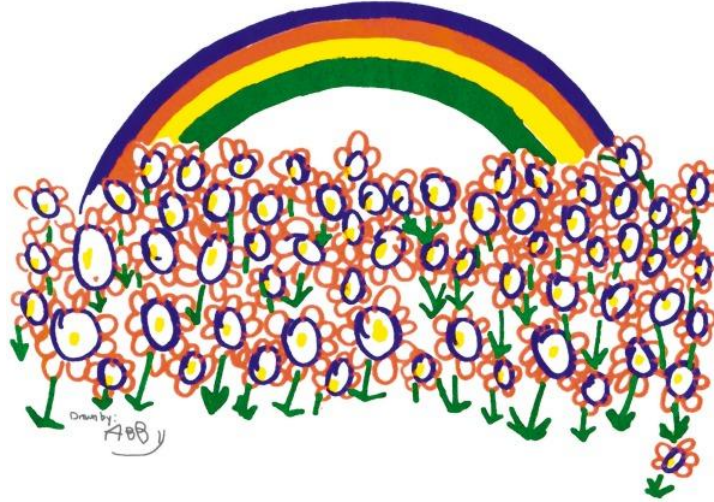


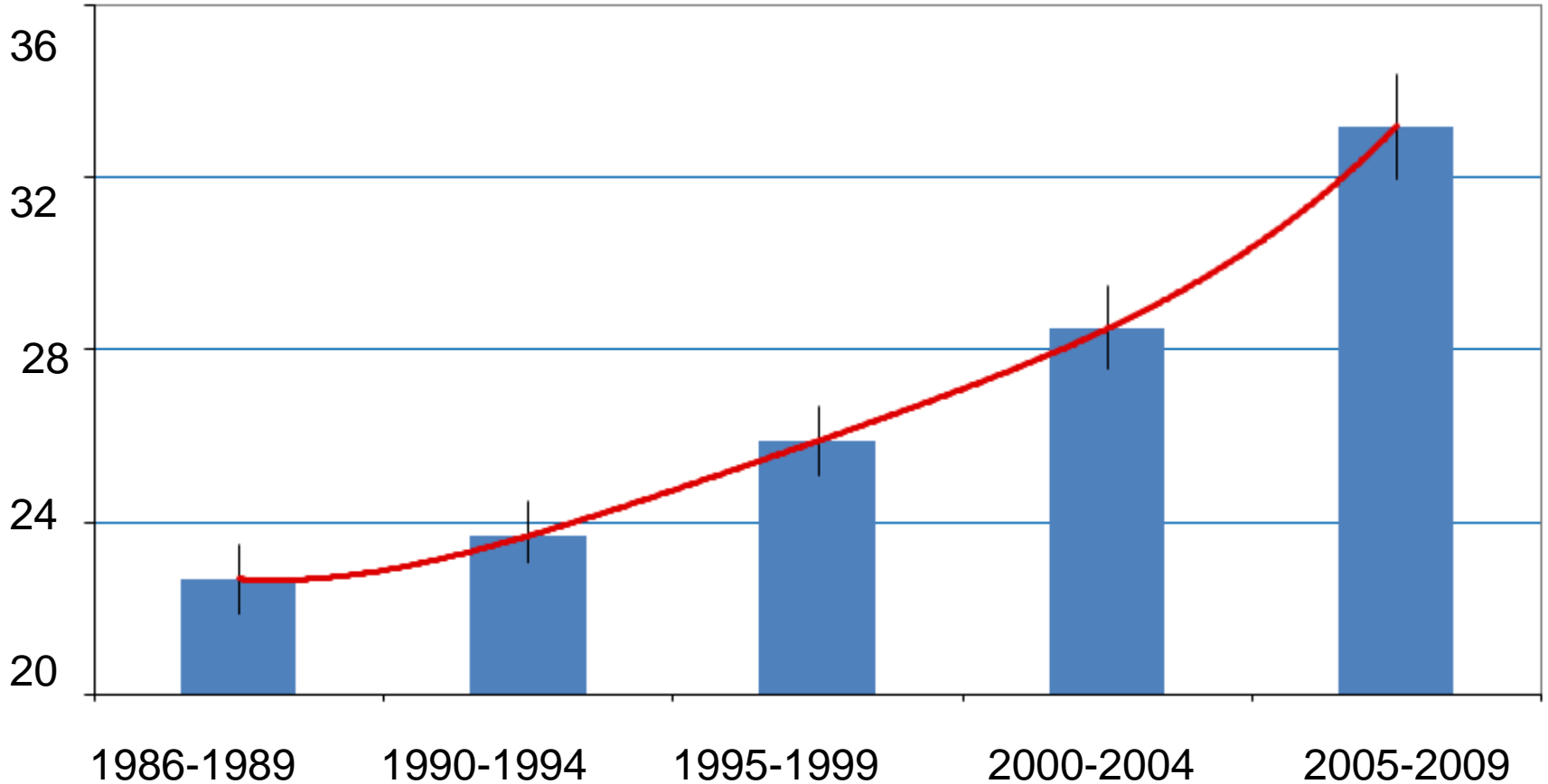
# KİSTİK FİBROZİSTE PATOGENEZ



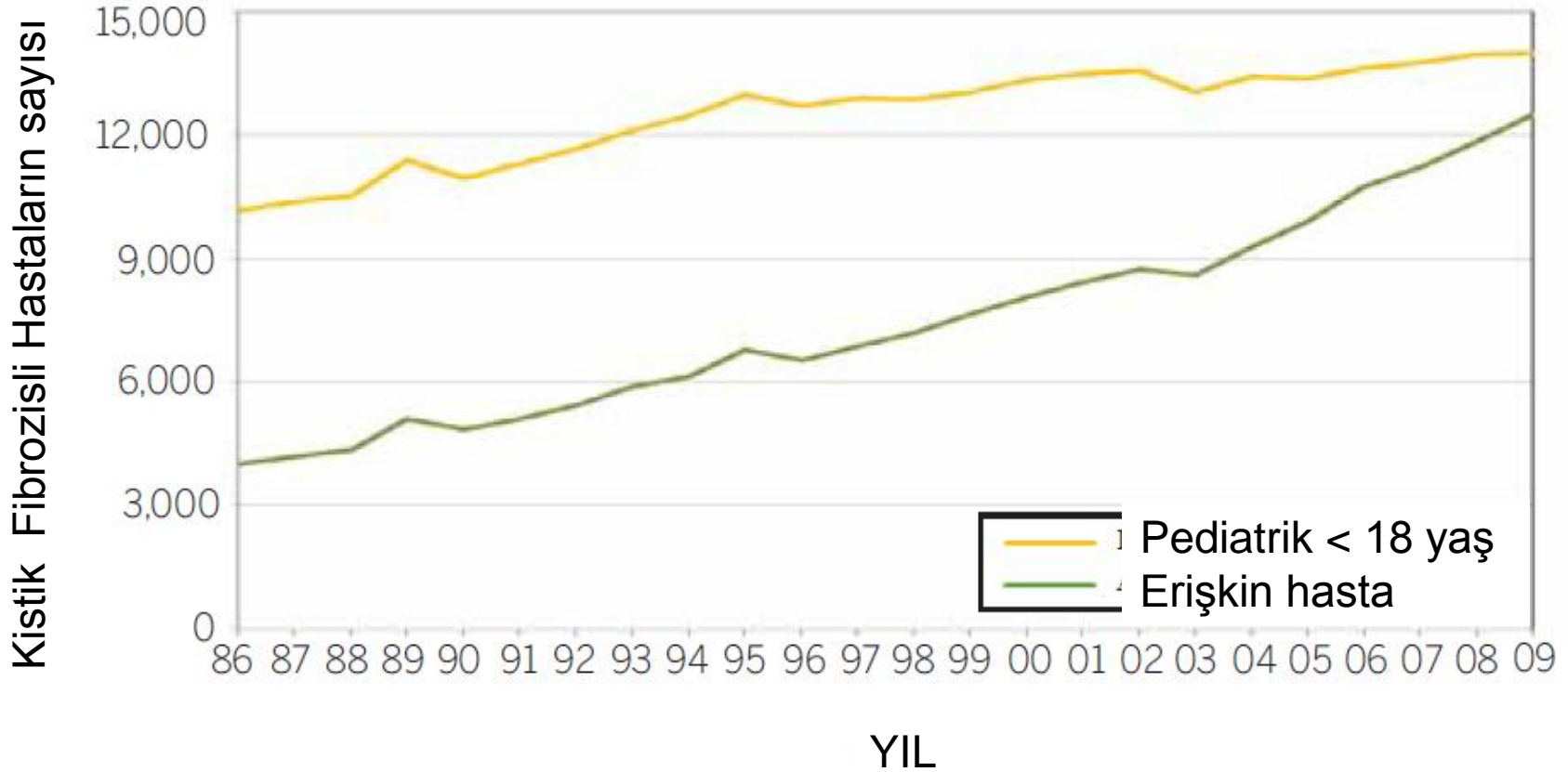
**Dr. Fazilet Karakoç**  
**Marmara Üniversitesi**  
**Çocuk Göğüs Hastalıkları**

Ortalama yaşam 1985' te 27 yıl  
2009'da 35.9 yıl

**Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2009**

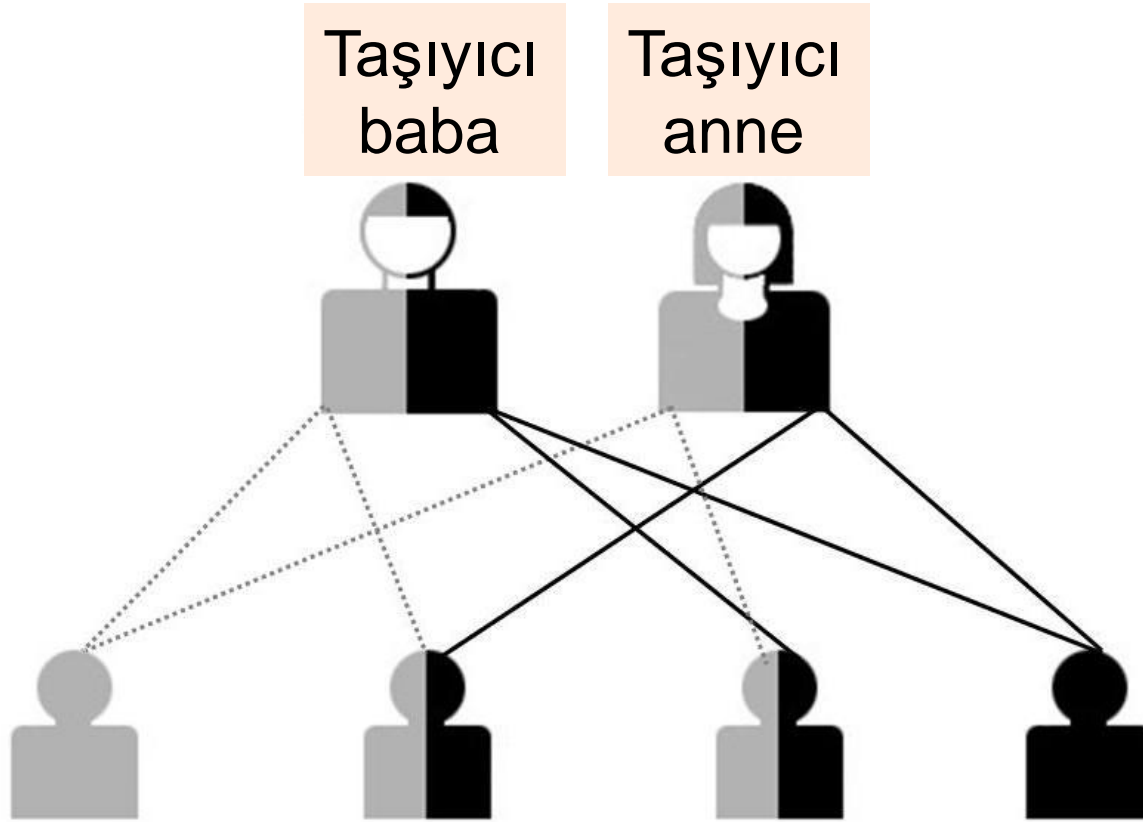


# Kistik Fibrozisli Hastalar



**Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2009**

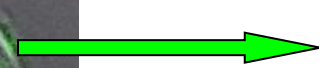
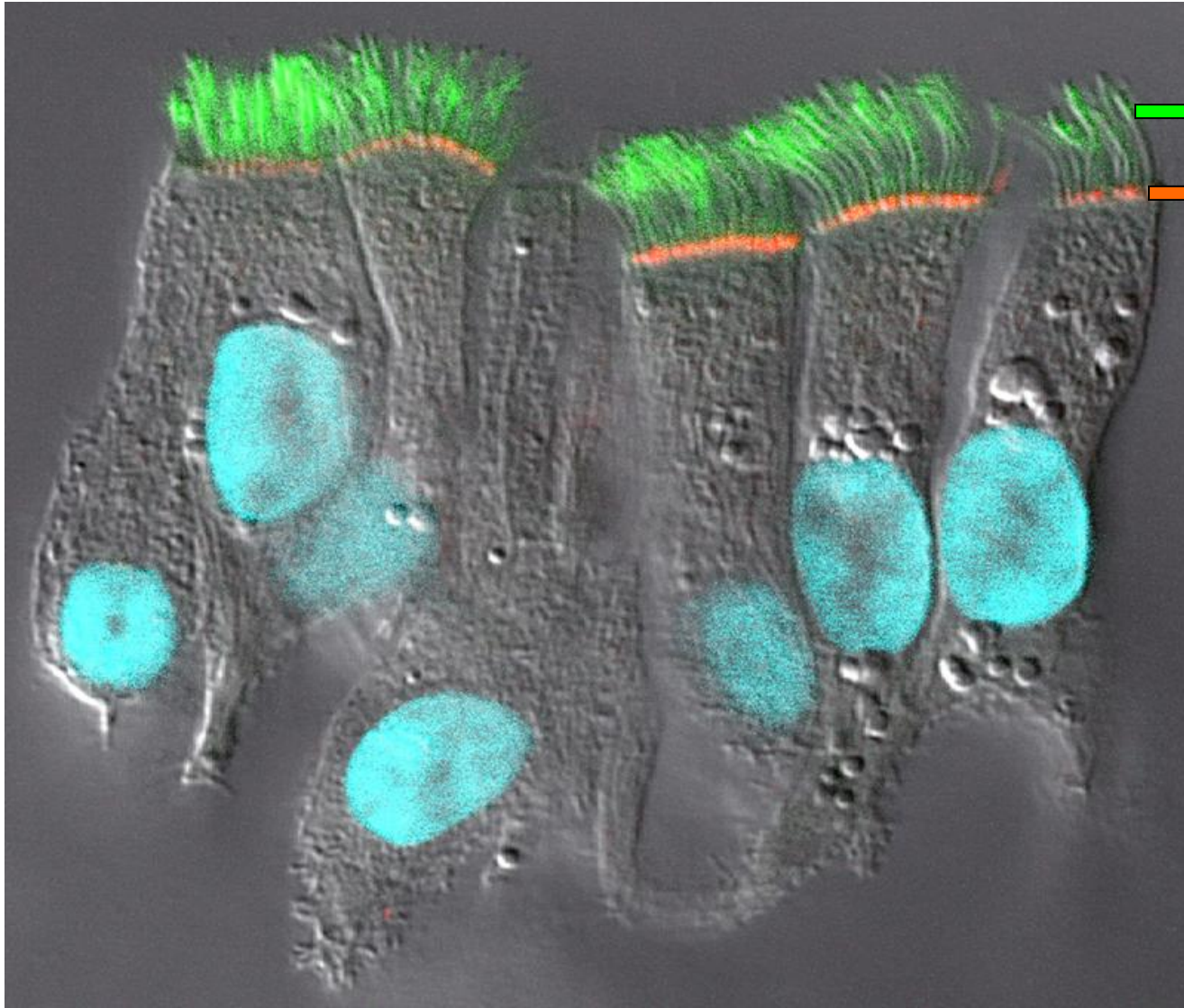
# Kistik Fibroziste Genetik Geçiř



Etkilenmemiř çocuk  
Taşıyıcı değil

Etkilenmemiř çocuk  
Taşıyıcı

**Kistik Fibrozisli  
çocuk**

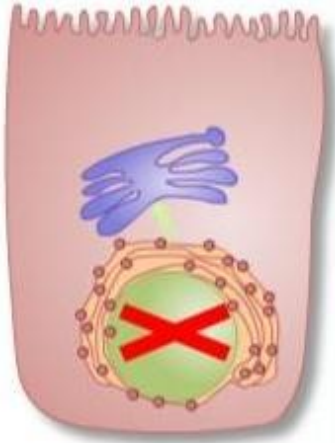


**SILYA**



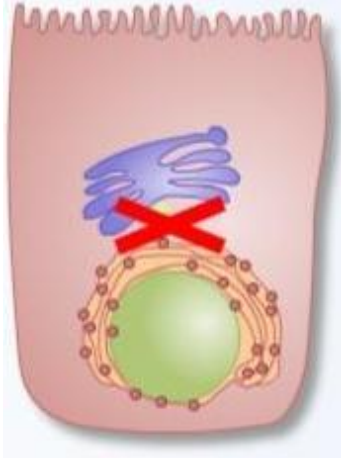
**CFTR**

# KFTR Mutasyonlarının sınıflandırılması



I

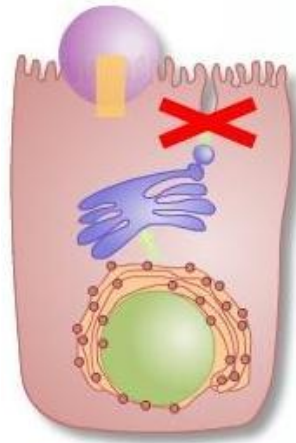
Üretim yok



II

ER  
olgunlaşma  
süreci bozuk

**$\Delta F508$**



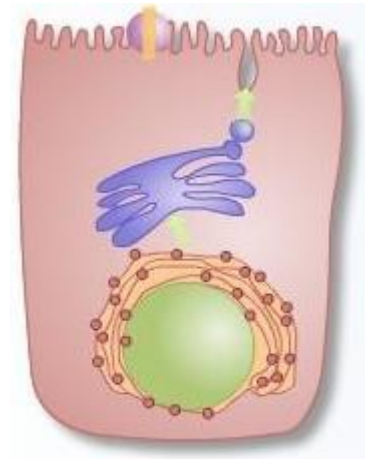
III

Regülasyon  
bozuk



IV

İleti bozuk



V

Miktar  
azalmış

## Kistik Fibrozis Mutasyonlarının sıklığı

$\Delta$ 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>

---

## **Highest Heterogeneity for Cystic Fibrosis: 36 Mutations Account for 75% of All CF Chromosomes in Turkish Patients**

---

Mehmet Okyay Kılınç,<sup>1</sup> Vasiliki Ninidu Ninis,<sup>1</sup> Elif Dağlı,<sup>2</sup> Mübeccel Demirkol,<sup>3</sup> Ferda Özkımay,<sup>4</sup> Zeliha Arıkan,<sup>5</sup> Özgür Çoğulu,<sup>4</sup> Gülден Hüner,<sup>3</sup> Fazilet Karakoç,<sup>2</sup> and Ashhan Tolun<sup>1\*</sup>




**Ülkemizde KF sıklığı???? 1/ 3000- 1/ 4000**

**Kayıtlı izlenmekte olan hasta sayısı:1500??**



# Genotip ve mortalite

## Genotip hastalığı ve mortaliteyi etkiler

	Patients (n)	Person-years	Deaths	Crude mortality rate*
<b>Genotype</b>				
ΔF508/ΔF508	9144	51 164	1019	19.9
ΔF508/G551D	593	3247	60	18.5
ΔF508/G542X	574	3239	57	17.6
ΔF508/N1303K	303	1778	30	16.9
ΔF508/W1282X	278	1618	36	22.3
ΔF508/R553X	230	1335	21	15.7
ΔF508/621-1G→T	213	1268	27	21.0
ΔF508/1717-1G→A	120	619	13	21.0
ΔF508/ΔI507	318	897	8	8.9 
ΔF508/R117H	177	844	8	9.5 
ΔF508/3849+10 kbC→T	151	700	13	18.6
ΔF508/2789+5G→A	86	444	4	9.0 
ΔF508/other	3434	19 170	372	19.4
Other/other	2232	10 494	233	22.2

# Kistik Fibrozis Mutasyonlarının Klinik sonuçları

**KF**

**Normal**

**CBAVD,  
KOAH  
pankreatit,  
vb.**

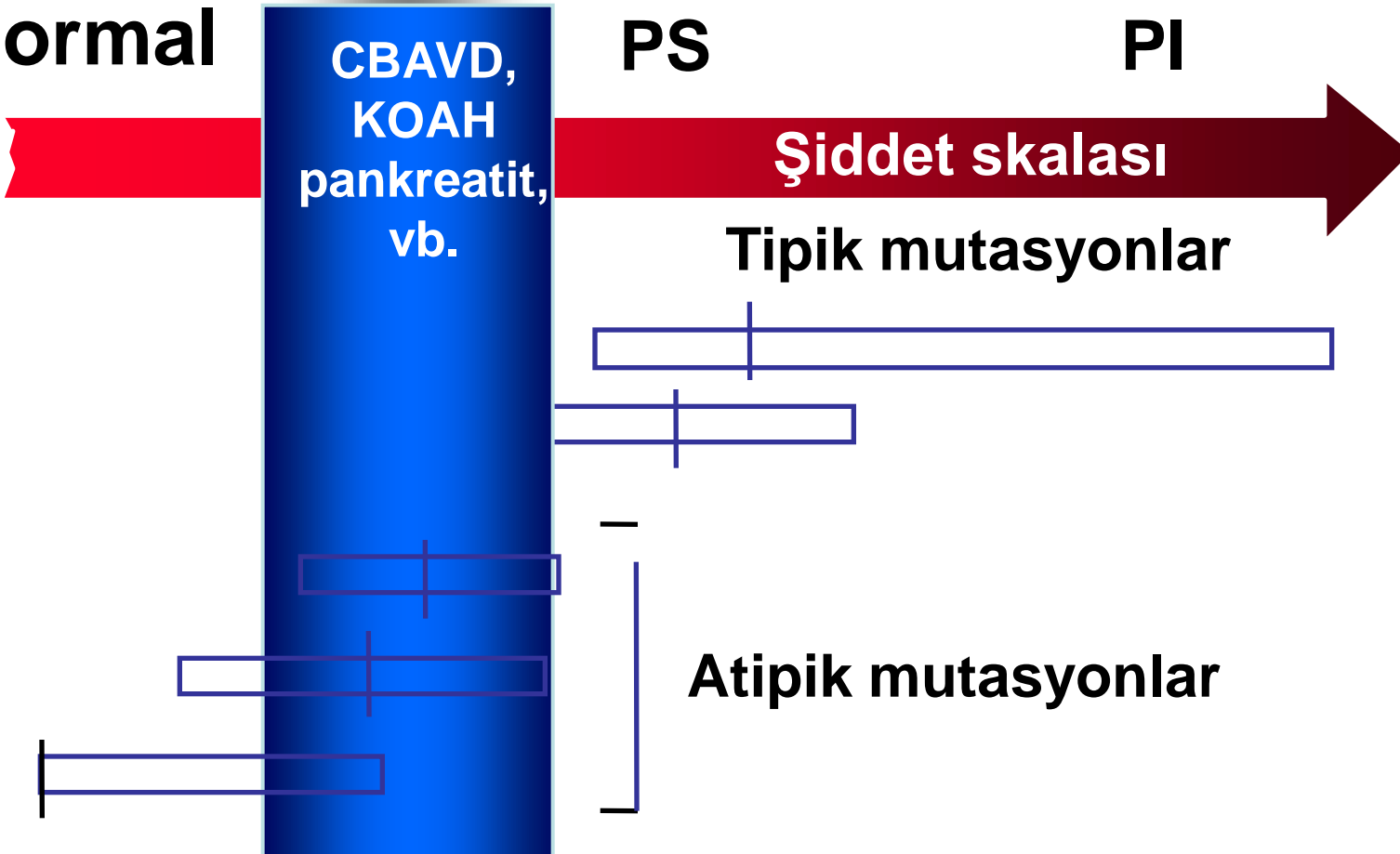
**PS**

**PI**

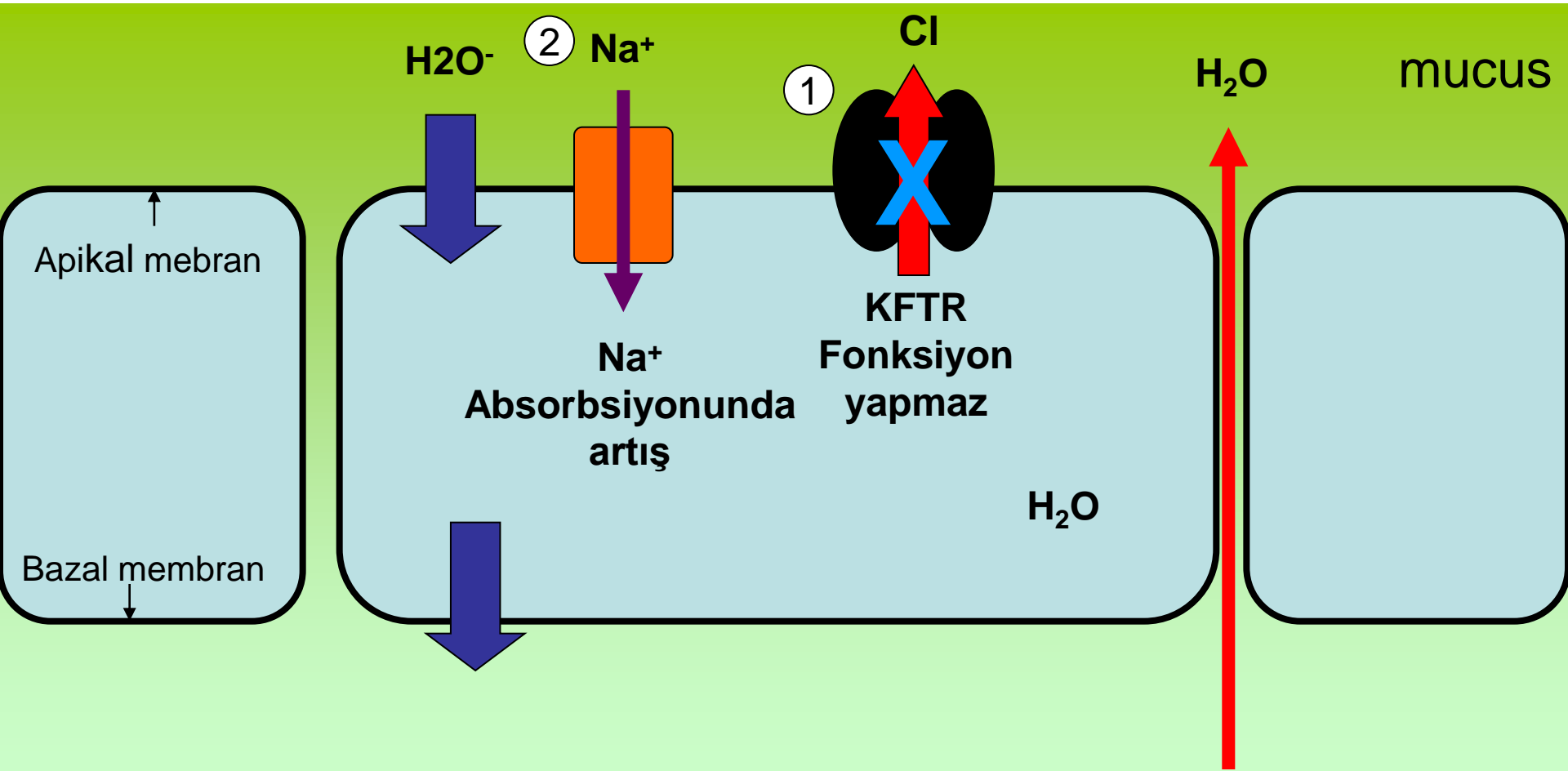
**Şiddet skalası**

**Tipik mutasyonlar**

**Atipik mutasyonlar**



# Mukus dehidrate ve yapışkandır



# Kistik Fibrozis Fenotipini etkileyen faktörler

**KFTR mutasyonu**



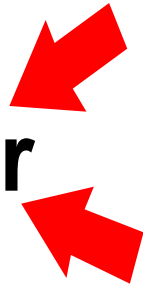
**Temel bozukluk**



**Semptomlar**

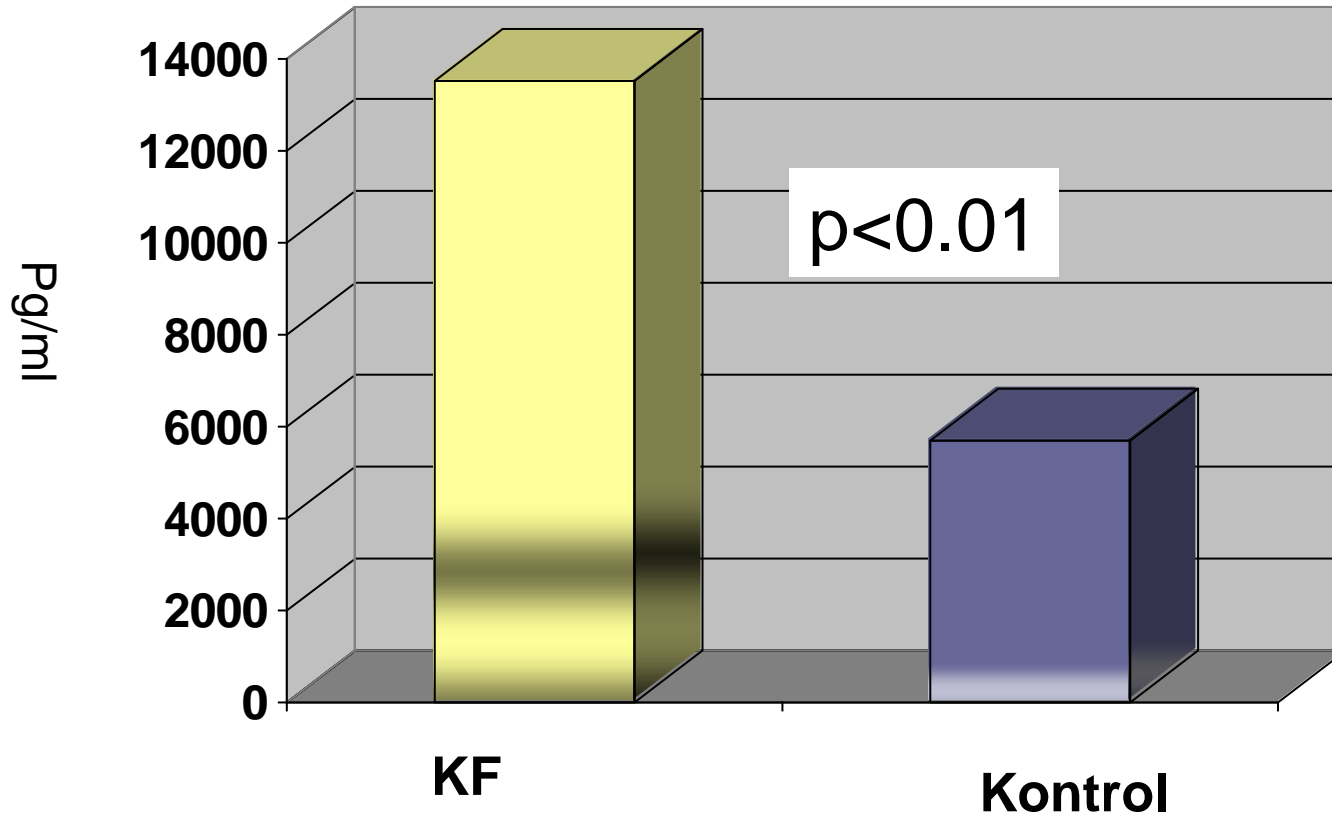
**Modifiye eden genler**

**Çevresel faktörler**



# TGF b-1 yüksekliği Kistik Fibrozisli hastalarda

- Nötrofilik inflamasyon
- Azalmış SFT
- Hastane yatışı hikayesi ile koreledir



# **Kistik Fibrozis**

## **Akciğer Hastalığında Patogenez**

**KFTR fonksiyon bozukluğu**

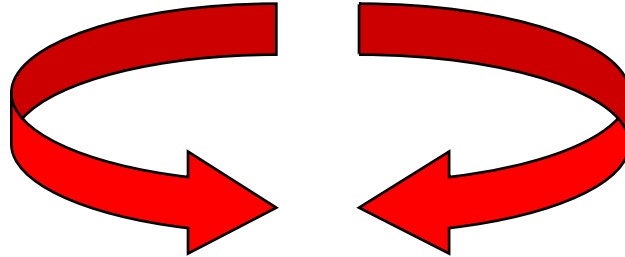


**Elektrolit transport anormallikleri**



**DEĞİŞMİŞ HAVA YOLU SEKRESYONLARI**

**ENFLAMASYON**



**ENFEKSİYON**

**DOKU HASARI**

Hava yolu lumeni

Mukus tabakası

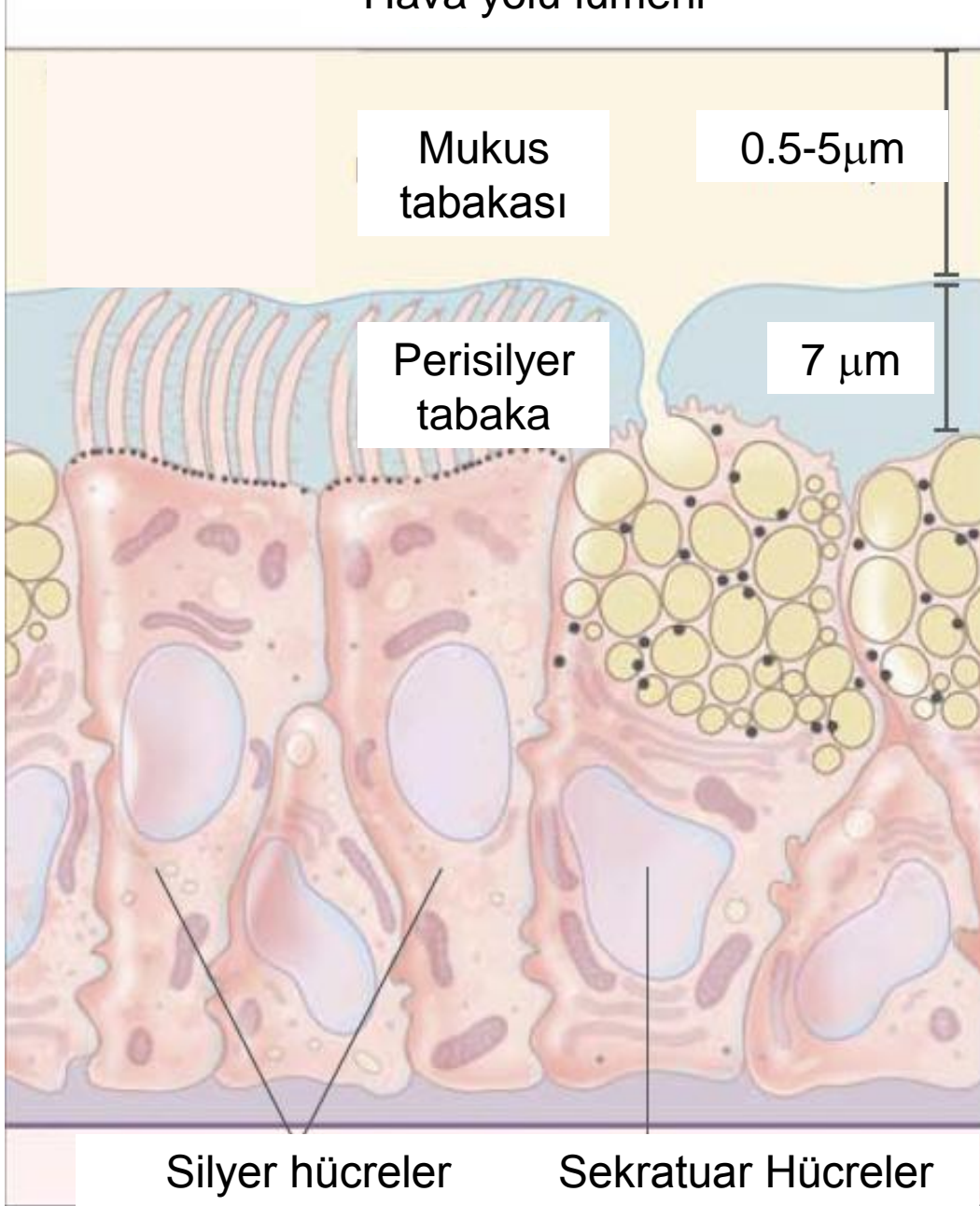
0.5-5 $\mu$ m

Perisilyer tabaka

7  $\mu$ m

Silyer hücreler

Sekretuar Hücreler



# Perisilyer sıvı volümü/ yüksekliği

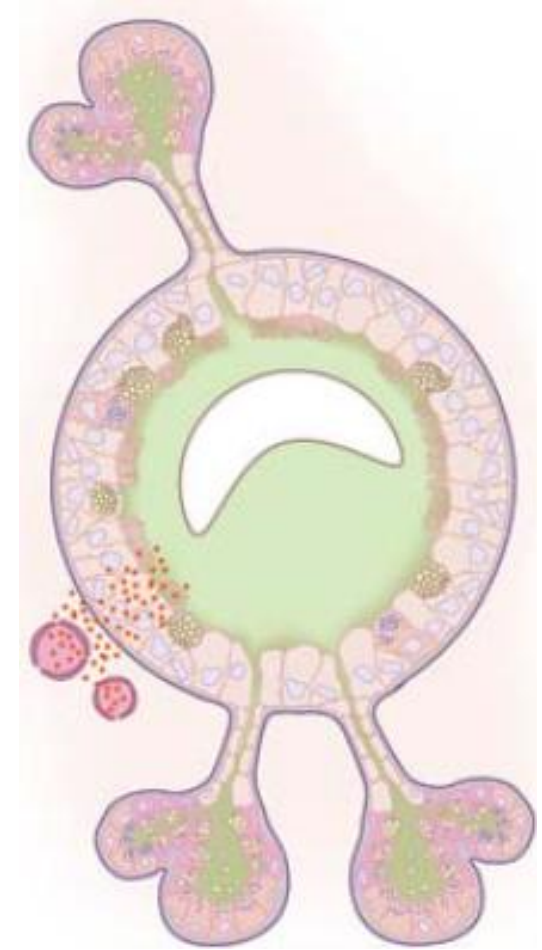
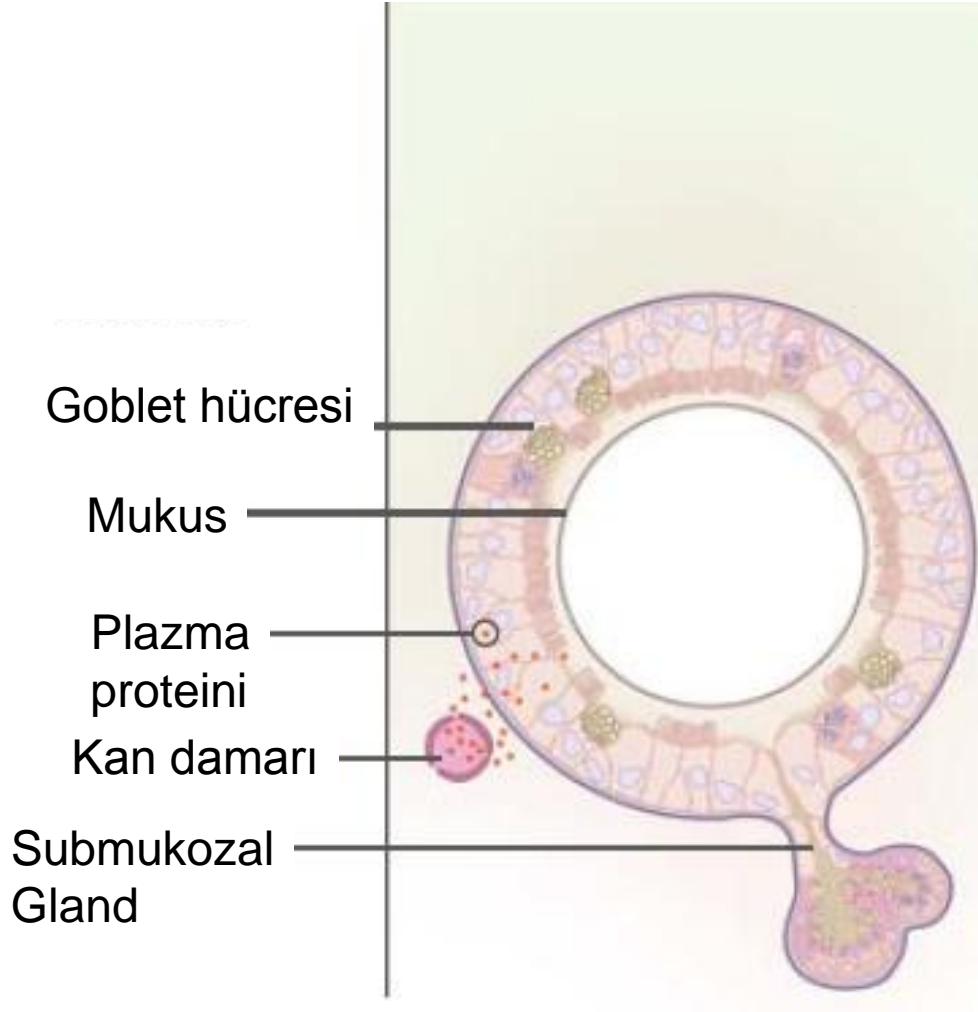
- Mukosilyer klirens açısından çok önemli
- Silyer hareketler için düşük yoğunlukta bir çevre oluşturur
- Yüksek molekül ağırlıklı müsinlerin birbirlerine ve epitel tabakasına yapışmasını engeller
- Kistik Fibrozisli hastalarda ion transport anormallikleri PSS volumunu azaltır ve dehidrate olmasına neden olur



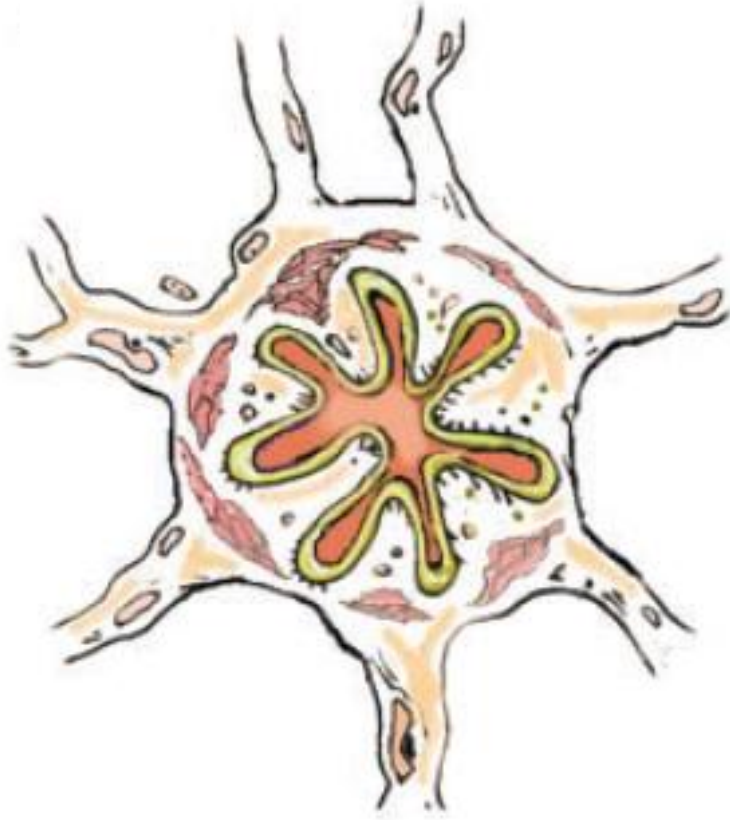
# Kistik Fibrozisli hastalarda sekresyonlar koyu ve yapışkandır

- Degrade olan nütrofillerden gelen DNA, F- Aktin
- Enfeksiyon ve enflamasyon ile ilişkili değişiklikler
- Müsin moleküllerindeki değişiklikler

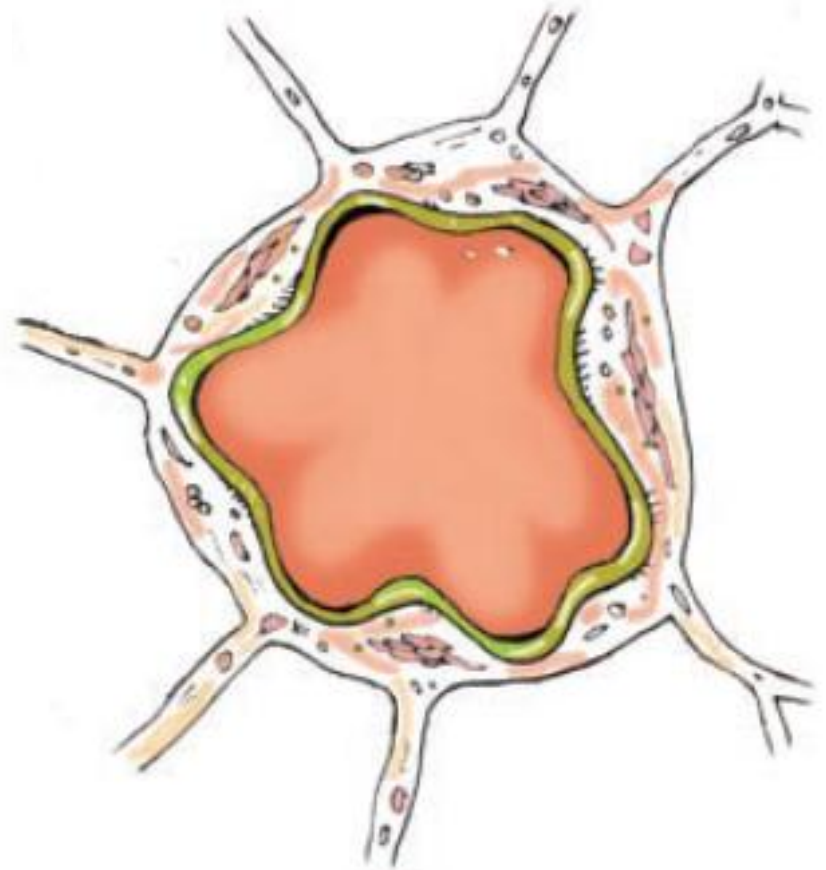
# Normal kişilerde -Kistik Fibrozisli hastalarda hava yolları



# SAĞLIKLI KİŞİLERDE KÜÇÜK HAVA YOLLARI

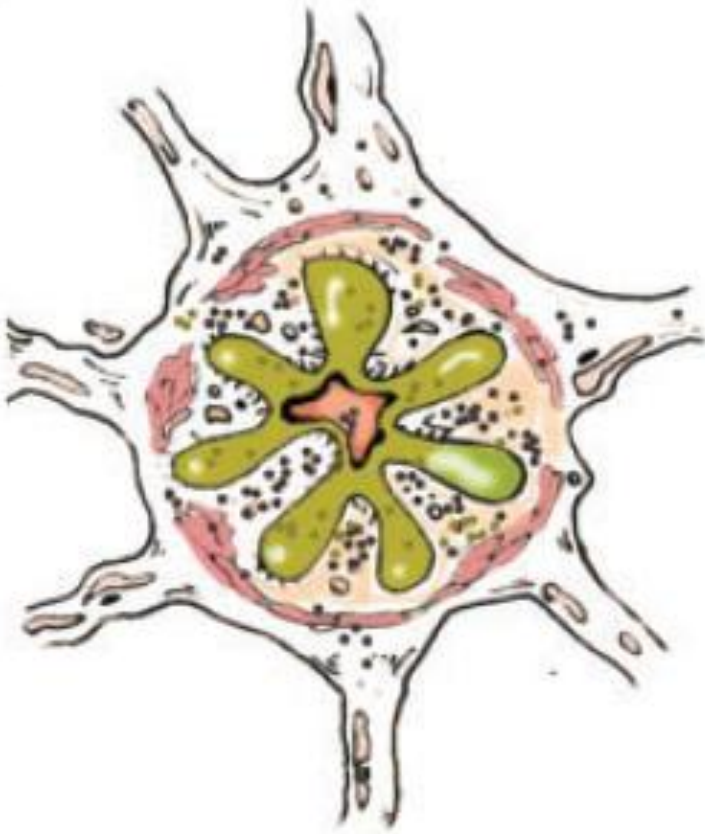


**EKSPİRYUM**

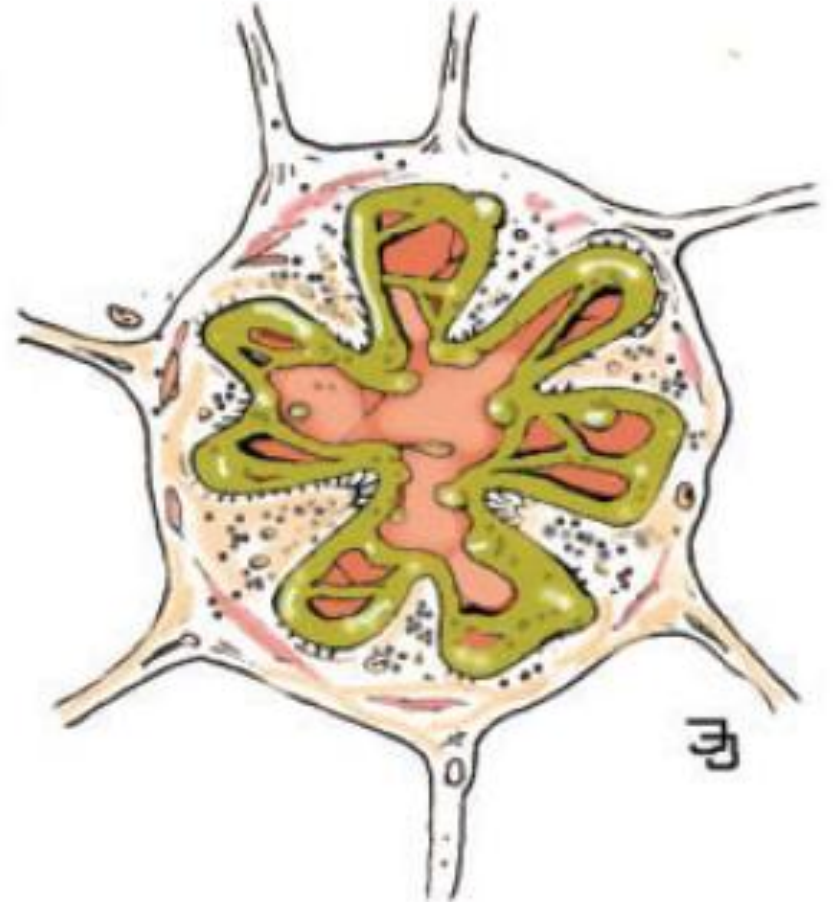


**İNSPİRYUM**

# SAĞLIKLI KİŞİLERDE KÜÇÜK HAVA YOLLARI

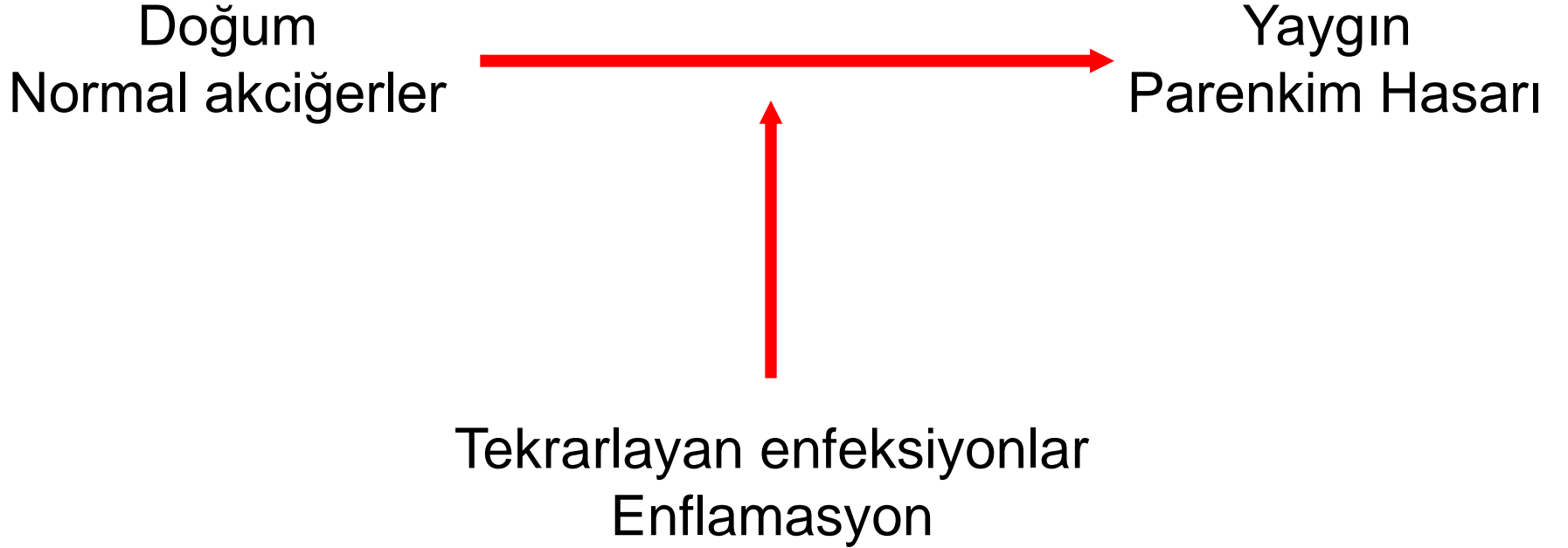


**EKSPİRYUM**



**İNSPİRYUM**

# Kistik Fibrozisli Hastalarda patogenez



# Kistik Fibrozisli Hastalarda patogenez

Prenatal remodeling  
CFTR ile ilişkili??



- Fibrotik
- Glandular
- Musküler
- Vasküler

Doğum  
Normal akciğerler??

- Submukozal glandlarda genişleme
- Anormal hava yolu epiteli
- Enflamasyon



Yaygın  
Parenkim Hasarı



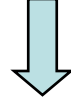
Tekrarlayan enfeksiyonlar  
Enflamasyon

# Kistik Fibrozis Akciğer Hastalığında Patogenez

KFTR fonksiyon bozukluğu

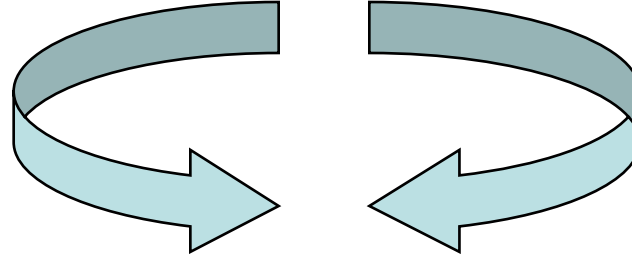


Elektrolit transport anormallikleri



DEĞİŞMİŞ HAVA YOLU SEKRESYONLARI

**ENFLAMASYON**

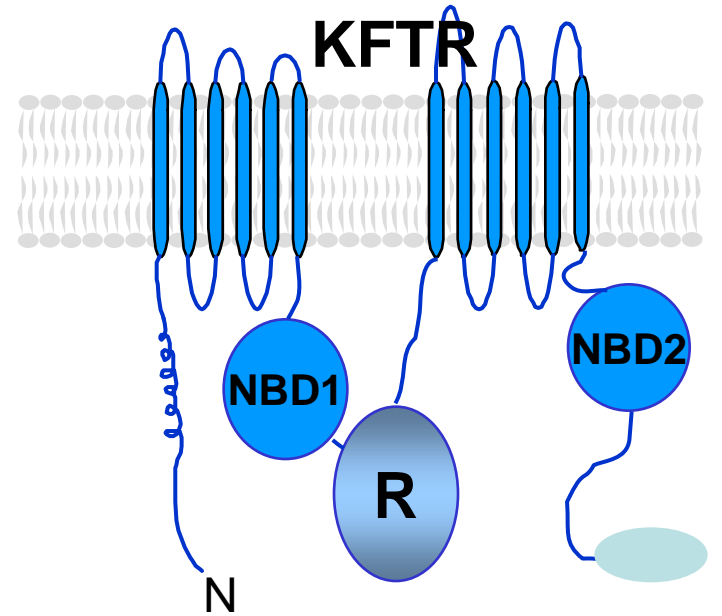
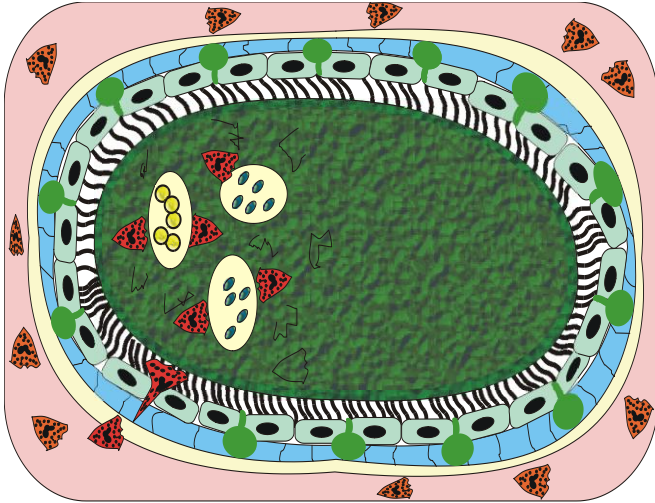


**ENFEKSİYON**

**DOKU HASARI**

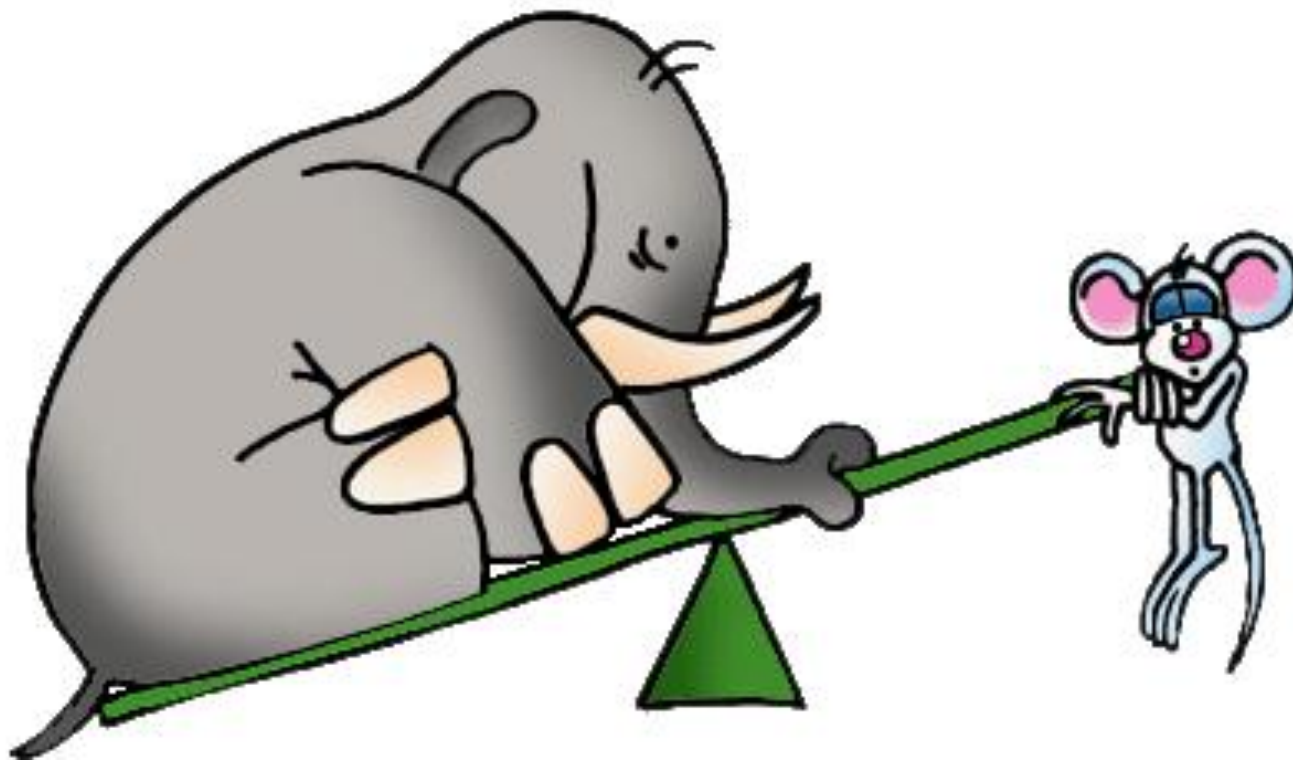
# Kistik Fibrozis enflamasyon

**ENFEKSİYON?**



**KFTR MUTASYONU?**





**Proinflamatuvar  
Sitokinler**

**IL8**

**IL1**

**TNF $\alpha$**

**Mip-2**

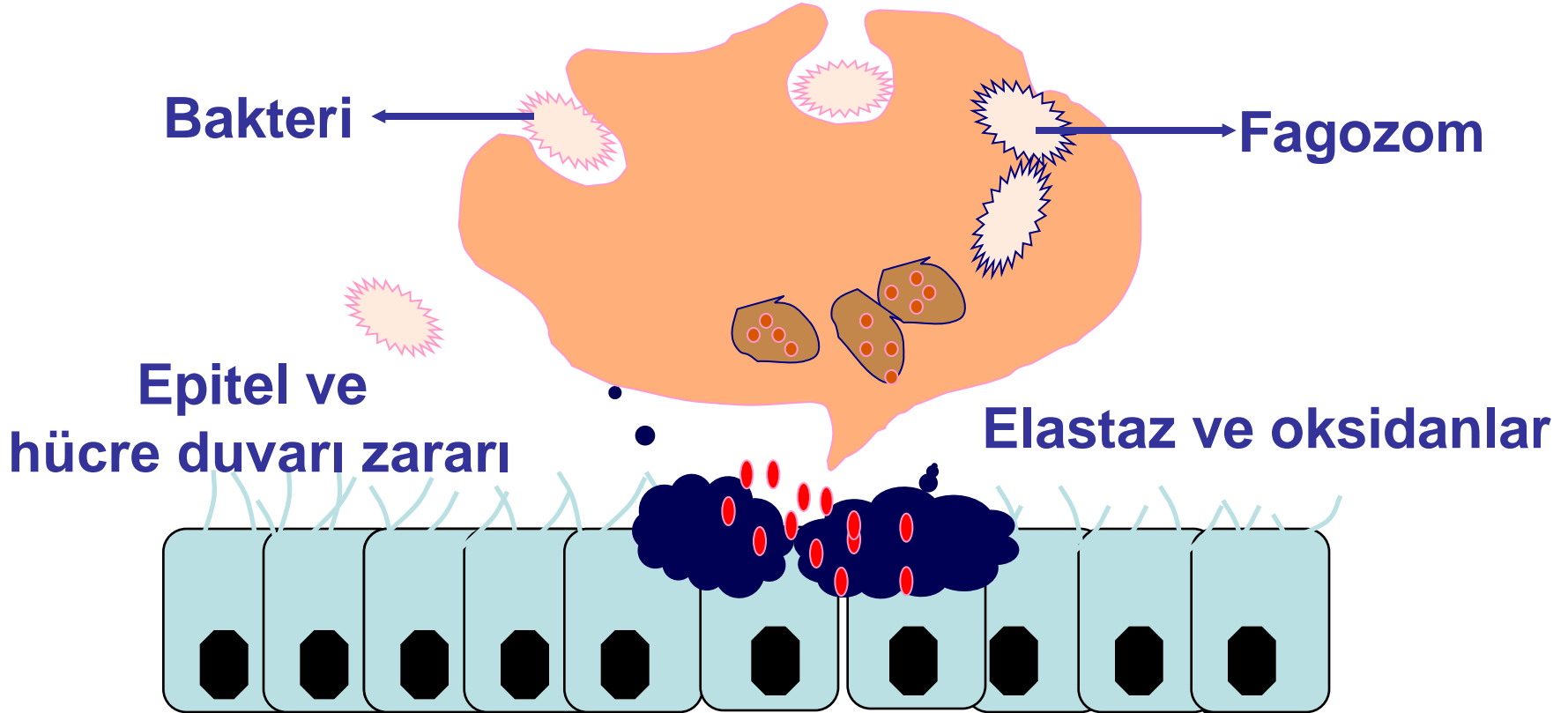
**IL17**

**Antiinflamatuvar  
Sitokinler**

**IL10**

**Elizur A, Chest 2008**

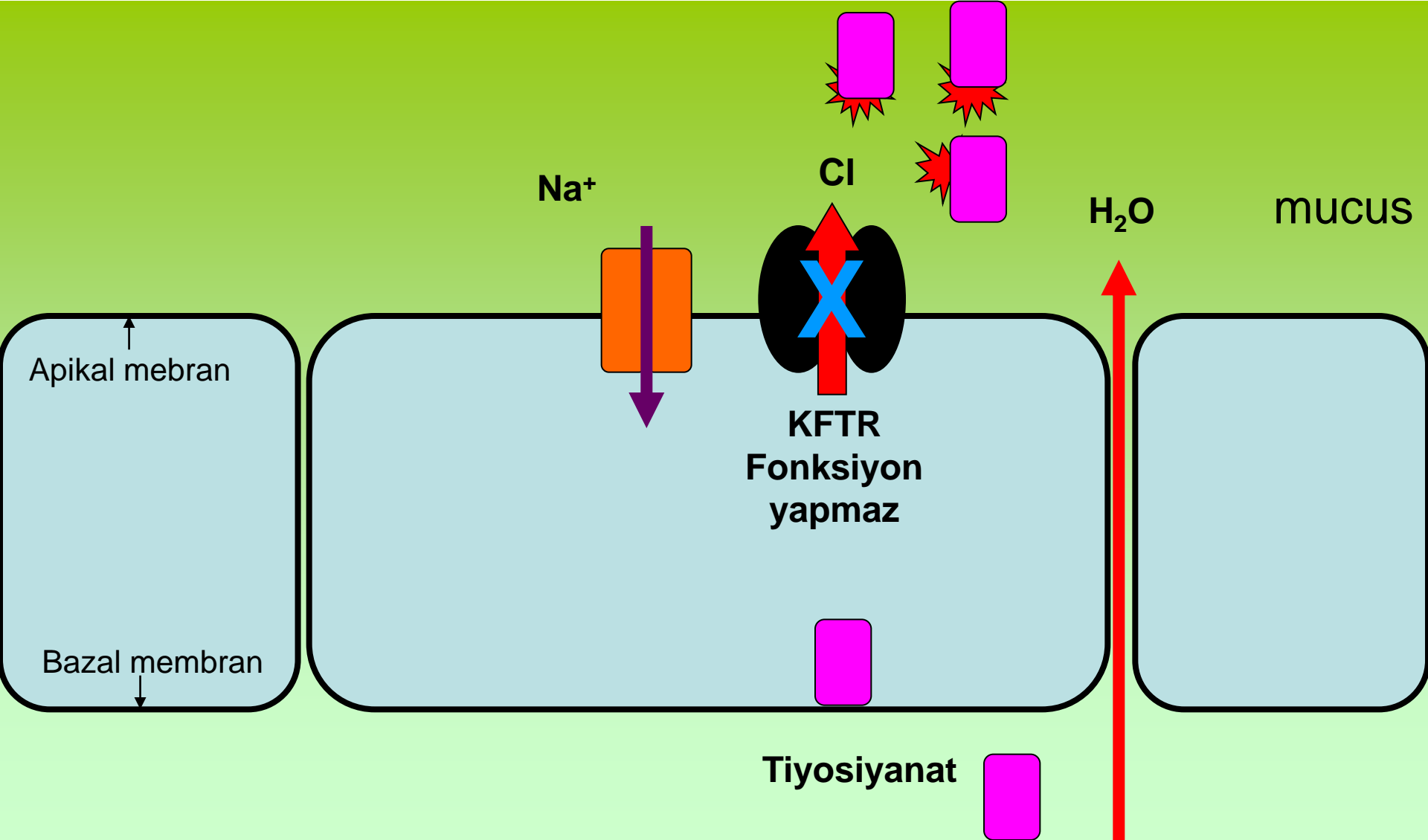
# Nötrofiller tarafından elastaz ve oksidanların salınımı



# Matrix Metaloproteazların Kistik Fibrozis Akciğer Hastalığındaki yeri nedir? A Gaggar ERJ, 2011

MMP-2	Remodeling İyon transport reg	BAL+, Egezezbasyonda serumda azalır
MMP-7	Hasar/ tamir	Hava yolu epitelinde +
MMP-8	İnflamatuar cevap reg, remodeling	Serumda ↑, SFT ile negatif korele
MMP-9	İnflamatuar cevap reg, remodeling	Alt hava yolu sekresyonlarında ↑ SFT ile negatif korele
MMP-12	Hava yolu/parenkim remodeling reg	Serum ve balgamda +

# Tiyosiyanat transportu srebtest oksijen radikalleri hasarını önler

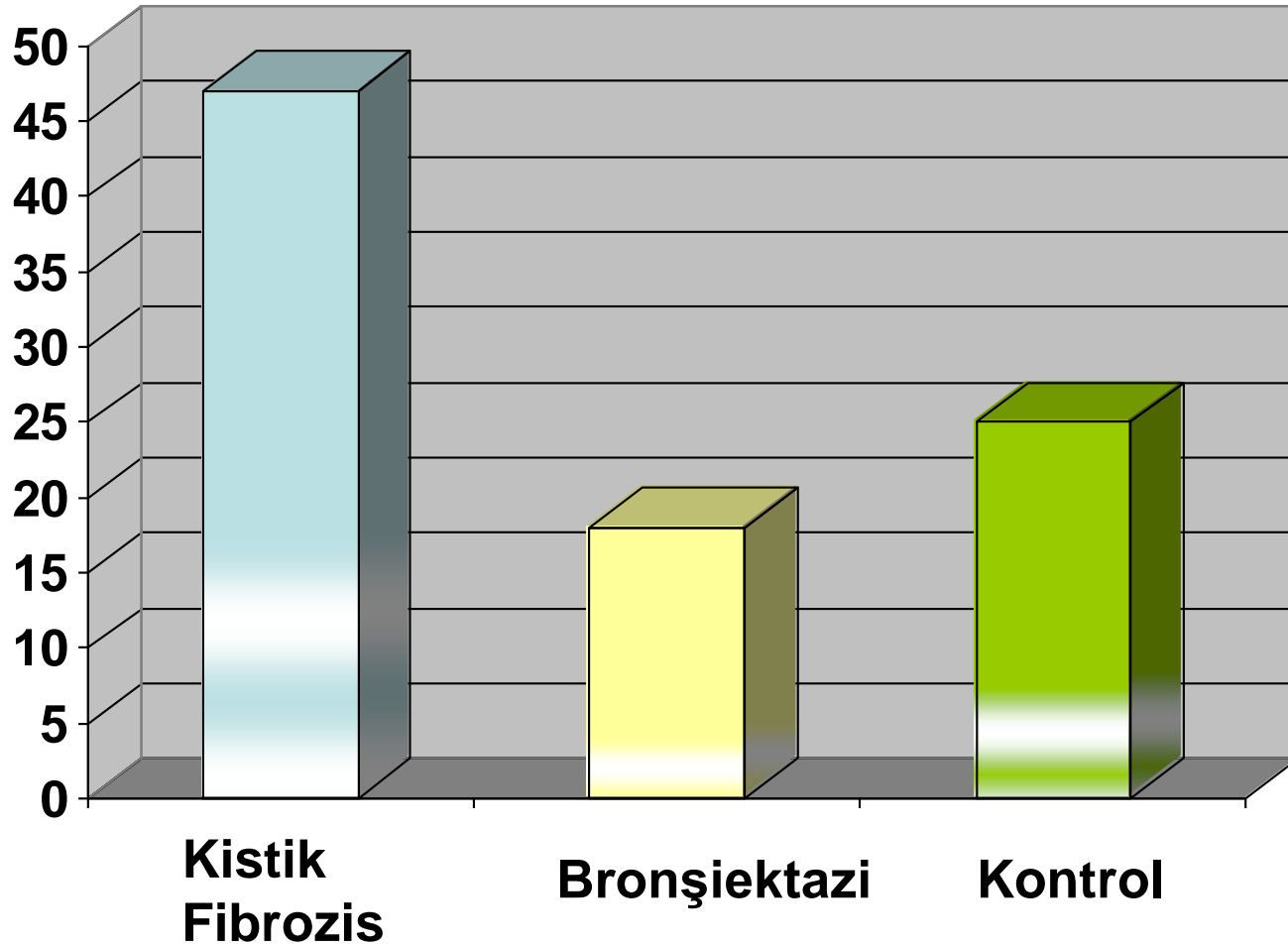


# Kistik Fibrozisli Hastalarda anormal Seramid birikimi

- Solunum epiteli hücrelerinin erken ölümü
- Bakterial adhezyonun artması

**M.Conese, 2011**

# Apoptozis Kistik Fibrozis Akciğer Hastalığında rol oynar mı????



# Kistik Fibrozis Akciğer Hastalığında Patogenez

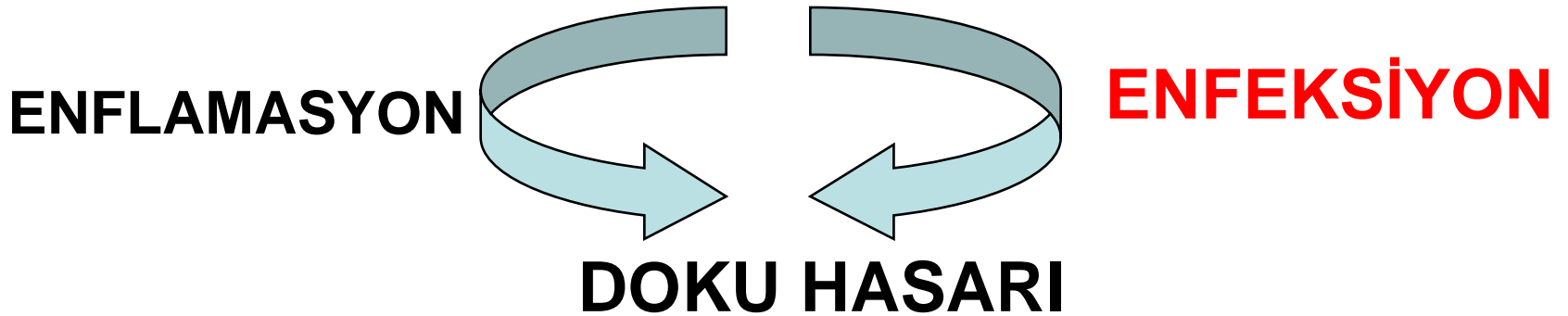
**KFTR fonksiyon bozukluğu**



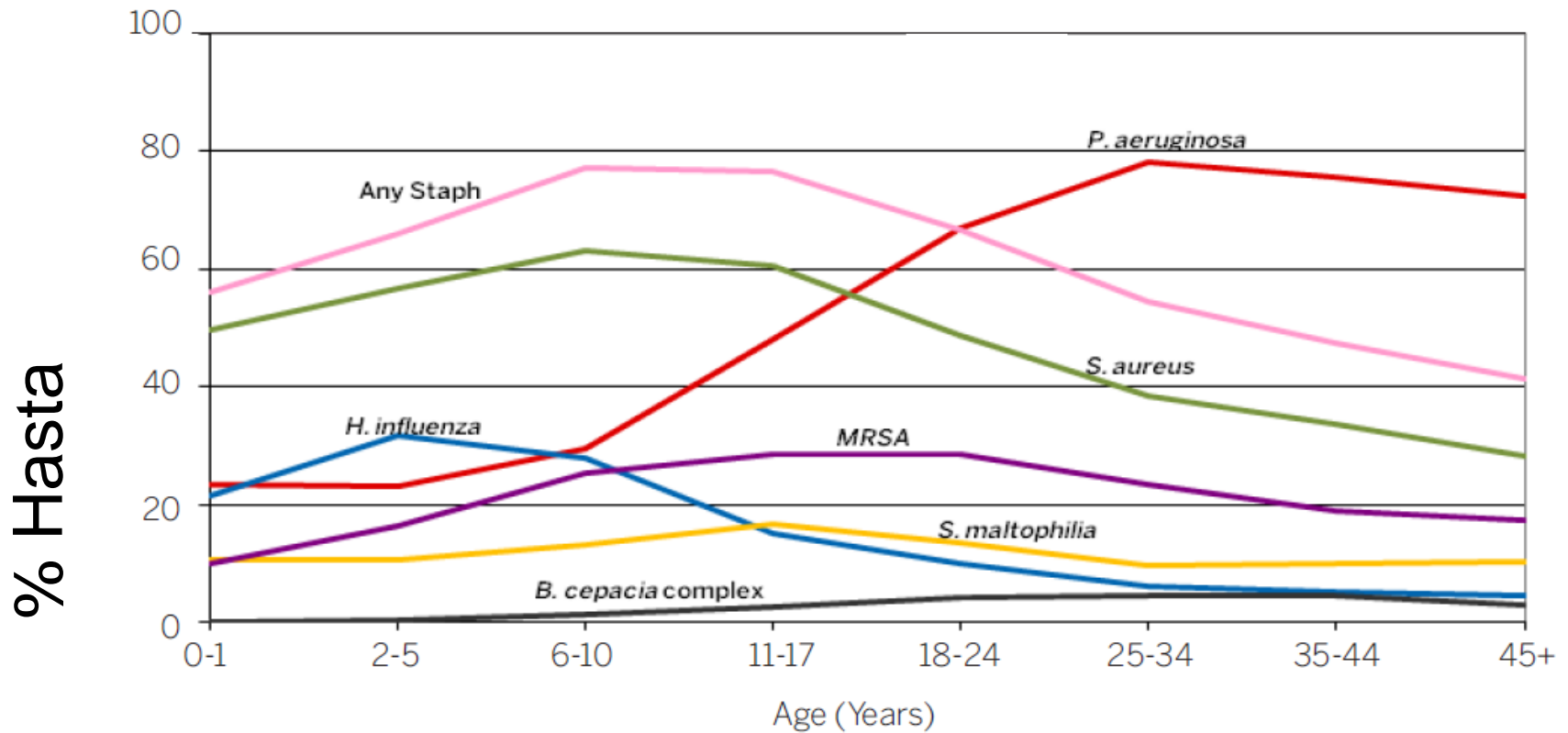
**Elektrolit transport anormallikleri**



**DEĞİŞMİŞ HAVA YOLU SEKRESYONLARI**



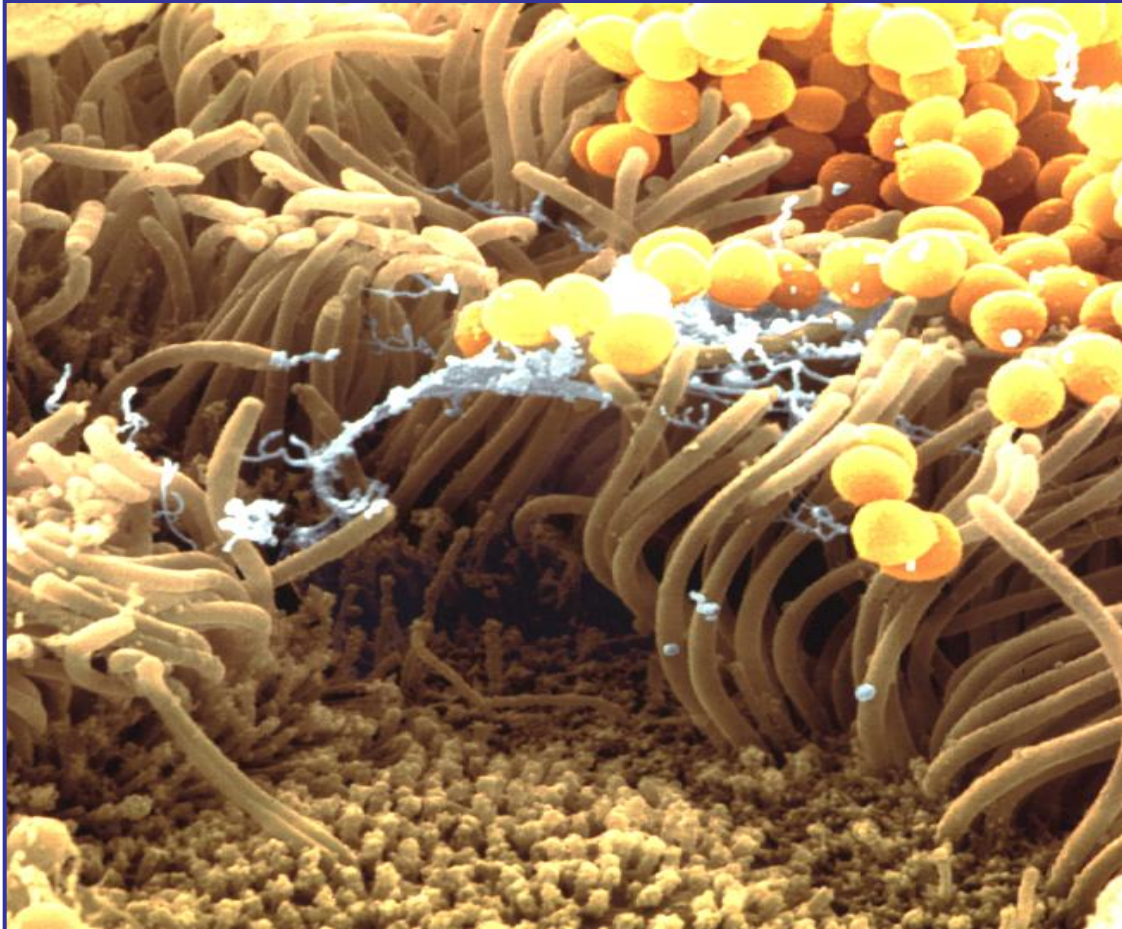
# KF'li hastaların solunum sisteminde en sık rastlanan mikroorganizmalar



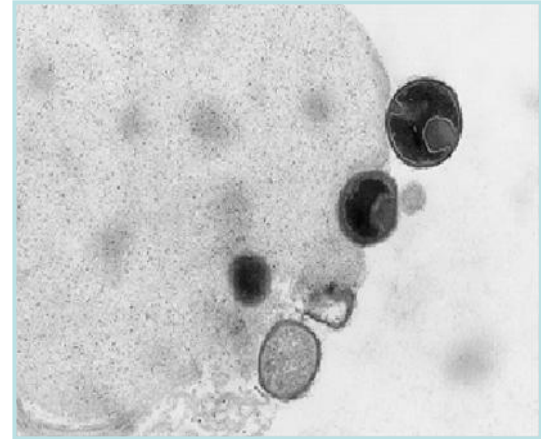
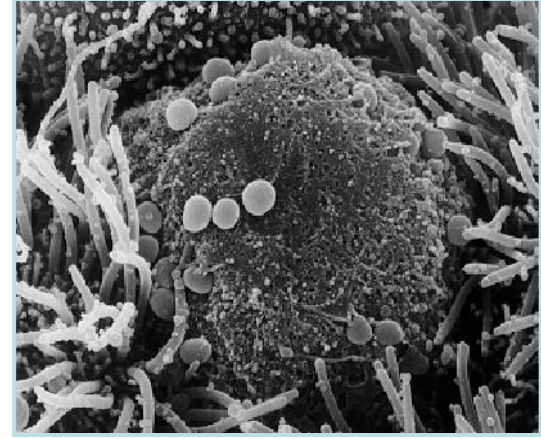
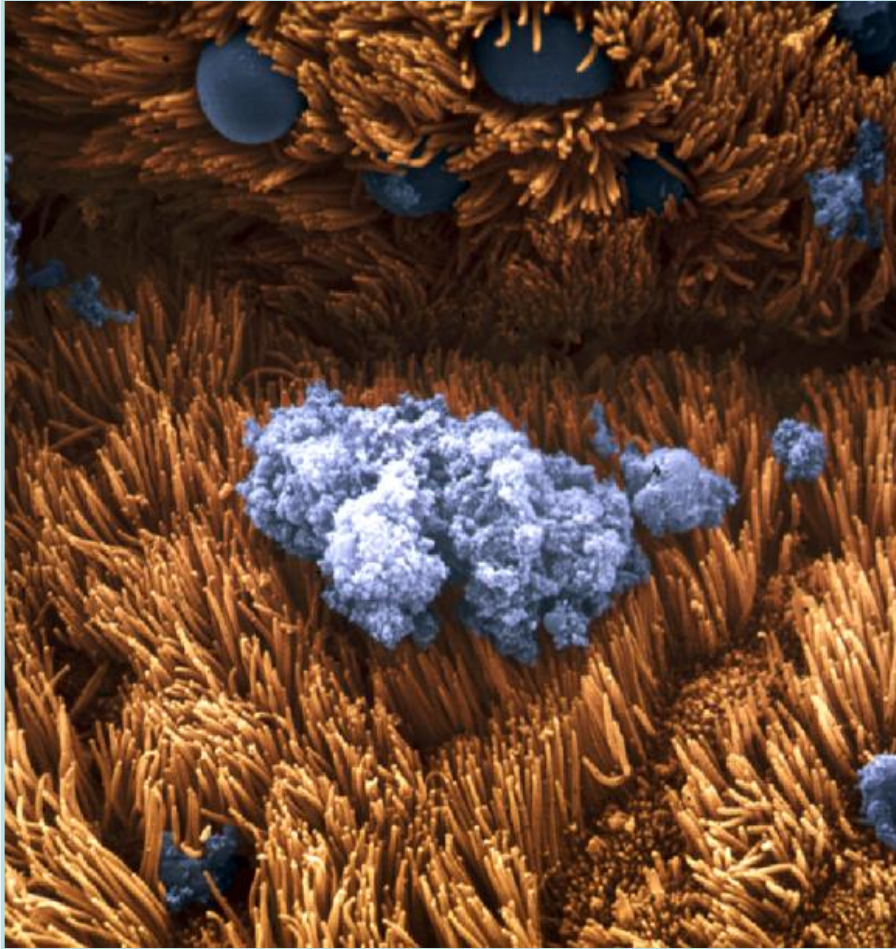
Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Report, 2009



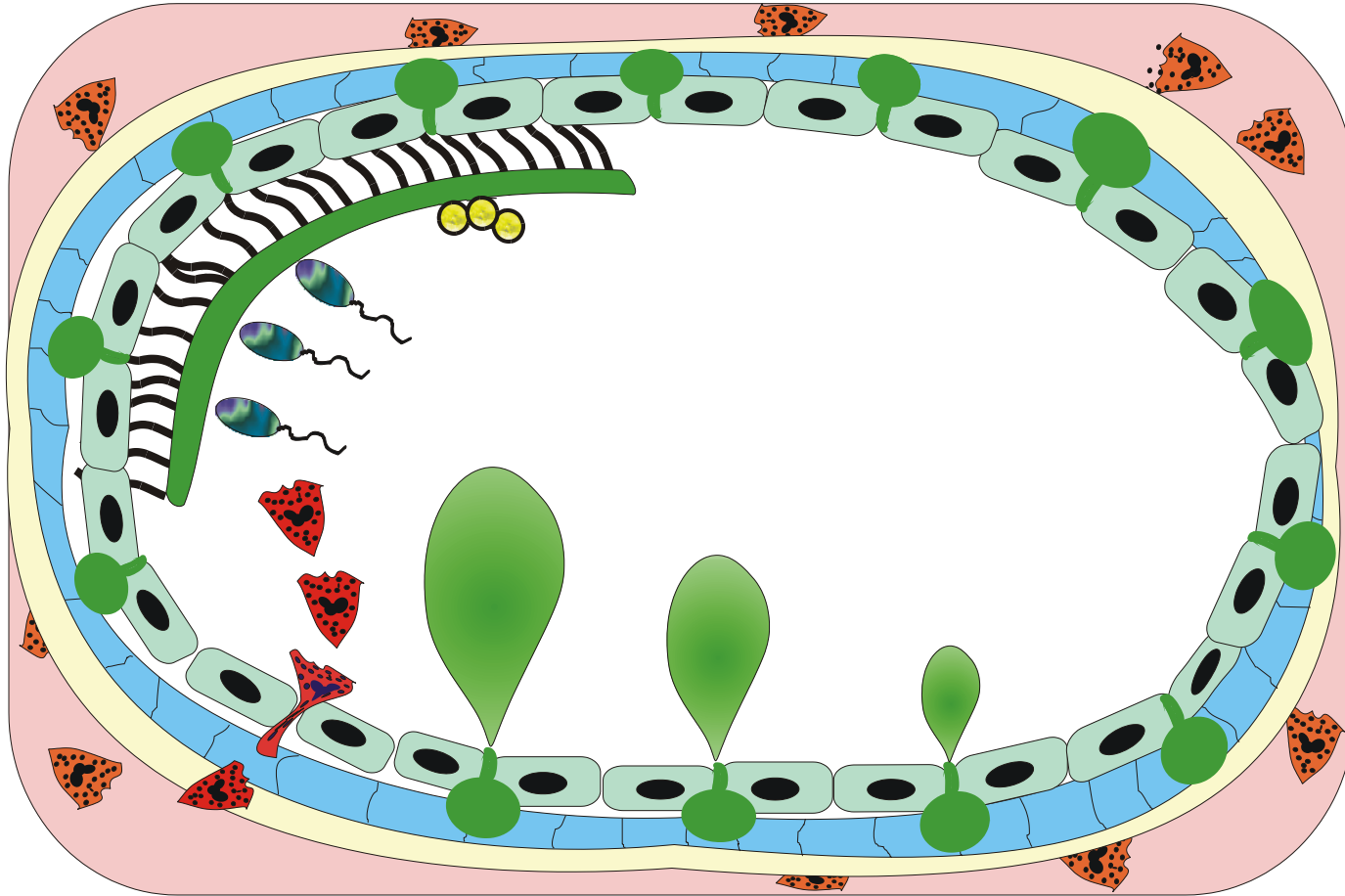
# Kistik Fibrozis ve S.Aureus



# Hava yolunda artmış mukus sekresyonu ve S.Aureus'un bağlanması



# Kistik Fibrozis hava yolunda Pseudomonas enfeksiyonu

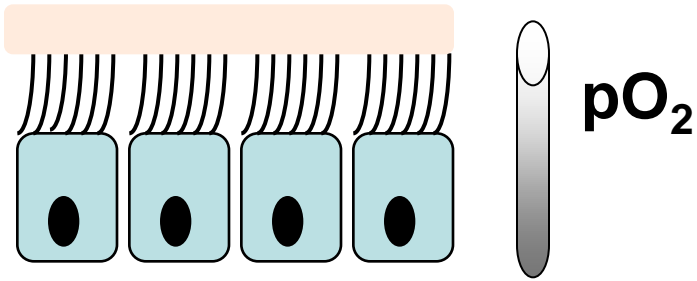


# Artmış enfeksiyon riskinin nedenleri.....

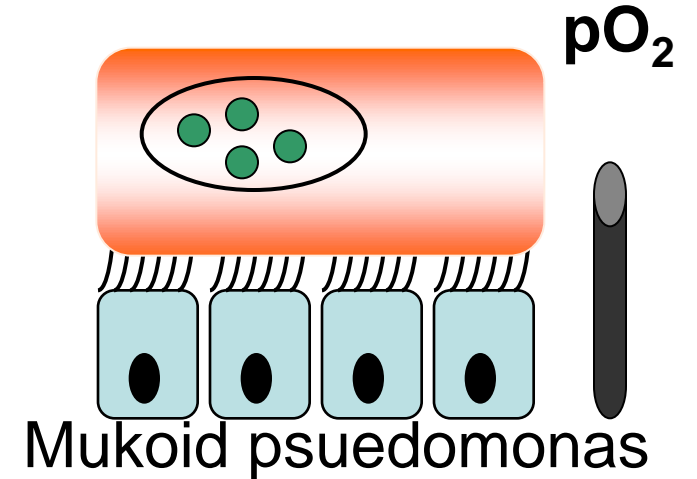
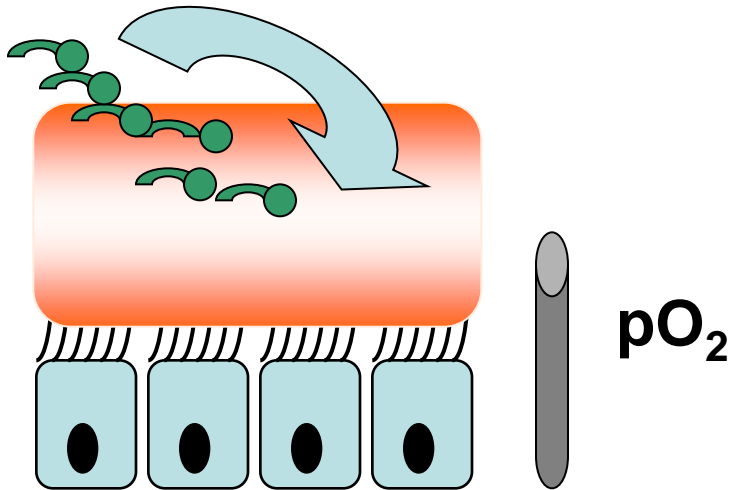
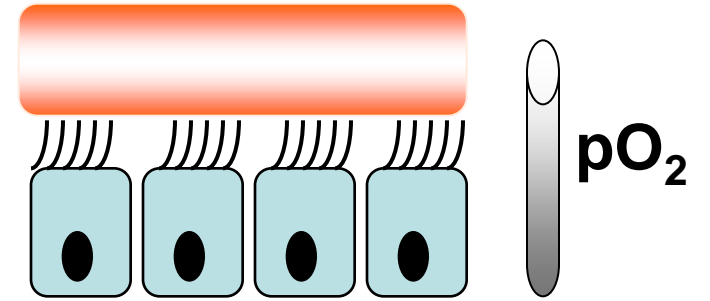
- Koyu sekresyonlar ve mukosilyer klirensin azalması
- Enflamasyon
- İntraselüler pH 'ın yüksek olması
- Hücre içi seramid birikimi
- CD 95 aktivitesinde azalma
- Caveola vb membran proteinlerindeki yapısal değişiklikler

# Kistik Fibrozisli Hastalarda Kronik Pseudomonas Kolonizasyonunun oluşması

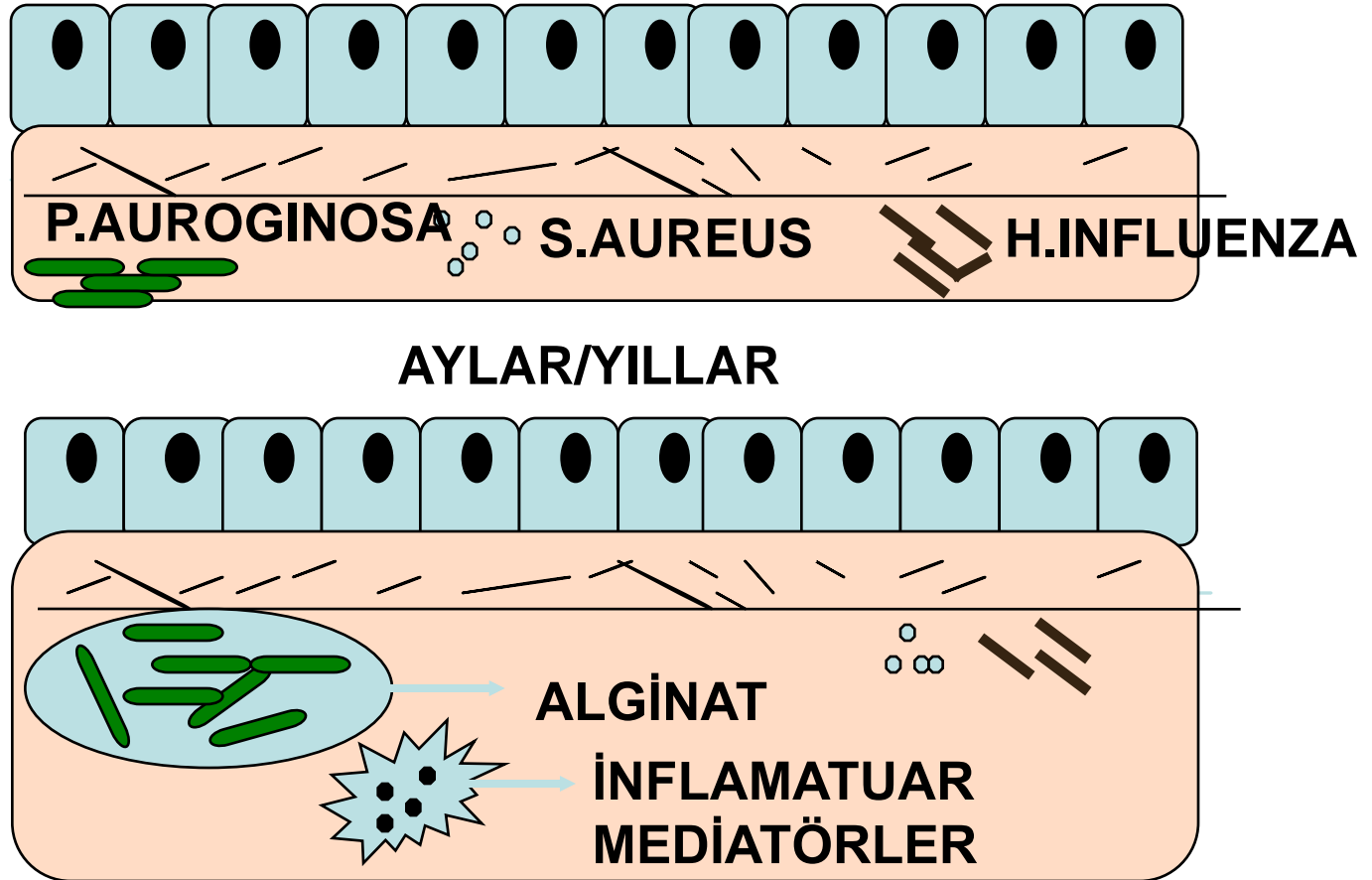
Normal



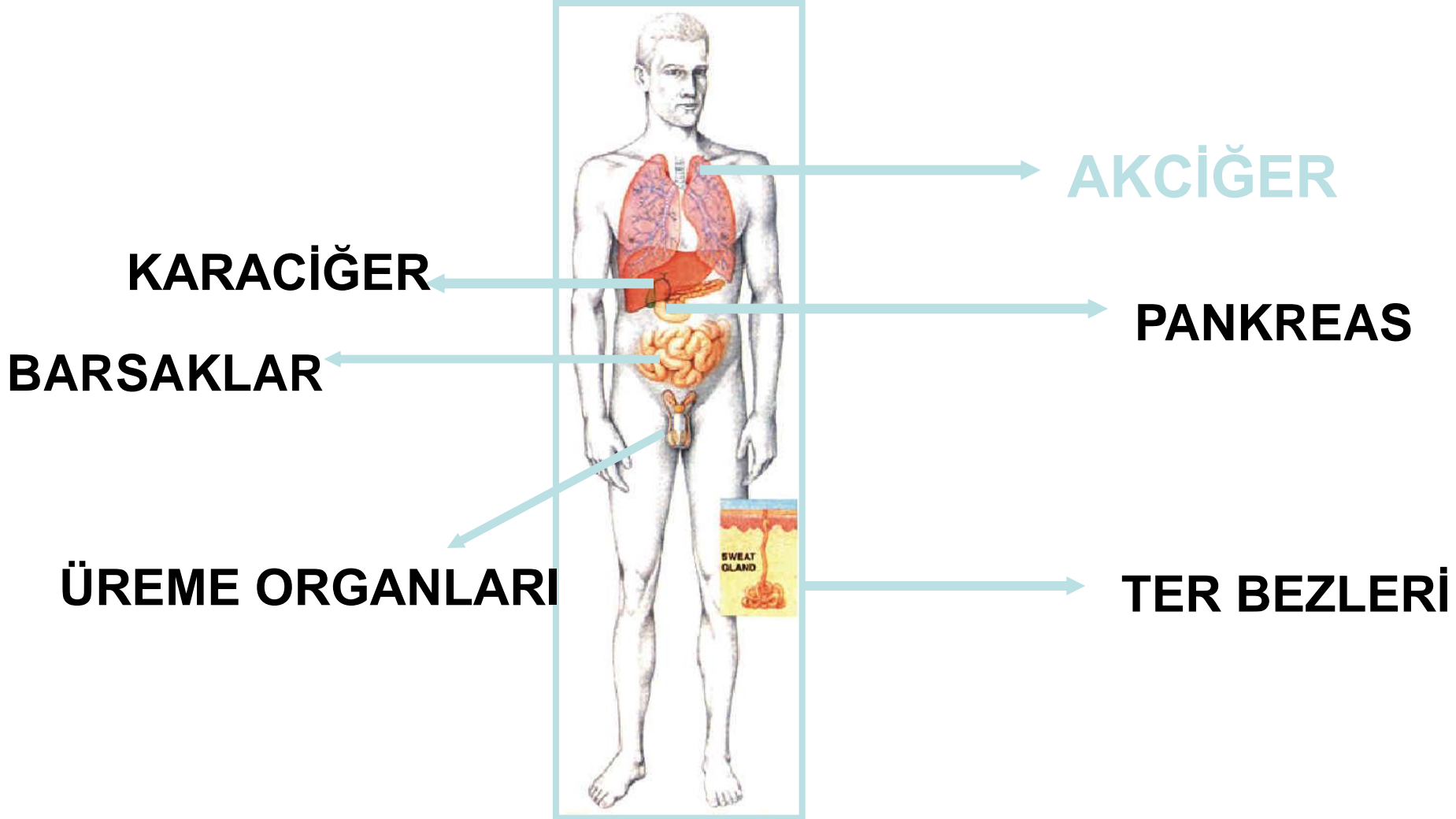
Kistik Fibrozis



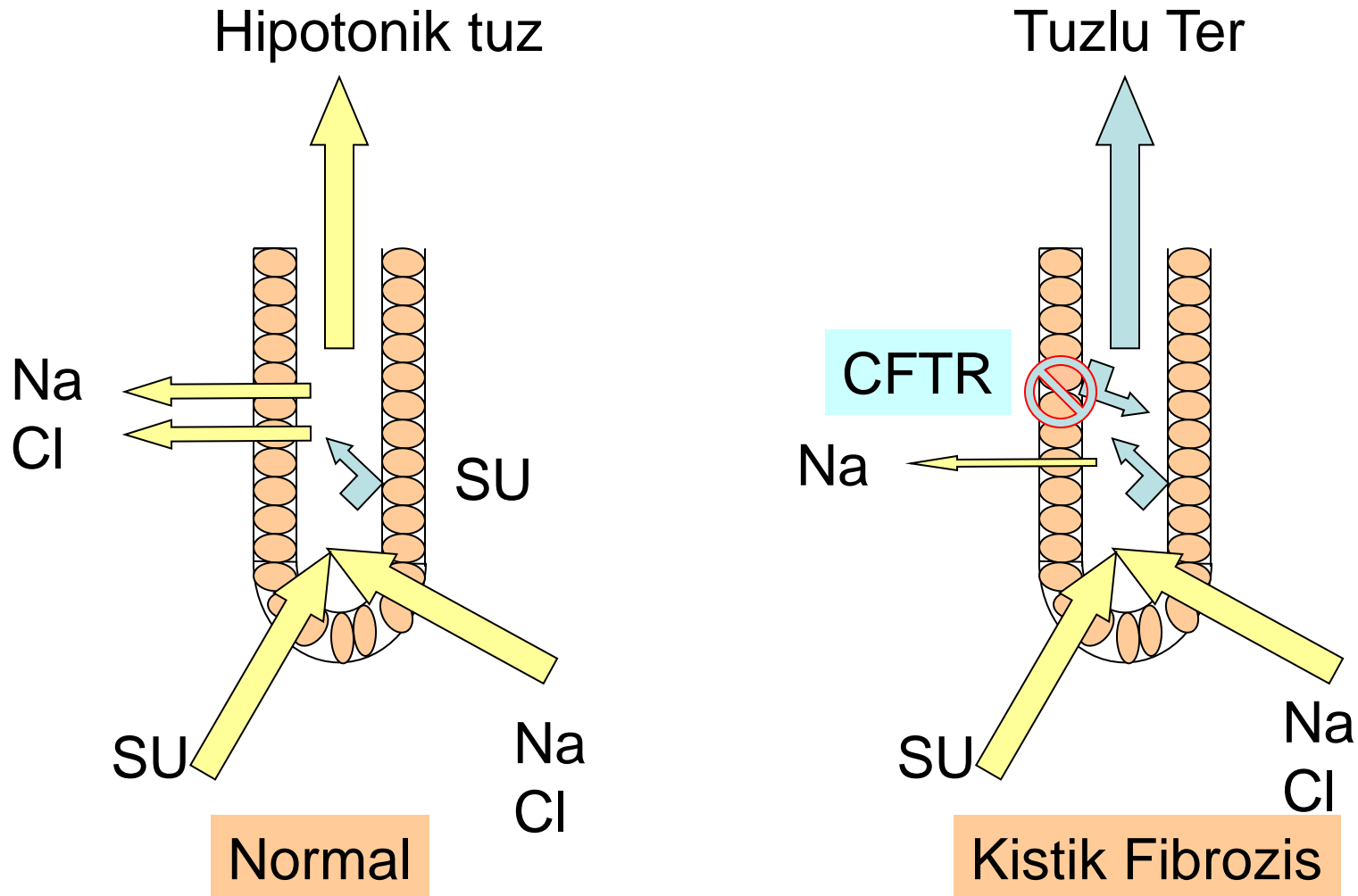
# P.Auroginosanın mukoid formunun gelişimi



# Kistik Fibroziste organ tutulumları



# Kistik Fibroziste Ter Testi





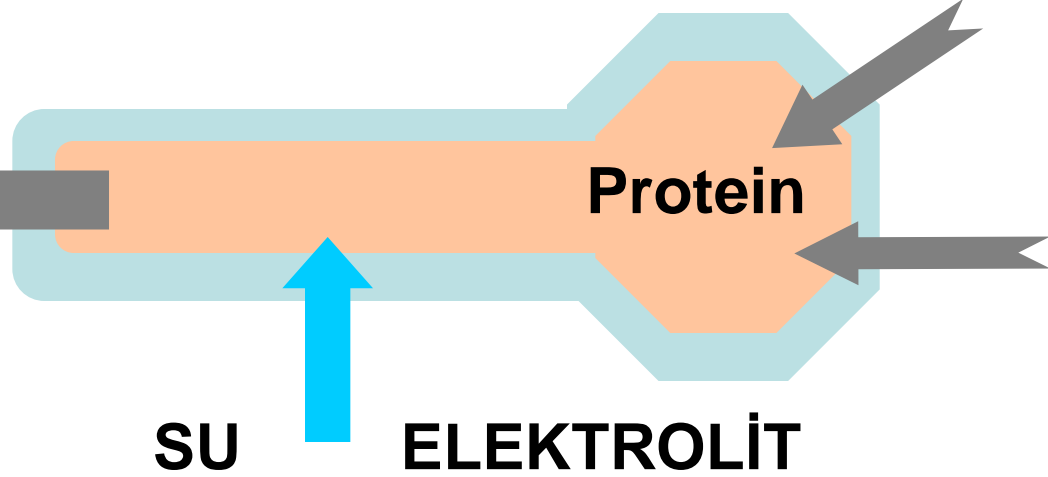
# Kistik Fibroziste Malabsorbsiyon

- Anoreksia
- GER, kusma
- Malabsorbsiyon
- Artmış dinlenme metabolik hızı

# Kistik Fibroziste Pankreas

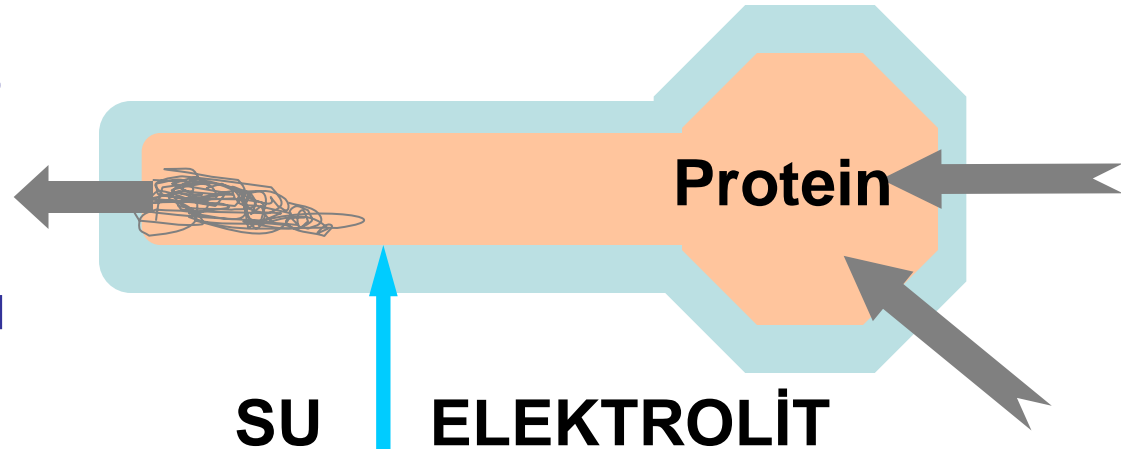
## NORMAL

- Yüksek akım
- Normal protein konsantrasyonu



## KİSTİK FİBROZİS

- Düşük akım
- Yüksek protein konsantrasyonu
- Protein tıkaçlar



# Kistik Fibroziste Karaciğer

Cl<sup>-</sup> salgılanmasında bozukluk



Azalmış safra akımı  
•DEHİDRATASYON



**LOKALİZE STAZ/OBSTRUKSİYON**



Safra asitleri  
retansiyonu



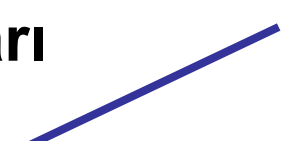
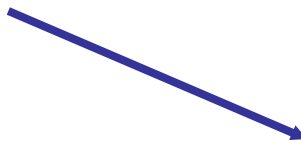
Enflamatuar  
sitokinlerin  
üretimi



Serbest  
radikal  
hasarı



Kollajen  
sentezinde  
artış



**FOKAL NEKROZ+ SİROZ**

**KFTR mutasyonu**



**KFTR disfonksiyonu**



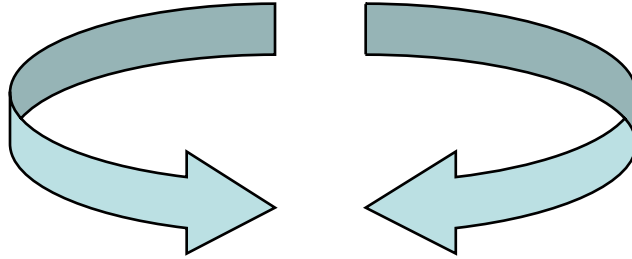
**Anormal iyon transportu  
Cl sekresyonunda azalma,  
Na reabsorbsiyonunda artış**

---



**DEĞİŞMİŞ HAVA YOLU SEKRESYONLARI**

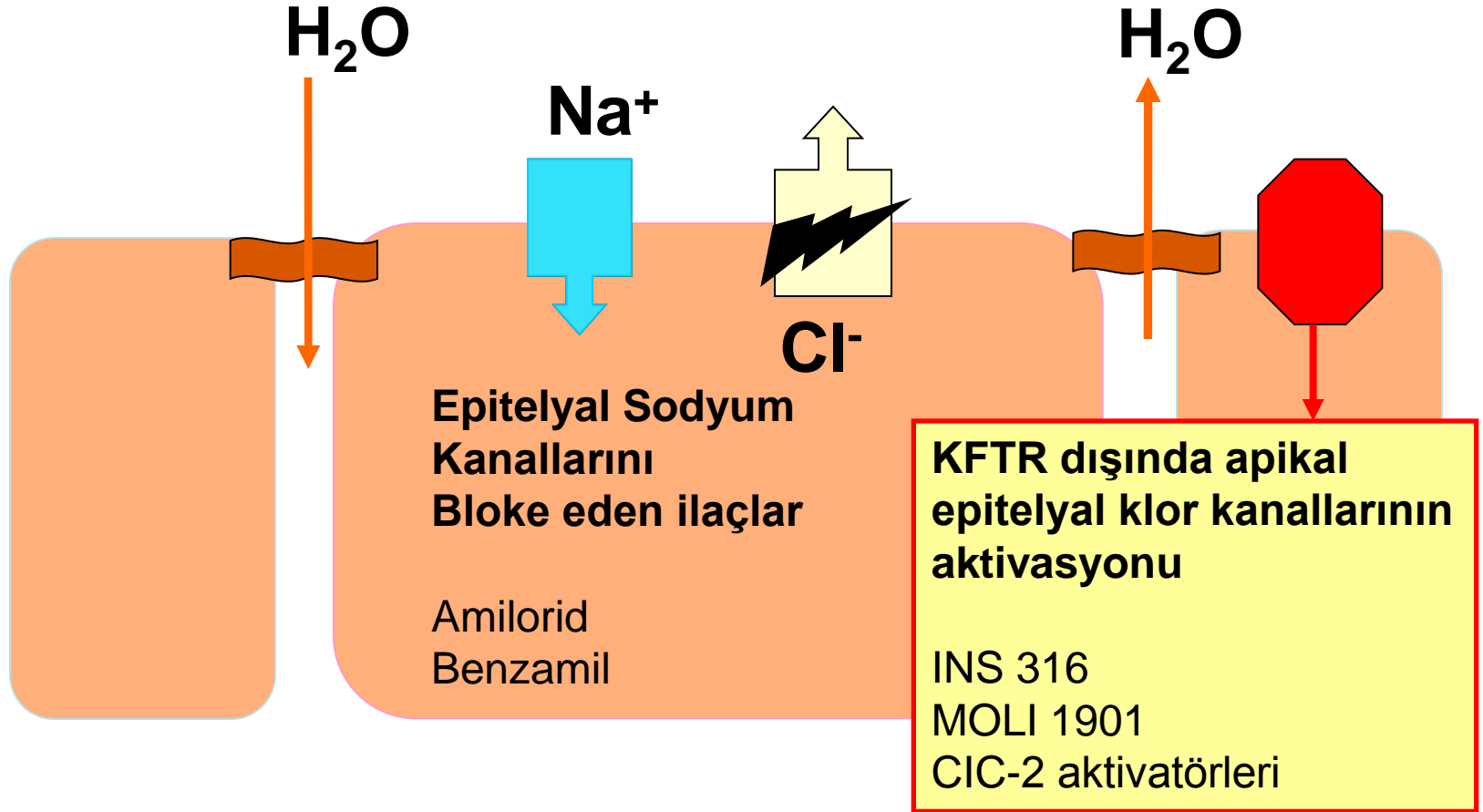
**ENFLAMASYON**



**ENFEKSİYON**

**DOKU HASARI**

# KFTR dışında alterne apikal epitelyal klor kanallarının aktive edilmesi



# **KFTR'ın bir çok başka fonksiyonu var...**

- ENac
- ATP kanalları
- CaCC
- Bikarbonat kloride değişimi
- Tiyosiyanat kanalları
- Seramid birikimi...

**KFTR mutasyonu**

**GEN TEDAVİSİ**



**KFTR disfonksiyonu**



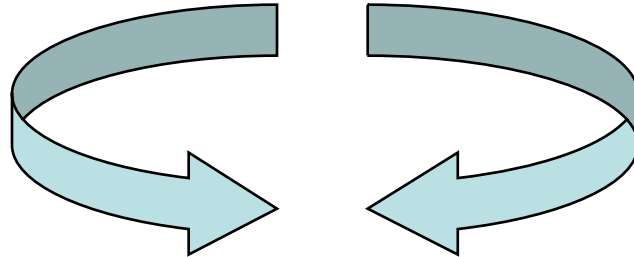
**Anormal iyon transportu  
Cl sekresyonunda azalma,  
Na reabsorpsiyonunda artış**

---



**DEĞİŞMİŞ HAVA YOLU SEKRESYONLARI**

**ENFLAMASYON**



**ENFEKSİYON**

**DOKU HASARI**

# KİSTİK FİBROZİS TEDAVİSİNDE İLAÇLAR

