

Kistik Fibrozis Tedavisinde Yeni Uygulamalar

NEW APPROACHES IN CYSTIC FIBROSIS THERAPY

Leyla TÜMER*, Alev HASANOĞLU*

*Dr.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
"Prof.Dr.Gazi Üniversiten Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

ÖZET

Kistik fibrozis hastalığında medikal tedavinin esasını halen iyi bir beslenme, antibiyotikler ve göğüs fizyoterapisi oluşturmaktadır. Son yıllarda bu geleneksel tedavi yöntemlerine ek olarak umut vaadeden birçok yeni tedavi uygulamaları gündeme gelmiştir. Bunlar içerisinde en önemli ve umut vaad edeni gen tedavisidir, ancak araştırmalar ht nüz sonuçlanmamıştır. Diğer bir yeni tedavi yöntemi ise hava yolundaki iyon transport defektine yönelik ilaçlardır. Her iki tedavi yaklaşımı da esas olarak henüz semptom vermiyen, küçük yaşta hastalar için uygundur. Yeni uygulanmaya başlanan antiinflamatuvar ajanlar ve DNaz gibi diğer bir grup ilaç ise ilerlemiş akciğer hastalığı olan hastalar için uygundur. Bu yazıda bu yeni tedavi yöntemleri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, Tedavi

T Klin Pediatri 1995, 4:36-42

Son on yıl içerisinde kistik fibrozisin patofizyolojisine yönelik çalışmalar sonucunda tanı, tedavi ve prognoz gibi konuları aydınlatarak gelişmeler olmuştur. Bunlar içerisinde en önemlisi, ilerlemiş bilgilerimizin sonucu olarak kistik fibrozisli hastaların prognozunu değiştirebilecek yeni tedavi yaklaşımlarının doğmasıdır.

Kronik endobronşiyal enfeksiyonlar halen kistik fibrozisli hastalarda, morbidite ve mortaliteden birinci derecede sorumlu tutulmaktadır (1). Antimikrobiyal tedavi, fizyoterapi ve iyi bir beslenme gibi standart yöntemler son 20 yıldaki yaşam süresindeki artıştan birinci derecede sorumlu tutulmaktadır (1-4). Son yıllarda hastalığın genetik yapısının çözümlenmesi, tedavi konusunda yeni ufuklar açarken, diğer taraftan hastalığın tedavi-

Geliş Tarihi: 19.12.1994

Yazışma Adresi: Dr.Leyla TÜMER
4. Cadde 99/4 Bahçelievler, ANKARA

SUMMARY

The cornerstones of cystic fibrosis remain optimised nutrition, antibiotics and chest physiotherapy. There are however a number of promising new approaches which may add considerably to these traditional treatments. The most fundamental prospective new treatment is gene therapy which is a long way off. Less visionary but potentially as important is drug therapy aimed at the basic defect in airway ion transport. Both of these approaches are best suited to patients with early disease. In contrast, another group of new treatments may prove useful in patients with established lung damage; these include anti-inflammatory drugs and DNase. This review will discuss each of these new treatments.

Key Words: Cystic fibrosis. Therapy

T Klin J Pediatr 1995, 4:36-42

sinde temel bozukluğu düzeltmekten çok, bu nedenle oluşan değişiklikleri ortadan kaldırmaya yönelik tedaviler denenmektedir (1-4).

BESLENMENİN DÜZENLENMESİ

Son yıllarda pankreas yetmezliği tedavisinde eksik olan enzimleri yerine koymada, barsakta çözünen küçük granüllerden oluşan pankreas enzimlerinin etkinliklerinin çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (5). Daha önceleri malabsorbsiyonu azaltmak amacıyla çok sık olarak uygulanan yağ kısıtlaması, yağların vücudun temel yapılarında önemli yerler almaları ve eksikliklerinin ağır bulgularla seyretmesi nedeniyle yerini, yağdan serbest hatta yağdan zengin diyetle bırakmıştır (1,6,7). Eğer hastada bu diyetle malabsorbsiyon bulguları ortaya çıkıyorsa, pankreas enzimlerinin miktarının artırılması önerilmektedir. Yeterli dozda enzim suplementasyonuna karşın steatore devam ediyorsa; barsak pH'sının, yeterli pankreatik HCO₃ sekresyonunun olmaması nedeniyle düşük olduğu, bu ortamda aside rezistan

madde ile kaplı olan yeni enzim preparatlarının açılmadığı, ayrıca safra asitlerinin de asit ortamda presipite olduğunun akla gelmesi ve H₂ reseptör blokürlerinin asiditeyi azaltmak amacı ile verilmesi önerilmektedir (1,6,7).

GASTROÖZAFAGEAL REFLÜ TEDAVİSİ

Kistik fibrozisli infantlarda kusma çok sık gözlenen ve başlıca hastaneye başvurma nedenlerinden biridir. Bu hastalarda gastroözafageal reflü ve buna bağlı olarak gelişen semptomatik özafajit giderek artan bir sıklıkta bildirilmektedir. Reflünün solunum fonksiyonu üzerine kötü etkileri olduğu da bilinmektedir (8-10).

Reflü semptomları, standart tıbbi tedavi metodları olan hastaya postür verme, katı gıdaların önerilmesi gibi yöntemlerle kontrol altına alınabilir; ancak özafajiti düşündürecek bulgular varsa antiasitler ve H₂ reseptör blokürlerinin kullanılması gereklidir (8-11). Bir çalışmada gastrointestinal sistem motilite düzenleyicisi olan cisapride'in kistik fibrozisli 10 infantın 8'inde reflüyü kontrol altına almada etkili olduğu gösterilmiştir (11,12). Nadiren reflüyü önlemek amacı ile funduplikasyon operasyonu gerekli olabilir (8).

ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Hastalarda pronozu belirleyen solunum sistemi enfeksiyonlarının, özellikle kronik pseudomonas enfeksiyonlarının tedavisi için yeni tedavi yöntemleri de gündeme gelmiştir (1). Kronik pseudomonas enfeksiyonlarında oral siprofloksasin gibi kinolonların yanı sıra aminoglikozidlerin (tobramisin), sefalosporinlerin (seftazidim) ve karbenisilin'in inhalasyon yöntemi ile kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (1,13-15). Genel olarak aeresol antibiyotik endikasyonları:

1. Bir yaşına kadar olan hastaların alevlenme dönemlerinde,
2. Parenteral tedaviden sonra idame amacıyla,
3. Hastaneye yatışı önlemek için aralıklı olarak,
4. Solunum fonksiyonlarının bozulmasını önlemek amacıyla ile günlük olarak,
5. Akciğerde pseudomonas kolonizasyonunu önlemek için profilaktik olarak verilmesi şeklinde belirlenmiştir (1,13,16,17).

Akut alevlenmelerin antibiyotikle tedavisinde görüş birliği olmasına karşın, kronik enfeksiyonun yol açtığı pulmoner hasarı veya akut alevlenmeleri önlemek amacıyla, profilaktik veya süpresif amaçlı günlük oral antibiyotik kullanımı hakkında tam bir görüş birliği sağlanamamıştır (1). Bazı çalışmalar sık aralıklarla antibiyotik kullanımının yaşam süresini etkilediğini göstermiştir (1,4,18). Oral sefaleksinele kemoprofilaksinin etkinliğini saptamak amacıyla 1993 yılında çok merkezli bir çalışma düzenlenmiş, ancak sonuçları henüz alınmamıştır (19).

BAKTERİYEL OLMAYAN ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ

İlerleyici solunum yolu enfeksiyonları kistik fibrozisli hastalarda immün sistemi baskılamakta ve solunum sistemine aspergillus, mikobakteri ve virüsler gibi bazı ajanların yerleşmesine neden olmaktadır (20,21). Akciğerlerdeki kronik enfeksiyon ve inflamasyon nedeniyle ortama yerleşen mikroorganizmaların sadece kolonize mi olduğu, yoksa patojenik enfeksiyona mı neden olduğunun saptanması her zaman mümkün olmaktadır (20,21).

Kistik fibrozisli hastaların balgam kültürlerinde aspergillus %70 oranında üretilmektedir (22). Aspergillus fumigatus ve diğer aspergillus türleri ağır bir hipersensitivite reaksiyonu olan allerjik bronkopulmoner aspergillus (ABPA) tablosunu başlatabilirler (23). Bu tablo klinik olarak proksimal bronşların mukus tıkaçlarıyla tıkanması, segmental/lobar ateletazî ve proksimal bronşektazi ile karakterizedir (23,24), kistik fibrozisli hastalarda ilk olarak 25 yıl önce tanımlanmıştır; değişik serilerde kistik fibrozisli hastalarda %0.5-11 arasında görüldüğü bildirilmektedir (23-26). Kistik fibrozisli hastalarda APBA tanısının konması, hastalığın kendisinin de benzer tablo yapması nedeniyle güç olmaktadır. Birçok olguda APBA'nın klinik tablosu olmamasına karşın aspergillus karşı immünolojik cevap saptanmaktadır; kistik fibrozisli hastaların %30'unda klinik bulgu olmaksızın cilt testi (+) bulunmakta ve aspergillus karşı antikor saptanmaktadır. Bu olgularda aspergillusun patojen olup olmadığı tam belirlenememektedir (22,27,28). APBA tanısı konulan vakalarda sistomik steroid tedavisine (0.5-1 mg/gün prednizolon) iyi yanıt alınmaktadır (22). Oral antifungal tedavinin (ketokonazol) yararı konusunda çelişkili görüşler bulunmaktadır (22).

Son yıllarda kistik fibrozisli hastalarda yüksek oranda atipik mikobakteri kolonizasyonu ve enfeksiyonu bildirilmektedir. Pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile beraber tekrarlanan balgam kültürlerinde, atipik mikobakteri izolasyonu ve ARB (+)'liğinin olması antimikobakteriyel kemoterapi için endikasyon kabul edilmektedir (29,30).

Viral patojenlerin kistik fibrozisde akciğer hastalığında rolü olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (31). Kistik fibrozisli hastalarda solunum yolu viral enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için aşılama ve antiviral ajanlar önerilmektedir. En yaygın olarak kullanılan aşılarda influenza ve kızamık aşısıdır. Amantadin, rimantadin, ribavirin, asiklovir, alfa-interferon gibi spesifik antiviral ajanların profilaksi amacı ile kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (31).

ANTIİNFLAMATUAR TEDAVİ

Kistik fibroziste akciğer enfeksiyonlarında, bakterilerin direkt akciğer dokusu üzerine yaptıkları hasarın yanı sıra bakteriyeye karşı gelişen immün olayların da sorumlu olduğu düşünülmektedir (2,32-35). Hastalarda

akut enfeksiyon atakları sırasında ve kronik kolonizasyonlarda tümör nekrozis faktör, interlökin 1, interlökin 2 gibi doku mediatörlerinin salınımlarının arttığı bilinmektedir (35). İmmun sistemi baskılamaya yönelik olarak kortikosteroid ve ibuprofen gibi birçok antiinflamatuvar ajan günümüzde kistik fibrozisde hava yolu hasarını azaltma amacıyla denenmektedir (3,4,33,36-38). Kortikosteroid-ler kuvvetli antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra olaya eşlik edebilen bronkospazmda da etkilidirler ve mukosilier klirensi artırırlar (37). Kortikosteroidler kistik fibrozisli hastalarda daha önceleri kısa süreli ve düşük dozlarda kullanılmıştır; ancak uzun süreli kullanımı yeni gündeme gelmiştir (3,4,36-38). Bir çalışmada kortikosteroid kullanan grupta akciğer fonksiyonları ve vücut ağırlığının daha iyi olduğu, hastaların hastaneye daha az yattıkları ve immün olayların baskılandığı gösterilmiştir (37). Daha sonra başlatılan bir çalışmada üç yıllık tedavi sonrasında glukoz intoleransı, katarakt ve gelişme geriliği gibi ciddi yan etkiler gözlenmiştir (38). Bu nedenle inhale kortikosteroid kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar başlatılmıştır.

Enfeksiyonlar sırasında nötrofillerden salgılanan proteazlar ve serbest radikaller de doku hasarını artırmaktadır (2,3). Proteolitik enzimler arasında en önemli olan nötrofil elastaza karşı kuvvetli antiproteaz aktivitesi içeren alfa-1 antitripsinin inhalasyon yolu ile kullanılması için insanlarda yapılan çalışmalar iyi sonuçlar vermiştir (1,3,4,39). Diğer bir antiproteaz olan sekretuar lökoproteaz inhibitör ile ilgili denemeler devam etmektedir (2,4,40). Antioksidan tedavi olarak glutatyonun etkinliğide araştırılmaktadır (3,4).

Kistik fibrozisli hastalarda, bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırdığı söylenen ve akciğer bulgularından sorumlu olan mukoid balgamın oluşumunda nötrofiller, epitel hücreleri ve bakterilerden açığa çıkan DNA parçacıklarının rolü olduğu düşünülmektedir (1,3,41,42). Yeni uygulamalardan birisi de DNA'yı parçalama amacı ile DNAaz uygulamasıdır. Rekombinant DNA tekniği ile elde edilen human DNaz'ın aerosol uygulaması ile hem akciğer fonksiyonu, hemde dispne skorunda düzelme olduğu gösterilmiştir (1,3,41,42).

DNaz'ın dışında diğer mukolitik ajanlar kistik fibrozis tedavisinde çok etkin değildir. N-acetyl-sistein ise bronkospazma yol açabildiği için önerilmemektedir (1,43).

BRONKODİLATATÖR İLAÇLAR

Kistik fibrozisli hastalarda yüksek oranda bronkoprovakatif testlerle gösterilen bir hiperreaktivite saptanmış ve bu hiperreaktivite ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir (44,45). Bu gözlemler henüz uzun dönemde etkinliği saptanmamakla beraber, bronkodilatatör tedavisini gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalar inhale p-adrenerjik agonistlerin kısa ve belki de uzun dönemde vvhheezing'li ve (+) metakolin cevabı olan hastalarda yararlı olduğunu göstermiştir; ancak

olası yan etkileri ve solunum fonksiyonlarında paradoksal kötüleşmeyi izlemek amacı ile solunum fonksiyonlarının [1. saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), pik ekspiratuar akım hızı (PEFR)] periyodik olarak izlenmesi gereklidir (46).

Inhale p-adrenerjik tedavisine yeterli yanıt alınmayan veya yan etki gözlenen hastalarda inhale antikolinerjiklerden ipatropium bromide denenebilir (47).

PASİF İMMÜNOTERAPİ VE AŞI

Hiperimmunoglobulin ile pasif immunoterapi pseudomonas aerugenosaya karşı opsonizasyon ve fagositozu kolaylaştırmaktadır. İki çalışmada yan etki gösterilmemiş ve hastalarda akciğer fonksiyonlarında geçici bir düzelme saptanmıştır (1,2,48,49). Pseudomonas aşısı ile ilgili ilk çalışmalar başarılı olmamış, aşılanan bazı hastalarda enfeksiyonun seyrinin daha ağır olduğu gözlenmiştir (50). Son yıllarda lipopolisakkarit toksin A ve alginate içeren yeni aşılarla denemeler başlamıştır. Bu aşılarla opsonizan antikor oluşumunun, doğal enfeksiyon sonucu gelişenlere göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (51).

PULMONER KOMPLİKASYONLARIN TEDAVİSİ

Pulmoner komplikasyonlar ilerlemiş akciğer hastalığı ve bronşektazi sonucunda gelişirler. En sık olarak pnömotoraks, masif hemoptizi ve solunum yetmezliği gözlenir (1).

Pnömotoraks

Görülme sıklığı yılda %1'dir ve tüm hastaların %5-8'inde geliştiği kabul edilmektedir (1). Ani olarak göğüs ağrısı ve solunum sıkıntısı gelişen hastalarda daima düşünülmesi gereklidir. Mortalite oranı %4, tekrarlama şansı %50-70'dir (52). Pnömotorakslı her hasta semptomsuz olsa bile hospitalize edilip, en az 24 saat gözlenmelidir. Hasta semptomatikse veya pnömotoraks total hemitoraks hacminin %20'sinden fazla ise göğüs tüpü takılmalıdır. Göğüs tüpüne cevap vermeyen olgularda parsiyel plevrektomi, cerrahi plerodesis, kimyasal plerodesis ve subplevral bleblerin dikilmesi denenebilir. İçlerinde başarı oranı en yüksek olan. %95 başarı oranı ile parsiyel plevrektomidir. Son çalışmalarda torakoskopi ve CO₂ laser ablasyon tedavisi veya kimyasal ajanların verilmesi denenmektedir (52,53).

Hemoptizi

Minör hemoptizi (kanlı balgam) 10 yaş üzerindeki hastalarda sık gözlenir ve tedavi gerektirmez; ancak hastaların yaklaşık %1'inde her yıl bir majör kanama atağı gözlenir (53). Majör kanama ataklarının çoğu akut pulmoner enfeksiyonla beraber görüldüğü için intravenöz antibiyotik tedavisi gereklidir. Bazı olgularda kanama yatak istirahati, öksürük kesiciler ve antibiyotiklerle kontrol altına alınabilir (53). Eğer devam ederse bronkoskopi ile kanamanın yerinin saptanması ve bronşiyal arterin embolizasyonu gerekebilir (54). Ka-

nama kontrol altına alınamazsa lokal pulmoner rezek-siyon gerekebilir; ancak pulmoner fonksiyon genellikle çok bozuk olduğu için, cerrahi sonrası hasta ventilatöre bağımlı kalabilir (55).

Solunum Yetmezliği

Ağır akciğer hastalığının bulgusu solunum yetmezliğidir. Tedavide amaç hipoksemiye düzeltmek, yeterli pulmoner CO₂ atılımını sağlamak, asit-baz dengesini düzenlemek ve böylece pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişmesini geciktirerek, uzun vadede fonksiyonel bir yaşam sağlamaktır (53). FEV₁ ve/veya FEV₁/zorlu vital kapasite (FVC) oranı beklenen değerlerin %50'sinden düşük olduğu olgularda, egzersiz sonrası veya uyku sırasında desaturasyon gelişme riski yüksektir (56,57). Uygun seçilmiş hastalarda nokturnal O₂ tedavisi hastaların kendisini fonksiyonel açıdan iyi hissetmesini sağlar ve hastaneye yatma sıklığını azaltır (58). Devamlı O₂ tedavisi için endikasyonlar PG*₂'nin 55 mmHg'nin altında olması ve kor pulmonalenin klinik bulgularının saptanmasıdır (57).

Kistik fibrozisli hastalarda mekanik ventilasyon önerilmemektedir; hastaların ekstübasyonu ve ventilatörden ayrılması genellikle mümkün olmamaktadır (59). Potansiyel olarak reversibl solunum yetmezliği olanlarda ve akciğer transplantasyonu için bekleme listesinde olan hastalarda mekanik solunum desteği verilebilir (60). Bu hastalarda nasal mekanik ventilasyon da geçici olarak yarar sağlayabilir (60).

AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

Hastanın akciğer bulguları çok ilerlemiş ve yaşam süresi azalmış ise, akciğer transplantasyonu söz konusu olmaktadır (2). Kalp-akciğer veya çift akciğer transplantasyonu bazı belirli ve hastalığı çok ilerlemiş olgularda yapılmaktadır. Transplantasyon için aranan kriterler: akciğer fonksiyon testlerinde FEV₁'in %30'un altında olması, ağır egzersiz intoleransı (12 dakika yürüme uzaklığı < 500 m), devamlı O₂ bağımlılığı (oda havasında PO₂ < 55 mmHg ve CO₂ retansiyonu) ve iki yıl içerisinde ölüm olasılığının %50'den fazla olmasıdır (61). 1984 yılından beri 200 kistik fibrozis hastasına transplantasyon yapılmış ve üç yıllık yaşam süresi diğer nedenlerle transplantasyon uygulanan hastalarinkine benzer olarak %60 bulunmuştur (1,622,63).

İYON TRANSPORT TEDAVİSİ

Son on yılda kistik fibrozisteki esas defektin iyon transportundaki bozukluk olduğu gösterilmiştir (2-4,32,64). Hem invivo hemde invitro olarak ter bezi ve hava yolu epitelinde yapılan çalışmalarda şu anomaliler saptanmıştır.

1. Bu hücreler klor iyonunu sekrete edememektedir (bloke, non fonksiyone klor kanalı veya kanalın olmaması gibi nedenlerle). Kistik fibrozis geninin şifrelediği protein olan "cystic fibrosis transmembrane conductance regülatör" (CFTR) bu hücrelerin klor transportundan sorumlu tutulmaktadır.

2. Sodyum reabsorpsiyonu artmıştır.

3. Hava yollarında transepitelial voltaj farkı artmıştır (2-4,32,64).

Bu anomaliler, karakteristik olarak terde artmış sodyum ve klor konsantrasyonuna, bronş ve pankreas kanallarında relatif bir dehidratasyona ve salgı koyulaşmasına yol açar. Son yıllarda bu transport bozukluklarına yönelik tedaviler gündeme gelmiştir.

Sodyum absorpsiyonunun arttırılması: Potent bir sodyum kanal blokörü olarak görev yapan bir diüretik olan amilorid, kistik fibroziste hava yollarında sodyum reabsorpsiyonunu azaltmak için ilk seçenek olarak düşünülmüş ve çalışmalarda amiloridin transepitelial sodyum transportunu insan hava yollarında invivo ve invitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (1-4,65). İlacın etkisi sadece luminal yüzde olduğu için aerosol yolla verilmesi gereklidir (4). Çalışmalarda fonksiyonel vital kapasitenin azalmasını önlediği ve mukosilier klirensi arttırdığı gösterilmiştir (1-4,65). Amilorid bu etkisinin yanı sıra, pseudomonas capacia ve hemolitik streptokoklar üzerinde tobramisin ile sinerjistik etki gösterir. Pseudomonas aerugenosanın toksik bir enzimi olan piyosiyoninin oluşumunu önler (66). Anti-stafilokokkal antibiyotiklerin bakterisidal etkisini antagonize ettiği için akut stafilokok enfeksiyonları sırasında kullanılmamalıdır (67). Birkaç klinik çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır (65), iki çok merkezli (160'ar hastalı) çalışma halen devam etmektedir. Amilorid tedavisinde en önemli nokta, ilacın etkisinin esas olarak daha önce pnömonik hastalığı olmayan genç hastalarda (14 yaş altında) belirgin olmasıdır. Bu nedenle amilorid tedavisinin mümkün olduğunca en erken devrede başlanması önerilmektedir.

Klor sekresyonunun arttırılması: Klor sekresyonunun hava yolu iyon transportuna katkısı, sodyum absorpsiyonuna göre daha az gibi gözükmektedir (1-4). Bu nedenle sodyum absorpsiyonunu azaltmaya yönelik girişimler öncelikle uygulanmalıdır; ancak amiloridle birlikte klor sekresyonunun da sağlanması, iyon transport tedavisinin etkinliğini arttırabilir (1-4). CFTR'den farklı bir yolla klor sekresyonuna yol açan ATP ve UTP'nin hava yolu epitel hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar verdikleri gösterilmiştir (3,4,68).

GEN TEDAVİSİ

Kistik fibrozis geninin tanımlanması ve klonlanması, kodladığı proteinin (CFTR) tanımlanması, patolojik olarak etkilenmiş hücrelere kistik fibrozis geninin normal bir kopyasının transferi esasına dayanan gen tedavisini gündeme getirmiştir (1-4,69-72). İlk olarak yapılan deneysel çalışmalarda, invitro olarak kistik fibrozis defekt taşıyan hücrelere normal bir cDNA'nın tek bir kopyasının verilmesi normal bir klor sekresyonuna yol açmıştır. Bu gözlemin sonucunda kistik fibrozis geninin yeterli sayıda hücreye nakledilebileceği, normal CFTR protein sentezinin gelişeceği ve klinik semptomların düzeleceği mantığı yürütülmüştür (1-4,64,69-72).

Adenovirüslerin akciğer dokusuna olan tropizmi anlaşıldıktan sonra bunların solunum yollarındaki hücrelere genleri götüreceği *in vivo* vektörler olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür (71). CFTR geni 1990 yılında bir adenovirüsle yerleştirilmiştir (64,69-72). 1992 yılında ise genetik olarak alterne adenovirüs suşu aerosol yolu ile sıçanların hava yolu epitel hücrelerine normal kistik fibrozis geni yerleştirmek üzere verilmiş ve gen taşıyan virüsün verilmesinden birkaç hafta sonra CFTR salgılanması saptanmıştır (69-72). ABD'de National Heart Lung and Blood Institute'da ilk olarak 17 Nisan 1993'de 23 yaşındaki kistik fibrozisli bir erkeğe hastaya önce burun mukozasına, ertesi günde tüple trakeaya adenovirüs enjeksiyonu uygulanmıştır (73,74). Bu uygulama sonucunda, genin verildiği hücrelerde ekspresyon olup olmadığı ve klor transportunun düzelip düzelmediği daha sonra bildirilecektir.

Gen tedavisinde açıklığa kavuşması gereken önemli noktalar şunlardır (75).

1. Hangi sıklıkla, hangi hücreler hedeflenerek uygulama yapılacaktır?

2. Yabancı materyalin tekrar tekrar verilmesi sonucu antikor oluşması DNA transferini bozacak mıdır?

3. Eğer ekspresyon kontrol edilemez ise aşırı CFTR yapımı hastaları nasıl etkileyecektir?

Sonuç olarak içinde bulunduğumuz yıllarda kistik fibroziste birçok yeni tedavi yönteminin uygulanması mümkün olacaktır. Bu yöntemlerin güvenilirlik ve yan etkilerine yönelik çalışmalar hızla yürütülmektedir.

KAYNAKLAR

- Fiel S. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341 (8852):1070-74.
- Orenstein DM. Cystic fibrosis. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23(1):4-15.
- Alton E, Caplen N, Geddes D, Williamson R. New treatments for cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992; 48(4):785-804.
- Boucher RC. Drug therapy in the 1990s - What can we expect for cystic fibrosis? *Drugs* 1992; 43(4):431-9.
- Vyas H, Matthew DJ, Millo PJ. A comparison of enteric coated microspheres with enteric coated tablet enzyme preparations in cystic fibrosis. A controlled study. *Eur J Pediatr* 1990; 149:2241-4.
- Durie PR, Pencharz PB. Nutrition. *Br Med Bull* 1992; 48(4):823-45.
- Dodge JA. Malnutrition and age-specific nutritional management in cystic fibrosis. *Neth J Med* 1992; 41(3-4):127-9.
- Littlewood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis. *Br Med Bull* 199; 48(4):847-60.
- Scott RB, O'Laughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1985; 106:23-7.
- Fiegelson J, Girault F, Pecau Y. Gastroesophageal reflux and esophagitis in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:989-90.
- Malfroot A, Dab I. New insights on gastroesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 1991;66:1339-45.
- Dab I, Malfroot A. Gastroesophageal reflux: a primary defect in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol* 1988; (Suppl) 143:125-31.
- Ramsey B, Smith A, Williams-Warren J. The efficacy of aerosolized tobramycin administration in cystic fibrosis patients: Results of a multicenter, placebo controlled, cross-over trial. *Ped Pulmón* 1991; 6(Suppl):7.
- Stutman HR. Summary of a workshop on ciprofloxacin use in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:932-6.
- Stead RJ, Nodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamycin and carbenicillin in patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Br J Dis Chest* 1987; 81:272-9.
- MacLusky I, Levison H, Gold R, Mc Laugin J. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis. Is there a therapeutic effect? *J Pediatr* 1986; 108:361-6.
- MacLusky I, Levison H. Recent advances in cystic fibrosis. *Curr Op Ped* 1992; 4 392-400.
- Valerius N, Koch C, Haiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation by early treatment. *Lancet* 1991; 338:725-6.
- Leoning-Baucke V, Mischler E, Myers M. A placebo controlled trial of cephalexin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979; 95:630-7.
- Peterson NT, Hoiby N, Mordhorst CH. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:623-8.
- Cong EL, Ellis ME, Webb AK. Infective respiratory exacerbations in young adults with cystic fibrosis: role of viruses and atypical microorganisms. *Thorax* 1989; 44:739-42.
- Hiller JC. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65:397-8.
- Brueton MJ, Ormerod LP, Shah KJ, Anderson CM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch Dis Child* 1980; 55:348-53.
- Mearns M, Young W, Batten J. Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. *Thorax* 1965; 20:385-91.
- Maguire S, Moriarty P, Tempany E, Fitzgerald M. Unusual clustering of allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1988; 82:835-9.
- Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, Roberts M. Immune responses to aspergillus in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:73-7.

27. Warner JO, Taylor BW, Norman AP, Soothill JF. Association of cystic fibrosis with allergy. *Arch Dis Child* 1976; 51:507-11.
28. Silverman L, Hobbs FDR, Gordon IRS, Corsweli F. Cystic fibrosis atopy and airways lability. *Arch Dis Child* 1978; 53:873-7.
29. Hjetten L, Petrini B, Källenius G, Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1990; 45:397-400.
30. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992; 102:70-5.
31. Stroobant J. Viral infection in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1986; 79 (Suppl): 19-24.
32. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341 (8852): 1065-69.
33. Thompson AB, Smits WL, Pick RB JR. Immunomodulatory therapies for cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1992; 7(3):218-26.
34. Borger M. Inflammation in the lung in cystic fibrosis. *Clin Rev Allergy* 1991;9:119-42.
35. Suter S, Schaad B, Raux-Lombard P. Relation between tumor necrosis factor alpha and granulocyte elastase-alpha 1 proteinase inhibitor complexes in the plasma of patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1640-44.
36. Konston MV, Hoppel CL, Chai B, Davis P. Ibuprofen in children with cystic fibrosis: Pharmacokinetics and adverse effects. *J Pediatr* 1991; 118:956-64.
37. Auerbach HS, Williams M, Kilpatrick JA. Alternate day prednisolone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 2:686-8.
38. Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate day prednisolone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1991; 87:245-6.
39. McElvoney NG, Hubbard RC, Brrer P, Chernic MS, Caplan OB, Frank MM, Crystal RG. Aerosol alpha 1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. *Lancet* 1991; 337:392-4.
40. Vogelmeier C, Buhl R, Hoyt R. Aerosolization of recombinant SLPI to augment antineutrophil elastase protection of pulmonary epithelium. *J Appl Physiol* 1990; 69:1843-48.
41. Aitken ML, Burke W, Mc Donald G, Shak S. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *JAMA* 1992; 267(14): 1947-51.
42. Shark S, Capon DJ, Helmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:9188-92.
43. Stafanger G, Game S, Howitz P, Markossel E, Koch C. The clinical effect and the effect on the ciliary motility of oral N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1988; 11:1161-7.
44. Holzer FJ, Olinsky A, Phelon PD. Variability of airways hyperreactivity and allergy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1981; 56:455-9.
45. Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stockhouse CM, Alexander MF. Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. *Chest* 1988; 94:360-5.
46. Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stockhouse CM, Mellits ED, Baumgardner RA. A controlled trial of long-term bronchodilator therapy in cystic fibrosis. *Chest* 1991; 99:1088-92.
47. Weintraub S, Eschenbacher W. The inhaled bronchodilators ipratropium bromide and metaproterenol in adults with cystic fibrosis. *Chest* 1989; 95:861-4.
48. Winnie GB, Cowan RG, Wade NA. Intravenous immunoglobulin treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989; 144:309-14.
49. Van Wye JE, Collins MS, Baylor M. Pseudomonas hyperimmune globulin passive immunotherapy for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmon* 1990; 9:7-18.
50. Langford D, Hiller J. Prospective, controlled study of a polyvalent Pseudomonas vaccine in cystic fibrosis: Three year results. *Arch Dis Child* 1984; 59:1131-34.
51. Schood R, Lang A, Wedgewood J. Safety and immunogenicity of Pseudomonas aeruginosa conjugate A vaccine in cystic fibrosis. *Lancet* 1991; 338: 1236-37.
52. Spector M, Stern R. Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26 year experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:204-7.
53. Schidlow D, Taussig L, Knowles M. Concensus conference: Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Cystic fibrosis foundation* 1991;2:1-18.
54. Sweeney N, Fellows K. Bronchial artery embolization for severe hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 1990; 97:1322-26.
55. Stern R, Wood R, Boat T. Treatment and prognosis of massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:825-8.
56. Nixon PA, Orenstein DM, Curtis SE, Ross EA. Oxygen supplementation during exercise in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 59:807-111.
57. Coates A. Oxygen therapy, exercise ad cystic fibrosis. *Chest* 1992; 101:2-4.
58. Zinman R, Corey M, Coates A. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr* 1989; 114:368-77.
59. Davis PB, di Sant Agnese PA. Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis. *JAMA* 1978; 239:1851-54.
60. Hodson M, Madden M, Steven V. Noninvasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients - a potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991; 4:524-7.

61. Kerem E, Reisman J, Corey M. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. Arch Dis Child 1991; 66:1022-26.
62. Whitehead B, Helms P, Goodwin M. Heart - lung transplantation for cystic fibrosis. Arch Dis Child 1991; 66:1022-26.
63. Caine N, Sharpies L, Smyth R. Survival and quality of life of cystic fibrosis patients before and after heart lung transplantation. Transplant Proc 1991; 23: 1203-04.
64. Super M. Milestones in cystic fibrosis. Br Med Bull 1992; 48(4):717-37.
65. Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligon P, King M, et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 1990; 322(17):1189-94.
66. Cohrt RC, Jarvis C, Putnam RV. Effect of amiloride and tobramycin on pyocyanin expression in Pseudomonas aeruginosa. Am Rev Respir Dis 1990; 41:86.
67. Lisker A, Gilligon P, Wait K, Knowles M. In vitro activity of amiloride against bacteria isolated from patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmon 1991 ; 2:126-33.
68. Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1991; 325(8):533-8.
69. Coutelle C, Çaptan N, Hart S, Huxley C, Williamson R. Gene therapy for cystic fibrosis. Arch Dis Child 1993; 68(4):437-40.
70. Tizzano EF, Buchwold M. Recent advances in cystic fibrosis research. J Pediatr 1993; 122(6):985-8.
71. Flotte TR. Prospects for virus-based gene therapy for cystic fibrosis. J Biomembr 1993; 25(1):37-4.
72. Davies K, Williamson B. Gene therapy begins. BMJ 1993; 306(6893):1625-26.
73. Angier N. Gene therapy begins for fatal lung disease. The New York Times 1993 May; 24.
74. Crstal RG. In vivo human gene therapy for the respiratory manifestations of cystic fibrosis. Seventh annual North American cystic fibrosis conference. Dallas, Texas October 11-16. 1993, Ped Pulmon 1993; 9(Suppl):65 (plenory summaries).
75. Porteous DJ, Dorin R. Gene therapy for cystic fibrosis where and when? Hum Mot Genet 1993; 2131:211 -2.