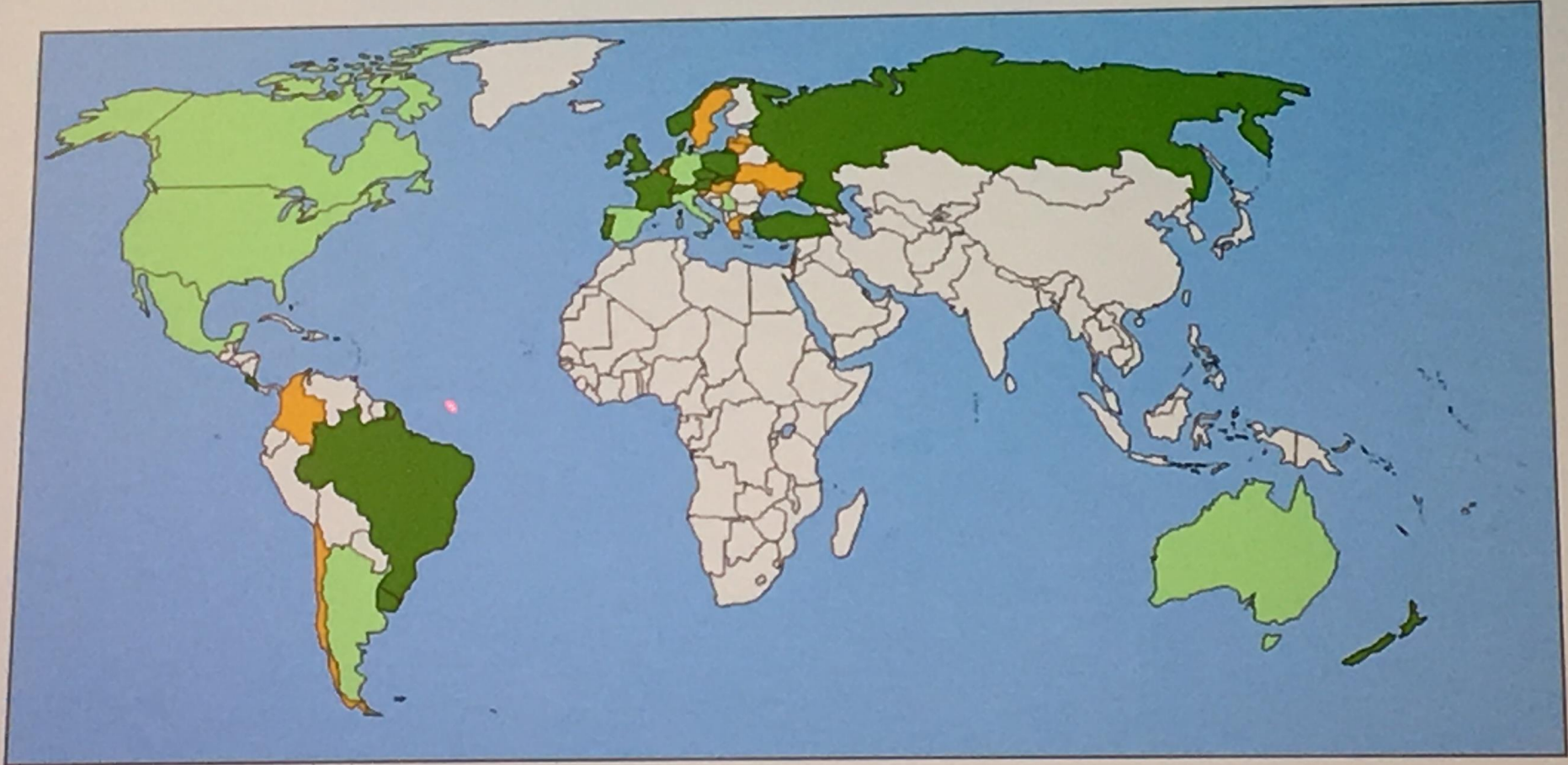
EPİDEMİYOLOJİ

- **Yenidoğan Taramaları**
- **Erken tanı**
- **Uzun dönem avantajı ?**
- **Nutrisyonel avantaj**

Gan KH, Thorax 1995;50:1301-4.

- **YD taraması öneriliyor.**
- **Fransa, İskoçya, İngiltere.**

CF NBS 2016



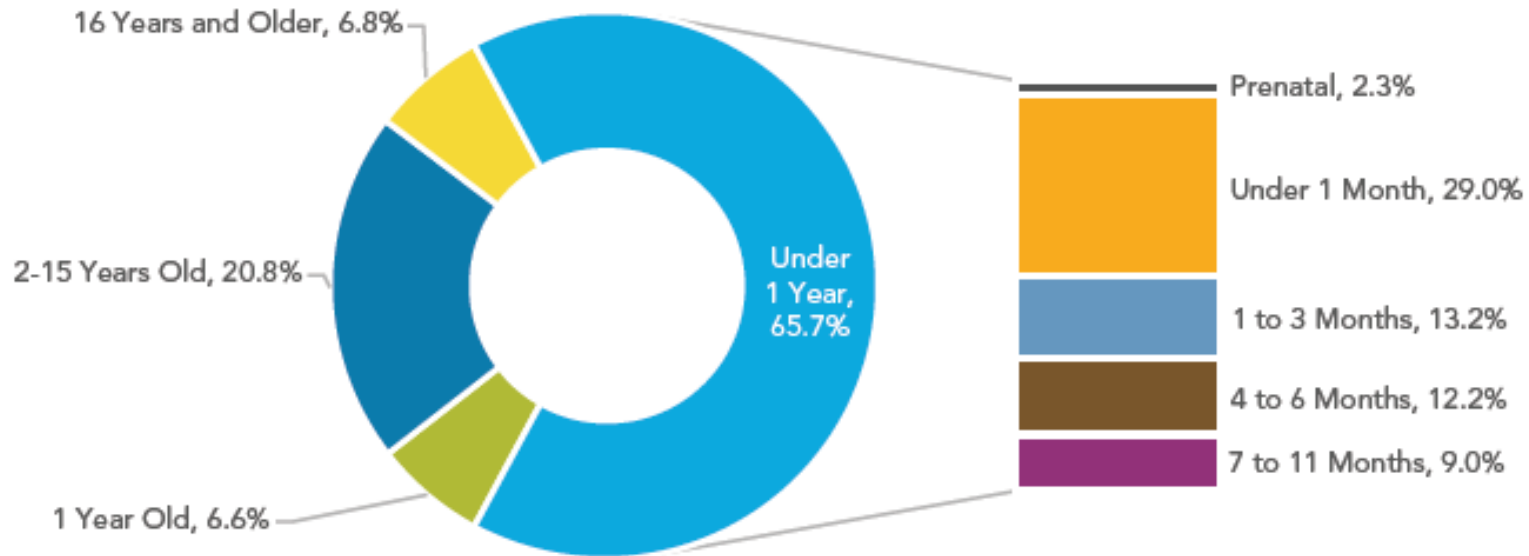
Key
National - Green
Regional - Light Green.
Under Consideration - Amber
None or unknown - White

CF NBS 2016 – Europe – No screening (White & Amber)



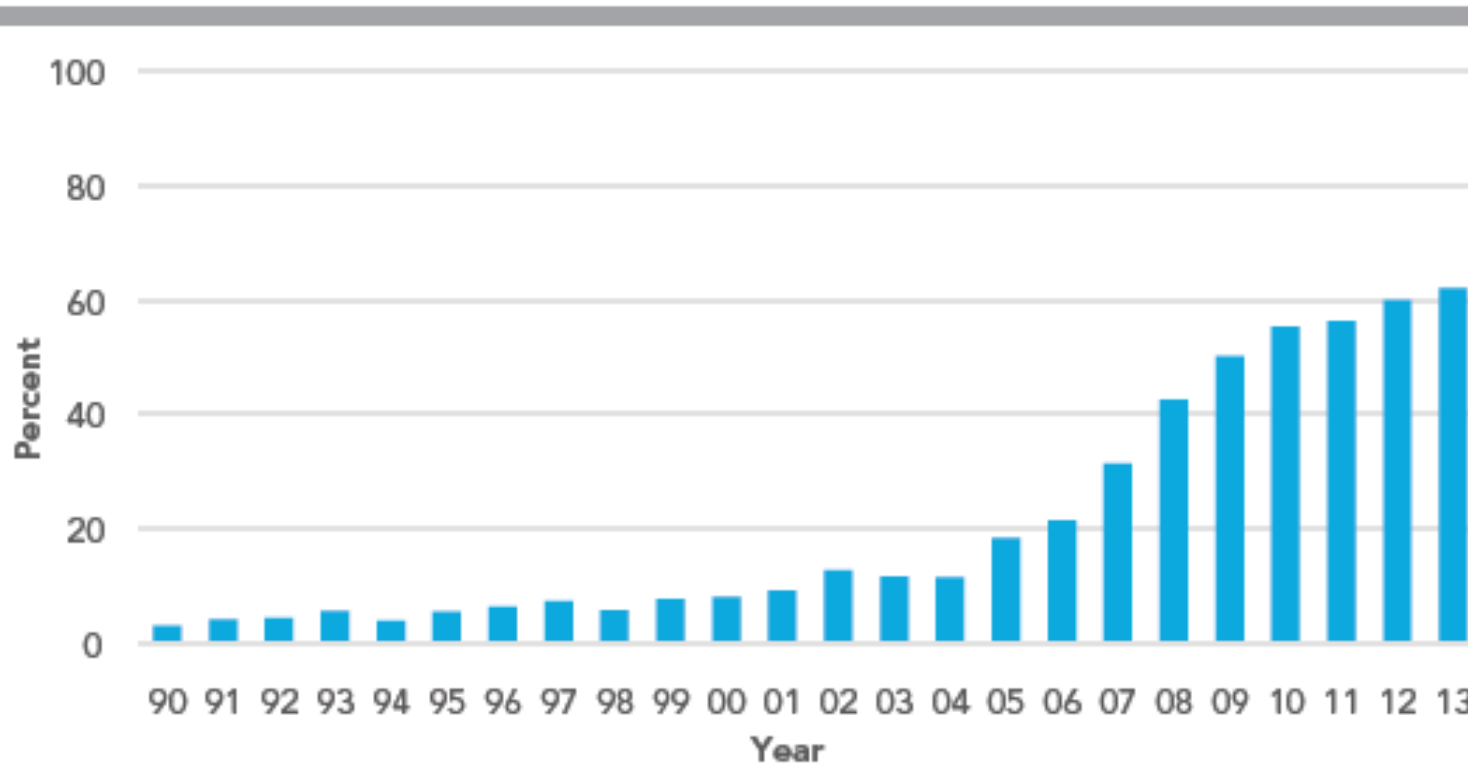
Yenidoğan Tarama Programları Erken Tanıyı Arttırmaktadır

Age at Diagnosis for all People with CF In the Registry, 2013



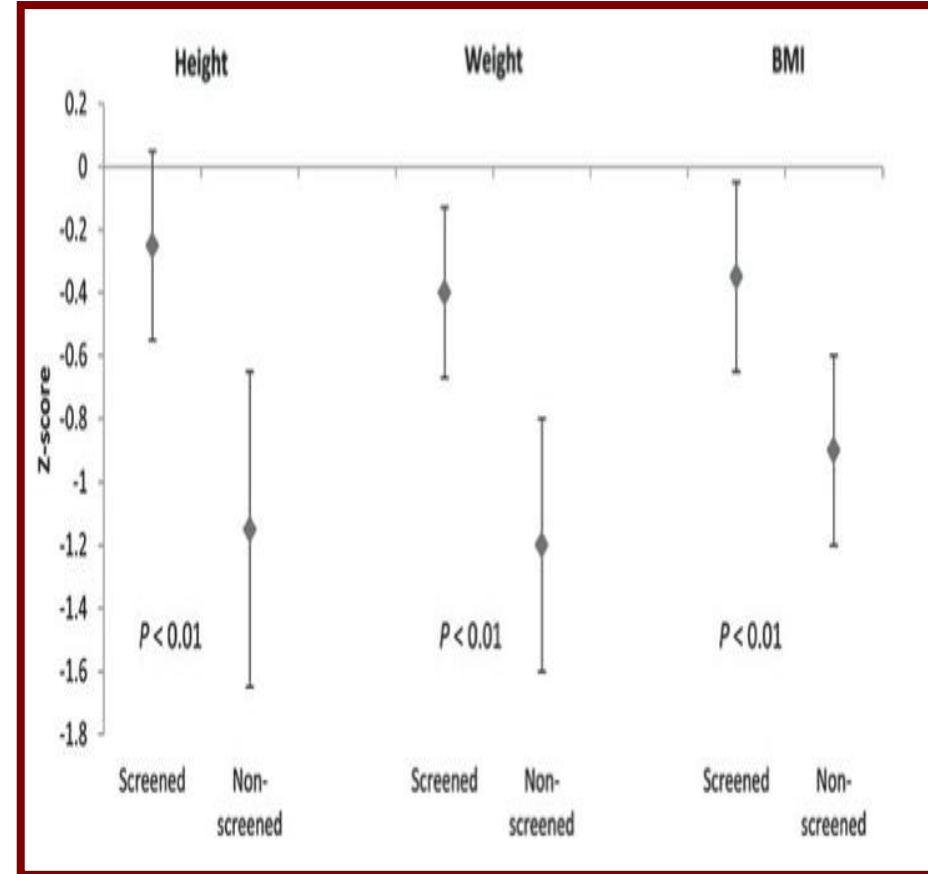
Yenidoğan Tarama Programları Erken Tanıyı Arttırmaktadır

Percent of New Diagnoses Detected by Newborn Screening, 1990-2013



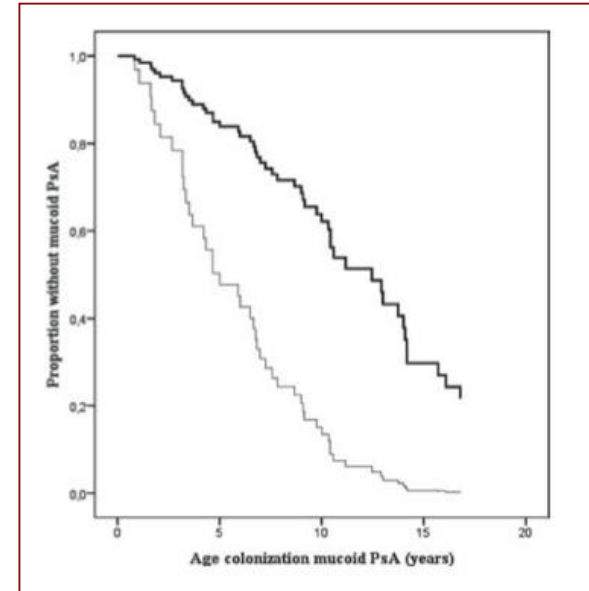
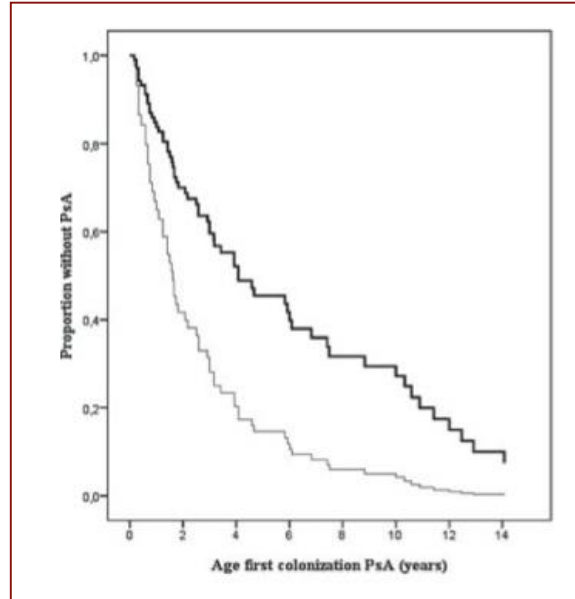
TARAMA İLE ERKEN TANININ FAYDALARI

Büyüme parametreleri
yenidoğan taraması ile tanı
alanlarda anlamlı daha iyi

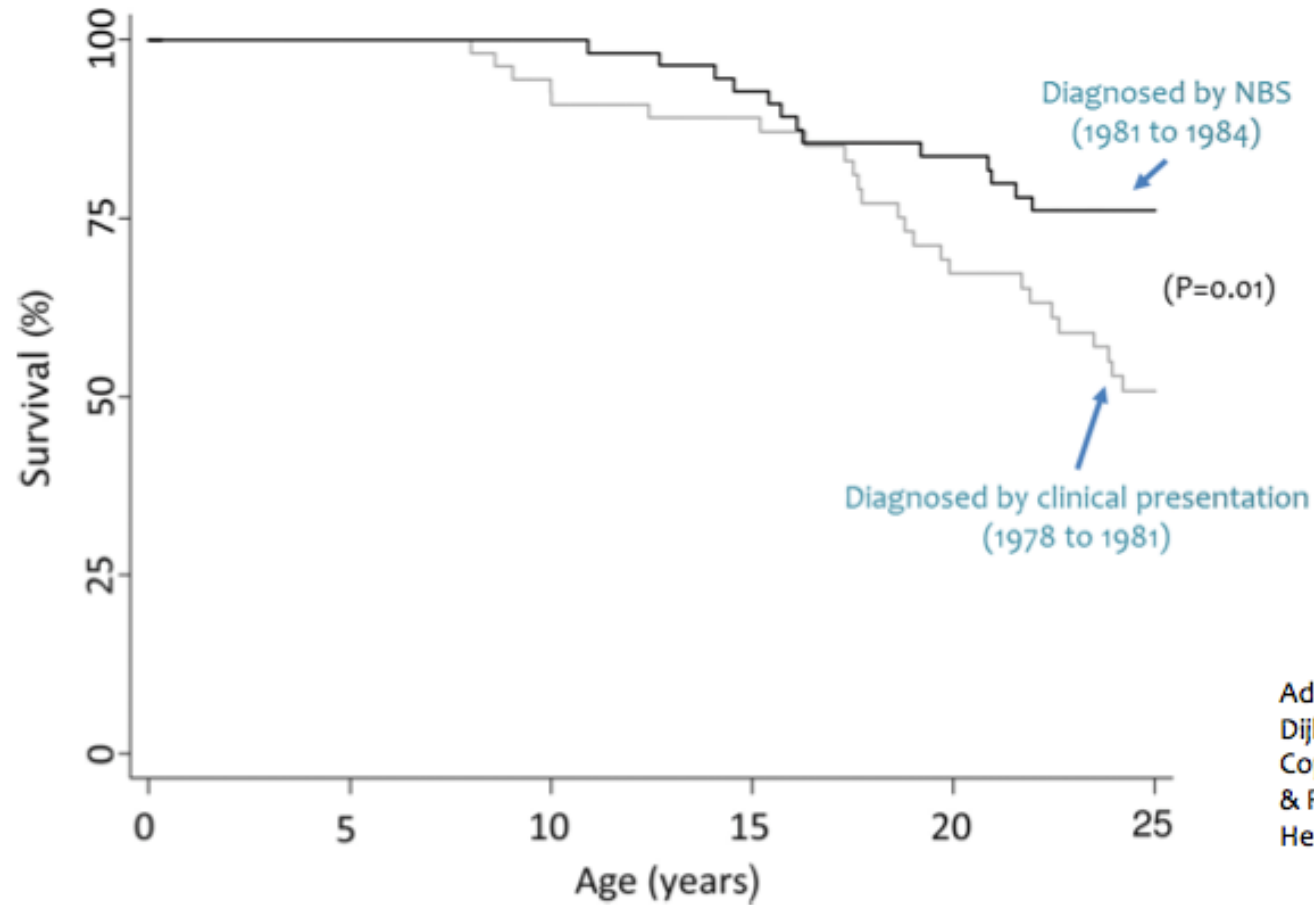


TARAMA İLE ERKEN TANININ FAYDALARI

İlk psödomonas enfeksiyonu saptanma yaşı ve mukoid psödomonas kolonizasyonunun gelişme yaşı da tarama ile saptananlarda daha geç

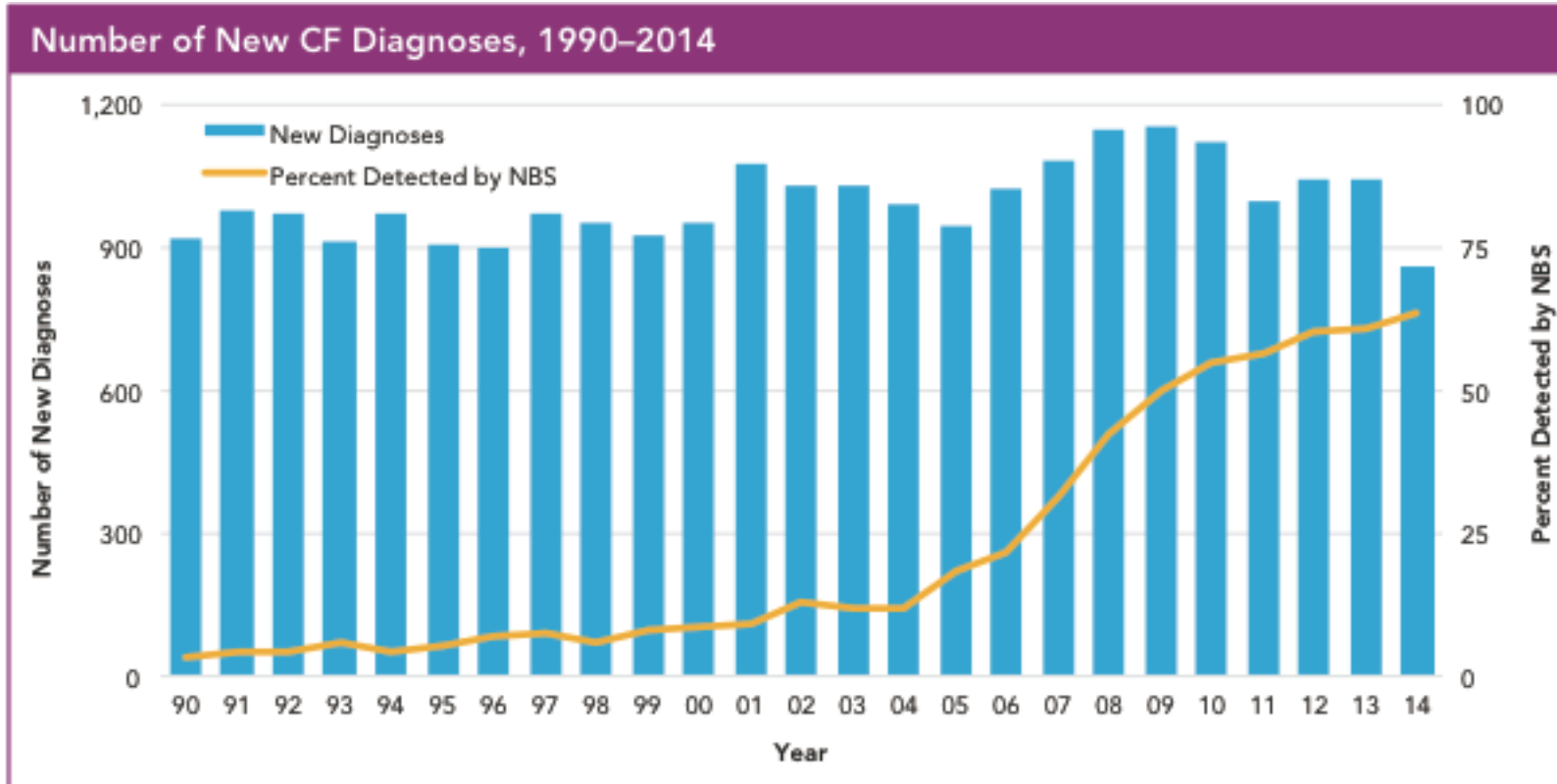


Yenidoğana tarama testi ile tanı almak yaşam süresini uzatıyor



Adapted from:
Dijk FN et al, Arch Dis Child 2011.
Copyright © BMJ Publishing Group Ltd
& Royal College of Paediatrics and Child
Health. All rights reserved.

ABD'de 2014 yılında hastaların %63.7'si
YD tarama yöntemi ile tanı almıştır
< 1 yaş %82.9 > 1 yaş %6



YARARLAR

- 1.Pankreas yetmezlik tedavisi
- 2.Büyüme
- 3.Beslenme desteği
- 4.Akciğer tutulumuna etki
- 5.Yaşam süresi



ZARARLAR

- 1.Yanlış pozitif sonuçlarının yol açtığı anksiyete
- 2.Taşıyıcılığın bilinmesi
- 3.Erken Pseudomonas enfeksiyonu
- 4.Sağlık sigortasının kaybı

Tarama Yöntemleri

Kuru kan damlasında;

- **İmmunoreaktif tripsinojen (IRT)**
 - KF'de 2-4. günden itibaren yüksek ve 6 hafta yüksek kalır
- **CFTR Mutasyon Analizi**
 - Sıklıkla IRT ile birlikte
 - Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek
- **Pankreatit ilişkili Protein (PAP)**
 - Pankreastan stres durumunda salınan bir protein

İmmunoreaktif tripsinojen (IRT)

- Tripsinojen pankreas tarafından üretilir
- İlk olarak 1979'da tanımlandı
- KF'li bebeklerde yüksektir
- “Perinatal stres”, “trizomi 13 ve 18”, “böbrek yetmezliği” olan yenidoğanlarda yüksek,
- “Mekonyum ileus” da normal değerler

Türkiye'de IRT/IRT uygulanıyor

IRT (1-3. gün)

>100 ng/mL

- Taşıyıcı tespit edilmiyor
- Genetik danışmanlığa gerek yok

IRT tekrarlar (2. hafta)

>70 ng/mL

ANCAK

- 2. teste ihtiyaç var
- Yanlış pozitiflik oranı yüksek
- Ailede endişe !

Ter Testi (2-4.hafta)



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE HALK SAĞLIĞI KURUMU

**KİSTİK FİBROZİS
YENİDOĞAN TARAMA TESTİ İLE
TANI ALAN HASTALARI
İZLEME REHBERİ**



EDİTÖRLER

Prof. Dr. Refika Ersu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Erkan Çakır

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

2015

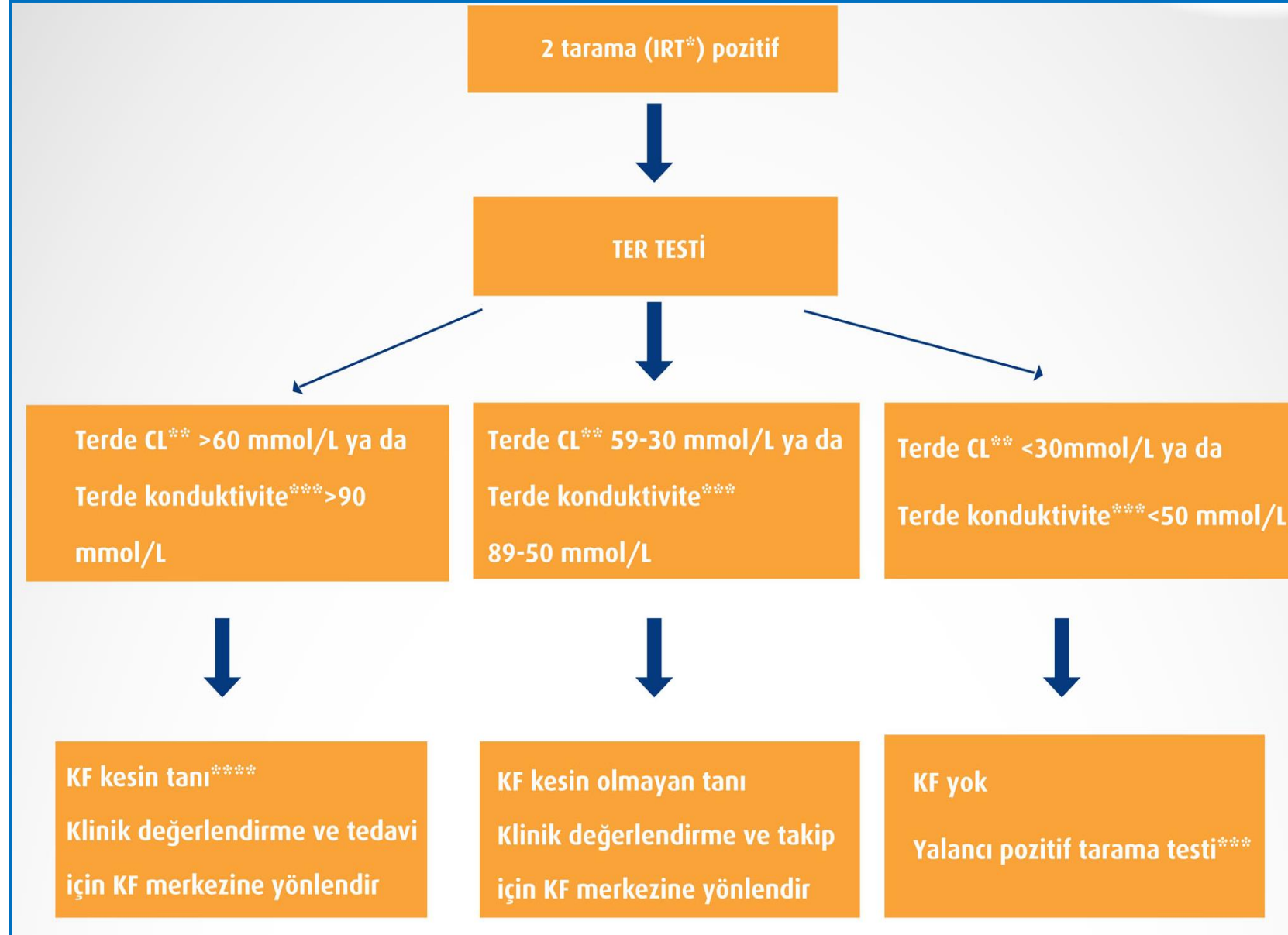


ÇOCUK SOLUNUM YOLU VE
HASTALIKLARI VE
KİSTİK FİBROZİS DERNEĞİ

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
DERNEĞİ



Yenidoğan tarama testi sonrası hastaları yönlendirme



TER TESTİ

- Ter testi KF'in tanısı ya da ekarte edilebilmesi için altın standarttır
- Doğumdan sonraki ilk 24 saat ter elektrolit düzeyleri sağlıklı yenidoğanlarda geçici olarak yüksek olabilir
- Hayatın ilk 2 gününden sonra yüksek ter testi düzeyleri tanıyı doğrular

Rehber



ULUSAL YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI KİSTİK FİBROZİS TARAMASI

TER TESTİ REHBERİ

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Uğur Öçalık
Prof. Dr. Fazilet Karakoç
Prof. Dr. Hasan Yüksel
Doç. Dr. Özge Yılmaz
Kimyager Nermin Gürcan

2015



ÇOCUK SOLUNUM YOLU VE
HASTALIKLARI VE
KİSTİK FİBROZİS DERNEĞİ

ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
DERNEĞİ



TER TESTİ UYGULANMASI

- Standart ter testi metodu kantitatif pilokarpin iontoforez yöntemi ile ter toplanmasıdır
- Toplanan terde Cl^- veya kondaktivite ile elektrolitler ölçülür



TER TESTİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

	Normal	Şüpheli (ara değer)	Yüksek
Terde Cl ⁻	<30	30-59	>60
Kondaktivite	<50	50-89	>90

KF TANISI

KF düşündüren klinik bulgular (≥ 1) veya
KF'li kardeş öyküsü veya
YD tarama testi pozitifliği

ve

KFTR bozukluğunu gösteren laboratuvar bulgusu

Ter testi pozitifliği veya
Anormal nazal potansiyel fark veya
2 KF mutasyon varlığı

Rosenstein BJ, et al. J Pediatr 1998;132:589-595

ABD KF REGISTRY 1999-2014

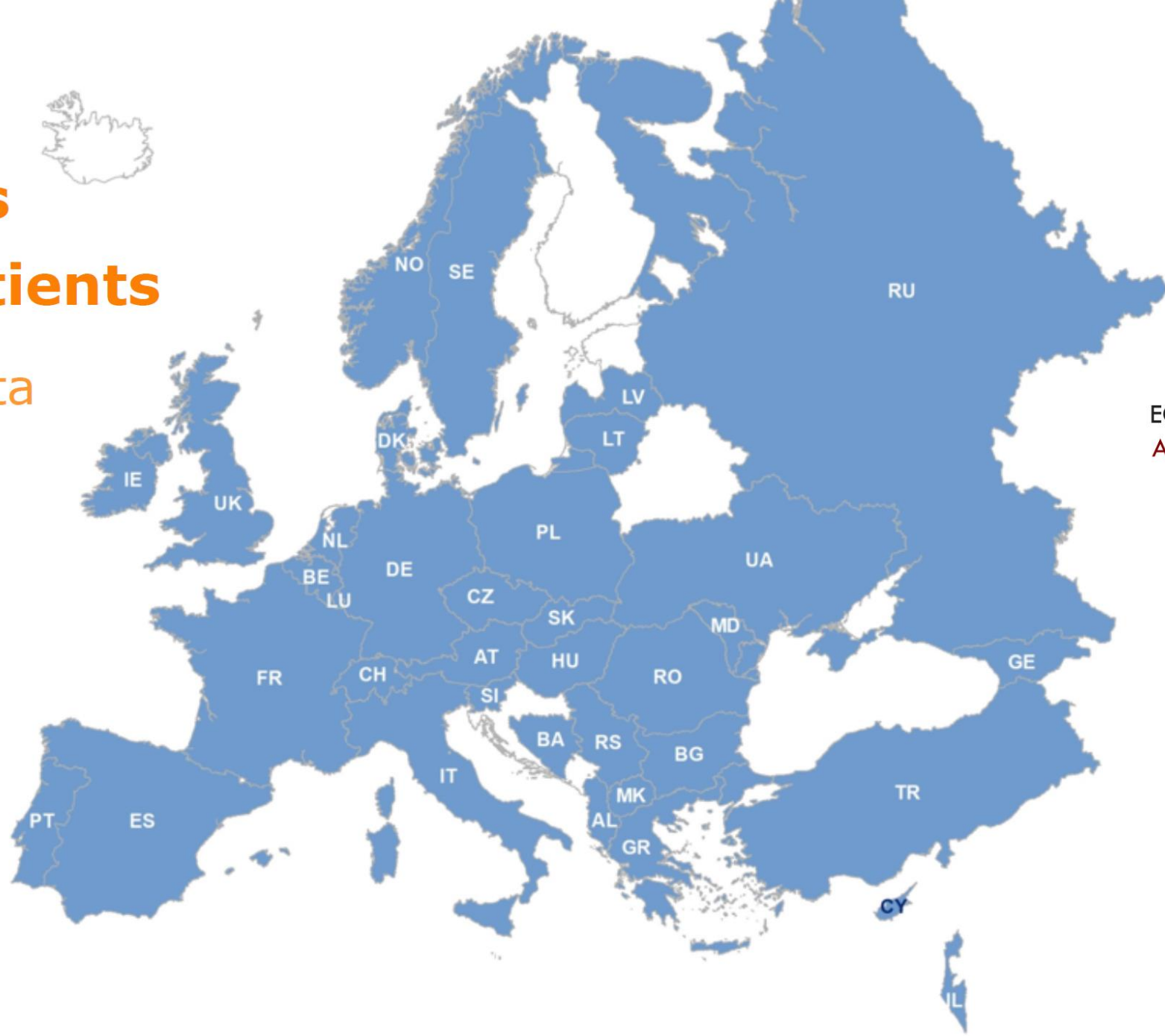
Summary of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 1999-2014

Demographics	1999	2004	2009	2013	2014
People with CF (n)	21,561	22,590	26,283	28,134	28,676
Newly diagnosed individuals (n) ^A	931	999	1,160	1,039	859
Detected by newborn screening (%)	7.9	11.6	49.8	60.7	63.4
Mean age at diagnosis (years)	3.0	3.2	3.5	3.7	3.7
Median age at diagnosis (months)	6	6	5	4	4
Mean age (years)	16.6	17.5	19.1	20.2	20.6
Median age (years)	14.5	15.5	17.2	17.9	18.3
Adults ≥ 18 years (%)	37.9	41.0	47.2	49.7	50.7



36 countries
>44,000 patients

Longitudinal data
2008-2016



ECFS PATIENT REGISTRY
ANNUAL REPORT 2016

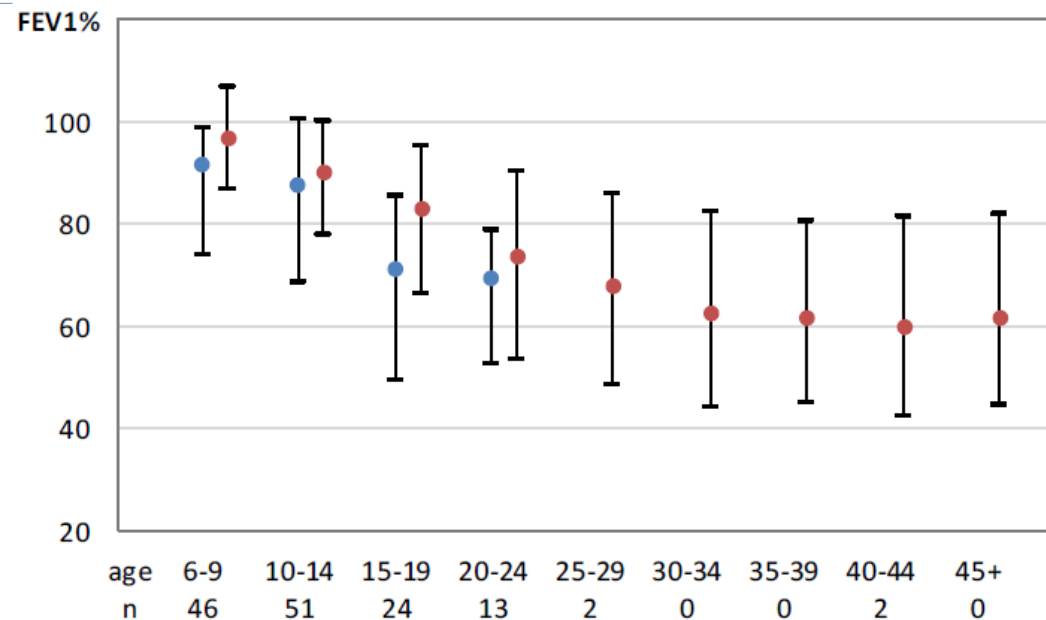


Outcome		Females	Males	Total
Patients registered in the ECFSPR	n (%)	21220 (47.45)	23499 (52.55)	44719
Age at follow-up (in years; patients alive on 31/12/2016)	mean	20.5	21.4	21.0
	median	18.3	19.5	19.0
Patients ≥ 18 years (patients alive on 1/12/2016)	%	50.7	53.8	52.4
Age at diagnosis*	mean (years)	4.2	4.1	4.1
	median (months)	4.2	4.0	4.1
Patients with at least one F508del allele recorded*	%	82.4	82.3	82.4
Patients living with lung transplant*	n (%)	1152 (5.7)	1162 (5.2)	2314 (5.4)
Patients living with liver transplant*	n (%)	90 (0.4)	157 (0.7)	247 (0.6)
Patients deceased in 2016**	n	254	225	479
	(%)	(1.2)	(1.0)	(1.1)
Age at death (years)**	mean	31.5	31.2	31.4
	median	29.0	30.0	30.0

Table 1.3 Age at follow-up: descriptive statistics, by country and overall. Patients alive on 31/12/2016.

Country	N	Mean (average age)	Min (age of the youngest patient)	25 th pctl (25% of the patients are younger than this age)	Median (half the patients are younger than this age)	75 th pctl (75% of the patients are younger than this age)	Max (age of the oldest patient)
Sweden	643	24.5	0.1	11.9	23.0	34.8	74.5
Switzerland	960	20.8	0.1	8.3	19.3	29.5	82.3
Turkey	328	9.0	0.1	3.4	8.0	12.4	41.8
Ukraine	171	10.8	0.6	4.7	9.8	14.5	35.8
United Kingdom	10317	21.9	0.0	9.8	20.5	31.0	87.4
Total	44240	21.0	0.0	9.5	19.0	30.0	87.4

Quartiles of FEV₁%: Turkey



2016 CF Registry Verileri (n:198)

- 18 yaş : %13
- Ortalama yaş: 9.6 (max. 41.8)
- Tanı alma yaşı: 2.1 (medyan 0.37, max. 28)
- 1 yaş öncesi tanı alan hasta oranı: %73.9
- YD Tarama oranı: %14 (5 yaş altı hastalarda %36.6)
- Mekonyum ileusu : 13/184

2016 CF Registry Verileri

(n:198)

İki mutasyonu bilinen : 166

En az 1 mutasyonu bilinen: 18

Delta F508 heterozigot: %27

homozigot: %15

Delta F508 olmayan: %57

GENETICS

3.6 Allelic frequencies of mutations

mut	Frequency	Percent
F508del	106	28.80
unknown	25	6.79
1677delTA	24	6.52
2789+5G->A	20	5.43
2183AA->G	18	4.89
N1303K	16	4.35
3130delA	12	3.26
G542X	12	3.26
E92K	10	2.72
D110H	7	1.90
[delta]F508; 1531C/T(L467F)	6	1.63
G85E	5	1.36
del 2 exon	5	1.36
Q353X	4	1.09
4096-3C->G	3	0.82
621+1G->T	3	0.82

2016 CF Registry Verileri (n:198)

P. Aeruginosa kolonizasyonu : %29 (>18 yaş %86)

S.aureus kolonizasyonu %29

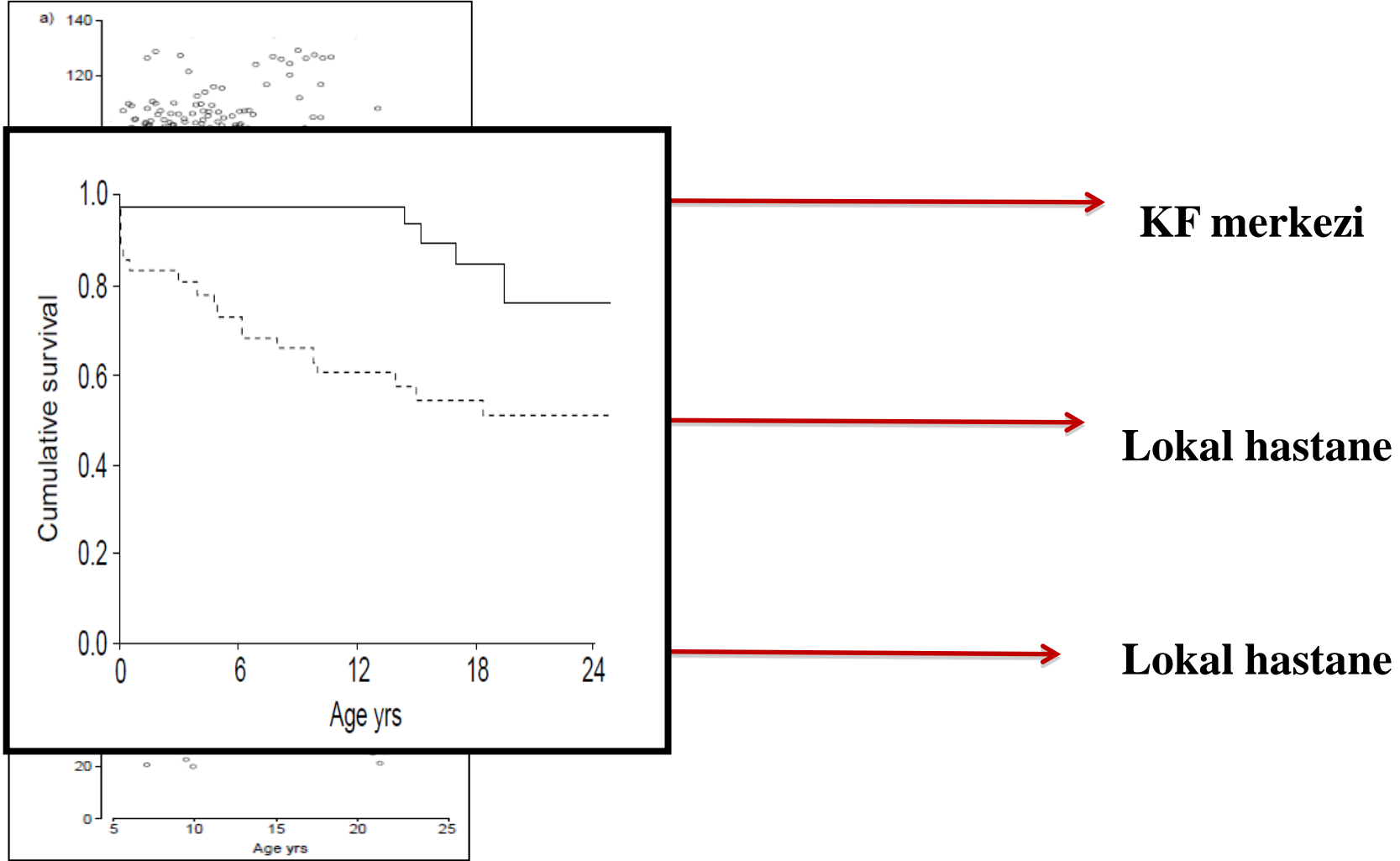
Hemoptizi %4.3

Karaciğer tutulumu %15

Tanı alan hasta izlemi



KF Merkezinin Önemi



KF merkezinde bakım prognozla doğrudan ilişkili

AİLE HEKİMLİĞİ

Hasta ve Ailesi

Çocuk Göğüs Hastalıkları Uzmanı

Ç.Endokrinoloji
Uzmanı

KF Hemşiresi

Kistik Fibrozis Merkezi

Ç.Gastroenteroloji
Uzmanı

**Erişkin Göğüs
Hastalıkları
Uzmanı**

Fizyoterapist

Diyetisyen

Mikrobiyolog

K.B.B. Uzmanı

Psikiyatrist - Psikolog

Transplantasyon Ünitesi

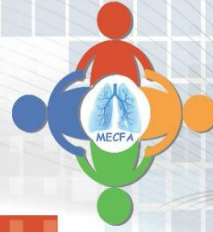
Ürolog, Jinekolog







³rd Middle East



Cystic Fibrosis

Conference



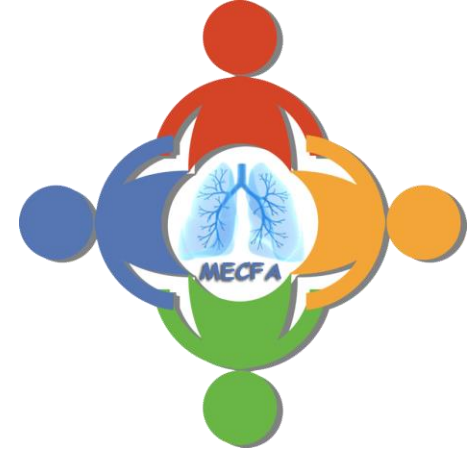
"Working towards optimal CF care in the Middle East"

21-23 March, 2019

Marriott Hotel Sisli, Istanbul / Turkey

www.mecfa.org

www.cocukgogus.org



Teşekkürler.....