

KİSTİK FİBROZUN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

THE MOLECULAR BIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CYSTIC FIBROSIS

Çağla BOZKURT-GÜZEL A. Alev GERÇEKER

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Anahtar Sözcükler: Kistik fibroz, moleküler biyoloji, patogeneze, kistik fibroz transmembran kondüktans regülatörü (CFTR), *Pseudomonas aeruginosa*

Keywords: Cystic fibrosis, molecular biology, pathogenesis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), *Pseudomonas aeruginosa*

Geliş: 19 Ocak 2006

Kabul: 20 Şubat 2006

ÖZET

Kistik fibroz, özellikle beyaz ırktan gelen her 2500 kişide bir görülen, otozomal resesif bir karakterle kalıtım yoluyla kazanılan bir hastalıktır. Bu hastalık kistik fibroz transmembran kondüktans regülatörü (CFTR) kodlayan gendeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların akciğerlerinde görülen fizyopatolojik değişimler, hastalarda çeşitli mikro-organizmaların etken olduğu infeksiyonların gelişmesine neden olur. *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonlar hastaların % 80'inden fazlasının akciğerlerinde ciddi fonksiyon kaybına yol açar ve erken ölümlerle sonuçlanır. Kistik fibroz transmembran regülatörü proteininin aynı zamanda *P. aeruginosa* tarafından epitel hücrelerine girmek için bağlanma bölgesi olarak kullanılması ve kistik fibrozlu hastaların bu proteinden yoksun olması, bakteriyeye karşı ilk doğal savunmanın gelişmemesine, dolayısıyla solunum yolunda infeksiyon sürecinin başlamasına neden olmaktadır. Bu yazıda, CFTR proteininin moleküler biyolojisi ve fonksiyonu, kistik fibroza neden olan CFTR'yi kodlayan gendeki mutasyonlar, hastalığın patogenezi ve *P. aeruginosa*'nın bu hastalığın patogeneze ne şekilde katkıda bulunduğu derlenmiştir.

SUMMARY

Cystic fibrosis which is seen in every 1 in 2500 person especially in Caucasian origin is inherited as an autosomal recessive character. This disease is caused by the mutations in the gene coding cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Physiopathologic changes that are seen in the lungs of cystic fibrosis patients cause infections triggered by various microorganisms. *Pseudomonas aeruginosa* triggered infections cause serious loss in pulmonary function in more than 80 % of the cystic fibrosis patients and end with early deaths. On the other hand, *P. aeruginosa* uses CFTR protein as a binding site to enter epithelial cells, and the absence of functional CFTR protein in cystic fibrosis patients causes a failure in innate immunity leading to initiation of a bacterial infection in the airway. In this paper, the molecular biology and the function of cystic fibrosis gene and its product CFTR protein, mutations in the gene that cause cystic fibrosis, the pathogenesis of the disease and the contribution of *P. aeruginosa* to the pathogenesis of cystic fibrosis are reviewed.

Kistik fibroz, epitel hücrelerinde klorür kanallarının şeklini veren ve bu kanallardan klorür iyonlarının akışını regüle eden bir membran glikoproteini olan kistik fibroz transmembran kondüktans regülatörü (CFTR) kodlayan gendeki mutasyon sonucunda ortaya çıkmaktadır (1, 2).

Hastalığın görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekte olup, Kuzey Avrupa ırklarının bireyleri arasında en

yüksek düzeye ulaşmaktadır. Kistik fibroza diğer etnik gruplarda daha az sıklıkta rastlanmakla birlikte; Güney Avrupa'da, Ashkenezi Yahudilerinde ve Amerika'daki zenciler arasında hastaların sayısı önemli sayılara ulaşmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 30 000, dünyada ise 60 000'e yakın kistik fibrozlu hasta ve 7 000 000 asemptomatik heterozigot taşıyıcının bulunduğu tahmin edilmekte ve bu hastaların ortalama ömrü

32.5 yılla sınırlı kalmaktadır (4-6). Orta, Kuzey, Batı ve Kuzeydoğu Avrupa'da CFTR'yi kodlayan gendeki mutasyonların dağılımı büyük bir homojenlik göstermektedir. Örneğin $\Delta F508$ mutasyonunun görülme sıklığı Danimarka'nın Faroe Adaları'nda % 100'e varırken, Türkiye'de % 24.5 ile en düşük oranda rastlanmaktadır. $\Delta F508$ mutasyonunun ardından dünyada en çok görülen mutasyonlardan biri olan G542X'in eski Fenikelilerden beri, üçüncü sıklıkta görülen G551D'nin ise Akdeniz bölgesinde yaşayan antik toplumlardan beri var oldukları düşünülmektedir. Bu allellerin bu kadar yaygın bulunmalarının başlıca nedeni; çok eski olması ve çağlar boyunca farklı toplumlarda yayılmaya fırsat bulmalarından kaynaklanmaktadır (7). Ancak bu bölgelerin dışında kalan İspanya, Bulgaristan, Yunanistan ve Türkiye gibi ülkelerde ise $\Delta F508$ mutasyonuna daha az sıklıkta rastlanırken, mutasyonlarda görülen çeşitlilik büyük oranda artmaktadır. Türkiye'de görülen bu fenomenin başlıca nedeni Türk halkının yüksek oranda genetik heterojeniteye sahip olmasıdır. Bu çeşitlilik Türkiye'nin coğrafik konumundan ileri gelmektedir. Çünkü Türkiye, eski çağlardan beri Avrupa ile Asya ve Afrika arasındaki ipek, baharat ve göç yollarının geçiş noktası olarak köprü görevi görmüştür. Türkiye'de genellikle Karadeniz Bölgesi'ndeki insanlarda görülen ve diğer ülkelerde fazla rastlanmayan 1677delTA mutasyonu, $\Delta F508$ mutasyonundan sonra ikinci sırada yer almaktadır; bunu sırasıyla G542X ve 2183AA→G izlemektedir (8).

Kistik fibrozun ilk kapsamlı tanımı 1938'de Anderson (9) tarafından yapılmıştır. Anderson bu sendromu ilk olarak sık aralıklarla beslenmelerine rağmen gelişemeyen, gergin karınlı ve fazla miktarda, soluk renkte, kötü kokulu dışkı ile karakterize diyare atakları olan çocuklarda fark etmiştir. Ancak hastaların önemli bir bölümü ikinci yaşlarını doldurmadan bronş ve akciğerlerde gelişen infeksiyonlardan dolayı kaybedilmiştir. Bu hastalarda yapılan otopsiler sonucunda hastalığı belirleyen iki önemli bulgu ortaya çıkmıştır. Bunlardan birincisi, infeksiyonun akciğer parenkimasından ziyade daha çok solunum yollarında ortaya çıkmış olması; ikincisi ise, solunum yolundaki lümenlerin yoğun, yapışkan, yeşil-gri renkte, iltihaplı bir maddeyle tıkanmış olmasıdır (9). Anderson'un (9) bulguları aslında kistik fibrozlu hastalarda karşılaşılan iki temel fizyopatolojik sorunu göstermektedir: beslenme bozukluğuyla birlikte ortaya çıkan pankreas yetmezliği ve solunum yolu infeksiyonları. Bu her iki bulgu hastaların hayli viskoz salgı üretmesinden kaynaklanmaktadır. Solunum yollarında üretilen bu viskoz salgılar ise çeşitli mikro-organizmaların, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu kronik infeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (10, 11).

Ancak hastalığın epitel hücrelerindeki tuz transportunda bulunan anormalliklerden kaynaklandığını gösteren ilk yayınlar 1950'li yılların başında yayınlanmaya başlamıştır. 1953 yılında DiSant'Agnes ve ark. (12) kistik fibrozlu çocukların terinde aşırı miktarda tuz kaybı olduğunu göstermişlerdir. Ter bezlerinde değişime uğramış klorür iyonu transportunu açıklayan Quinton (13) ve solunum yolu epitellerindeki benzer bir olayı gösteren Knowles ve ark. (14), 1980'li yıllarda tuz transportundaki anormallikleri tanımlamışlardır.

Sağlıklı kişilerin normal olan solunum yolu epitelinde klorür iyonu dışarı salgılanırken sodyum iyonu yavaş olarak absorbe edilmektedir. Ancak kistik fibrozlu hastalarda meydana gelen mutasyonlar sodyum iyonunun hücresel absorpsiyonunu artırırken, klorür iyonlarının sekresyonunu bloke etmektedir. Sodyum absorpsiyonu sırasında suyun submukozaya çekilmesiyle solunum yolu salgıları dehidrate hale gelir. Salgıların dehidrate olması ve mukosilyer mekanizmaların işlev görememesi hastalığın gelecekteki seyirinin pankreas yetersizliğine dönüşmesine, alt solunum yollarında tekrarlayan bakteri kaynaklı infeksiyonların ortaya çıkmasına ve erkeklerde kısırlığa yol açan sperm kanalının tıkanmasına veya ortadan kalkmasına neden olmaktadır (6, 15, 16).

Kistik fibroz geni ve ürünü olan CFTR proteini

1980'li yılların başında gen mühendisliğinde pozisyonel klonlama ve kromozom atlama gibi tekniklerin geliştirilmesi, 1989 yılında yedinci kromozomun q21 - 31 bölgesinden kistik fibroz geninin klonlanmasına olanak sağlamıştır. Yaklaşık 6.5 kb'lık bir mRNA transkriptini şifreleyen genomik DNA'nın % 5'ini oluşturan 27 egzon kistik fibroz genini oluşturmaktadır. 6129 baz çifti uzunluğunda olan ve 5' ile 3' terminal uçlarında translasyona uğramayan bölgeler içeren mRNA'nın translasyonu sonucunda CFTR proteini oluşur (17). Kistik fibroz transmembran regülatörü hücre membranından geçişte aktif transportta rol oynayan protein ailesinin içinde yer almaktadır. Bu proteinler ve CFTR başlıca iki membran motifinden oluşmaktadır; bunlardan her biri genellikle altı adet transmembran segmentten oluşan membran-kat eden bölge (MKB) ve adenosin trifosfat (ATP) ile etkileşime giren nükleotiti-bağlayan bölgeden (NBB) oluşmaktadır. Kistik fibroz transmembran regülatörü proteininde ayrıca bir regülatör (R) bölge bulunmaktadır (18). Sonuçta; CFTR proteini, iki MKB, iki NBB ve bir R bölgesi olmak üzere toplam beş bölgeden oluşmaktadır.

Epitel hücrelerinde klorür kanalı olarak işlev gören CFTR proteinini diğer hücre kanallarından ayıran belli başlı özellikler bulunmaktadır. Bunların başında küçük, tek-

kanallı ileti sağlamaları; akım-voltaj ilişkisinin doğrusal olması; katyonlardan ziyade anyonlara özgü olmaları; anyon geçirgenliğinin $Br^- \geq Cl^- > I^-$ sırasıyla olması; geçişi zaman ve voltaja bağımlı olmaksızın sağlamaları; aktivitelerinin sıklık adenosin monofosfata (cAMP) bağımlı fosforilasyon ve hücre içi nükleotitler tarafından düzenlenmesi yer almaktadır (18). MKB'ler klorür iyonlarına özgü porların şekillenmesine, NBB'ler transport için gerekli olan enerji kaynağını oluşturmak üzere ATP'nin kendisine bağlanıp hidrolize olmasına, R bölgesinin fosforillenmesi ise kanalların aktive olup regüle edilmesine katkıda bulunmaktadır. Kistik fibroz transmembran regülatörü proteininin işlev görebilmesi için öncelikle cAMP'nin R bölgesindeki serin rezidülerini fosforillemek üzere protein kinaz A'yı uyarması gerekmektedir (17).

Kistik fibroza neden olan CFTR'yi kodlayan gendeki mutasyonları

Kistik fibroz transmembran regülatörünü kodlayan gendeki mutasyonların sonuçları protein seviyesindeki farklılıklara yol açmaktadır. Kistik fibrozlu hastalarda en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ alleli, CFTR geninin 10. egzondaki 3-baz çiftlik delesyon sonucunda 508. pozisyonda bir fenilalaninin kaybıyla ortaya çıkar (17). Tek bir mutasyonun hastalıklı allellerin % 70'inden sorumlu olması, başlangıçta geride kalan mutasyonların fazla sayıda olmadığını düşündürmüştü (1), ancak Kistik Fibroz Genetik Analiz Konsorsiyumunun 2000 yılı verilerine göre dünyada 1000'e yakın mutasyonun ve bunun yanı sıra birçok polimorfizmin olduğu bildirilmiştir (4). Welsh ve Smith (2) bu mutasyonları dört sınıfta toplamışlardır. Bu sınıflandırmanın temelde yeterli olduğu kabul edilmesine rağmen, belirli CFTR mutasyonlarına bağlı olarak farklı kistik fibroz fenotiplerinin ve CFTR'nin başka iyon kanalları üzerindeki düzenleyici etkisinin anlaşılması sınıf sayısını günümüzde altıya çıkarmıştır (19, 20).

Sınıf I mutasyonları, RNA'nın işlevini bozarak hatalı proteinlerin *üretilmesine* neden olmaktadır. Sınıf I mutasyonları nonsense (anlamsız gen değişikliği; ör., Türkiye'de üçüncü sıklık sırasında görülen G542X mutasyonu), frameshift (çerçeve kayması; ör., ülkemizde sırasıyla ikinci ve dördüncü sıklık sırasında görülen 1677delTA ve 2183AA→G) ve splicesite (dilimlenmiş; ör., 621+1G→T) mutasyonlarını içermektedir.

Sınıf II mutasyonları, hücre içindeki *işleyişe* bağlı hatalardan sorumludurlar. Kistik fibrozlu hastalarda en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ bu sınıfın içinde yer alır. Bu tip mutasyonlar sonucunda uygun bir şekilde olgunlaşmamış mutant protein, hücre yüzeyindeki yerine ula-

şamadan sitosollerde bulunan 26S proteozomlarda parçalanır. Bir şekilde buradan kaçıp plazma membranına ulaşabilenler ise stabil olmayan konformasyonel yapılarından dolayı yabancı tipine oranla 5 - 20 kat daha hızlı bir şekilde parçalanırlar.

Sınıf III mutasyonları, CFTR'nin ATP ve/veya fosforilasyona bağımlı olan *düzenlenmesinde* hataların ortaya çıkmasına neden olur. Buna örnek olarak bir missense (yanlış anlama) mutasyonu olan G551D verilebilir.

Sınıf IV mutasyonları, klorür kanalından iyonların hatalı *iletimine* yol açar. Bu mutasyonlar genellikle kanalın şeklini veren MKB'lerde yer alan amino-asitleri etkilemektedir. Bu sınıfta yer alan R117H ve R334W gibi mutasyonlar genellikle hafif seyirli klinik tablolara neden olurlar.

Kistik fibroz transmembran regülatörü geninde yer alan mutasyonlar sadece kistik fibroza neden olmaz; aynı zamanda sperm kanalının iki taraflı konjenital noksanlığı, obstrüktif azospermi, yaygın bronşektazi, allerjik bronkopulmoner aspergilloz, hipertripsinemi ve kronik pankreatit gibi kistik fibrozun kısmi fenotipik özelliklerini gösteren hastalıklara da yol açabilmektedir. Bu mutasyonlar genellikle sınıf V'in içinde yer almaktadır. Sınıf VI mutasyonları CFTR'nin düzenleyici özelliklerini etkileyen nükleotit değişikliklerini içine alır.

Kistik fibrozun patogenezi

Kistik fibroz, egzokrin salgı bezlerindeki fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalığın önemli karakteristik özellikleri; solunum yolunun kronik tıkanıklığı ve enfeksiyonu, egzokrin pankreas yetersizliği ve terde yükselen elektrolit seviyeleridir.

Bunların başında özellikle akciğerleri tutan kronik solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Solunum yolundaki nemli epitel hücrelerinde kontrolden çıkan tuz ve su akışının etkisiyle oluşan viskoz mukoid salgı özellikle bronşyolları tıkayarak kronik akciğer hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Hastaların akciğerlerinde görülen bu fizyopatolojik değişim, bu hastaların özellikle *P. aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'ün etken olduğu sık tekrarlanan ve kalıcılık gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır (15).

Kistik fibroz olgularının çoğunda sindirim sistemi belirtilerine de rastlanmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde pankreasta meydana gelen fonksiyon bozukluğu sonucunda; tripsin, amilaz ve lipaz gibi enzimler salgılanmadığı için, besinlerin sindirimi tam olarak gerçekleşmemektedir. Neonatal dönemde olguların % 10'unda "mekonium ileus" yani bağırsağın yoğunlaşmış

mekonyum ile tıkanıp görülmektedir. Hastaların % 2-5'inde hipertansiyon, splenomegali ile beraber seyreden, ağır, yaygın bir biliyer siroz oluşmaktadır. Erkeklerin % 95'inden fazlasında azospermi, sperm kanallarının atrofiye olması, fibroza uğraması veya tamamen kaybolması görülmektedir. Kistik fibrozlu hastalarda görülen bir diğer önemli bulgu ise terdeki Cl^- , Na^+ , K^+ konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Bu hastaların terlerinde saptanan klorür konsantrasyonu 60 mEq/l'den fazladır (15).

Akciğer infeksiyonlarına neden olan mikro-organizmalar ve *P. aeruginosa*'nın önemi

Kistik fibrozlu hastaların solunum yollarında kolonizasyona ve kronik akciğer infeksiyonlarına yol açan belli başlı mikro-organizmalar bulunmaktadır ve bunların arasında *P. aeruginosa* ilk sırayı almaktadır. Hastaların yaklaşık % 75-90'ında *P. aeruginosa*'nın etken olduğu kronik akciğer infeksiyonları gelişmektedir (21). Yaşamlarının ilk aylarında hastalar daha çok *S. aureus* ve *Haemophilus influenzae* ile kolonize olurken, daha ileriki yaşlarda *P. aeruginosa* bu bakterilerin yerini almaktadır. Bunların arasında *S. aureus* yeni doğanda kronik akciğer infeksiyonlarına neden olan başlıca mikro-organizmadır ve halen 10 yaş altındaki hastalar için başlıca morbidite nedenidir (22). Yeni doğanda ikinci sırada yer alan *H. influenzae* ise *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia*'nın aksine kronikleşme eğilimi göstermemektedir (21). Yapılan çalışmalar *B. cepacia*'nın kistik fibrozlu hastalardan izole edilen bir diğer önemli patojen olduğunu göstermektedir (23). *Burkholderia cepacia*'nın önemli özelliği, diğer etkenlerden farklı olarak oluşturduğu akciğer infeksiyonlarının ardından septiseminin gelişmesine neden olabilmesi, infeksiyonların uzun süreli aminoglikozit kullanımından sonra ortaya çıkması ve dolayısıyla birçok antibiyotiğe karşı dirençli olması, son olarak kistik fibrozlu olgular arasında bulaşma riskinin yüksek olmasıdır (21, 24). Bunların dışında; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium* gibi bakteriler, *Aspergillus fumigatus* başta olmak üzere *Candida* türleri gibi mantarlar ve bazı solunum yoluyla bulaşan virüsler değişen oranlarda kistik fibrozlu hastalardan izole edilen mikro-organizmalar arasında yer almaktadır (6).

Kistik fibrozlu hastaların akciğerlerinde dominant hale gelen *P. aeruginosa*'nın neden olduğu kronik infeksiyonlar, hastaların % 80'inden fazlasının akciğerlerinde ilerleyici nitelikte fonksiyon kaybına ve erken ölüme neden

olmaktadır (10). Yapılan çalışmalar kistik fibrozlu hastaların akciğerlerinde gelişen *P. aeruginosa* infeksiyonlarının, epitel hücrelerdeki CFTR proteininin kaybıyla ilintili olduğunu göstermiştir. *Pseudomonas aeruginosa*'yı diğer bakterilerden ayıran önemli bir özelliği, dış membranında yer alan lipopolisakkarite ait oligosakkarit yapının, akciğerlerdeki epitel hücrelerin membranında bulunan CFTR proteinine bağlanabilmesidir (25). Bu şekilde epitel hücreleri, *P. aeruginosa* için reseptör olarak işlev gören CFTR proteininin aracılığıyla bakteriyi kendisine bağlamakta, endositoz yoluyla hücre içine aldığı bakteriyi birlikte doku yüzeyinden ayrılarak, solunum yolunun bakteriden temizlenmesini sağlamaktadır (26, 27). Kistik fibrozlu hastaların CFTR genlerindeki mutasyon sonucunda CFTR proteinini kaybeden epitel hücre tarafından hücre içine alınamayan *P. aeruginosa*, yangısal yanıt uyaramadığından konağın infeksiyona karşı ilk savunmasında önemli bir rol oynayan doğal bağışıklık yanıtından böylece kaçabilmektedir. Bunun sonucunda solunum yollarından temizlenemeyen bakterinin çoğalmasıyla infeksiyon başlar. Bazı bulgular bu bağlanma ve hücre içine alınma olaylarının apoptozisi uyardığını ve bu şekilde solunum yolunun mukoza yüzeyinden bakteriyi yüklü epitel hücrelerini ayırarak öksürülüp yutulmalarını sağladıklarını göstermektedir (28).

Solunum yollarının ilk kolonizasyonu mükoit olmayan suşlarla olmasına rağmen bazı çevresel koşulların baskısı altında bu mikro-organizmalar mükoit fenotipe dönüşerek akciğer infeksiyonlarında dominant hale geçmektedir. Kistik fibrozlu hastalarda değişen fizyolojik ortam, bakterinin mükoit şekle dönüşmesi için gerekli olan mükoit ekzopolisakkaritin yani aljinatın sentezini uyarılmaktadır (28, 29). Kistik fibrozlu hastalarda oldukça sülfonlanmış olan müküs, kalsiyum iyonlarının varlığında aljinat ile birleştiğinde viskoz bir jelin oluşumuna neden olmaktadır (30). Artan jel oluşumu bu mikro-organizmanın daha zayıf mükosilyer atılımına ve fagositozun öldürücü etkisinin yanı sıra antibiyotiklere karşı da korunmasına yol açan mikrokoloni oluşumunu artırmaktadır (28).

İlginç olan, aljinatın aşırı derecede üretilmesiyle oluşan mükoit suşların neredeyse tamamının O yan zinciri noksan lipopolisakkarit oluşturmalarıdır (31). Bu da bakterinin CFTR'ye bağlanmasını engelleyerek, kistik fibrozlu hastalarda zaten iyi işlemeyen bakterinin solunum yollarından temizlenmesi işlemini sürdürmesine yol açmaktadır (25). *Pseudomonas aeruginosa*'nın, mükoit suşlarının neden olduğu tüm bu özellikler ve sahip olduğu diğer virülans faktörlerinin yardımıyla doğal bağışıklık yanıtının

koruyucu etkisinden diğer bakterilere göre daha kolay kaçabilmektedir (28, 32).

Ancak doğal bağışıklık yanıtının yanı sıra, konağın *P. aeruginosa*'nın mükoit suşlarına karşı oluşturduğu kazanılmış bağışıklık yanıtının da yetersiz olması, mikro-organizmanın eradike edilememesine neden olarak enfeksiyonun kronikleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bunun başlıca nedeni, aljinata karşı oluşan antikorların genellikle opsonofagositik aktivitesi çok zayıf olan IgG2 izotipinden olmasıdır. Zayıf opsonin olan bu antikorların kistik fibrozlu hastalara özgü olmamasına rağmen, bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalarda antikor titresinin en fazla bu hasta grubunda görüldüğü bildirilmektedir (33). Ayrıca *P. aeruginosa*'ya ait proteazların olaya katılmasıyla bronş sıvısındaki IgG'lerin % 80'inden fazlası-

nın parçalanması sonucunda bakteri pulmoner makrofajların fagositik etkisinden korunabilmektedir (34).

Son yıllarda, kistik fibroz geni ve ürünü olan CFTR proteininin yapısı ve fonksiyonu ile ilgili yapılan araştırmaların ışığı altında kistik fibrozlu hastalara bakış açısı oldukça genişlemiş ve bu hastaların tedavisinde yeni ufuklar açılmıştır. Kistik fibroz geninin klonlanması ve klorür kanalında meydana gelen değişimlerin ayrıntılı bir şekilde açıklanması gen tedavisi ve organ transplantasyonu gibi yeni tedavi şekillerini gündeme getirmiştir. Bu tedavilerin etkin bir şekilde kistik fibroz merkezlerinde uygulanması zaman içinde bu hastalara yaşam sürelerinin artması ve hatta ciddi bir şekilde hasta olanların iyileştirilmesi şansını verecektir.

KAYNAKLAR

1. Kerem E, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* **1989**; 245: 1073-80.
2. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* **1993**; 73: 1251-4.
3. Tsui LC, Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Hum Genet* **1991**; 20: 311-2.
4. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2000 Annual Report, Bethesda, Maryland. September, **2001**.
5. Fitz Simmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* **1993**; 122: 1-9.
6. Moss RB. Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clin Infect Dis* **1995**; 21: 839-51.
7. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* **2002**; 19: 575-606.
8. Kılınc MO, Ninis VN, Dağlı E ve ark. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75 % of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* **2002**; 113: 250-7.
9. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* **1938**; 56: 344-99.
10. Esterly JR, Oppenheimer EH. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. *Thorax* **1968**; 23: 670-5.
11. Sobonya RE, Taussig LM. Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **1986**; 134: 290-5.
12. DiSant'Agnese PA, Darling RE, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* **1953**; 12: 549-63.
13. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* **1983**; 301: 421-2.
14. Knowles MR, Status MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT, Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science* **1983**; 221: 1067-70.
15. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DV, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, **1989**: 2649-80.
16. Hoiby N. *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. In: Dodge JA, Brock DJH, Widdicombe JH, eds. *Cystic Fibrosis-Current Topics*. Chichester: Wiley, **1993**: 251-68.
17. Collins FS. Cystic fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications. *Science* **1992**; 256: 774-9.
18. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev* **1999**; 79 (Suppl 1): 23-45.
19. Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nat Genet* **1996**; 12: 348-50.
20. Fulmer SB, Schwiebert EM, Morales MM, Guggino WB, Cutting GR. Two cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations have different effects on both pulmonary phenotype and regulation of outwardly rectified chloride currents. *Proc Natl Acad Sci* **1995**; 92: 6832-6.
21. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* **1991**; 4: 35-51.
22. Shreve MR, Butler S, Kaplowitz HJ, et al. Impact of microbiology practice on cumulative prevalence of respiratory tract bacteria in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* **1999**; 37: 753-7.
23. LiPuma JJ. *Burkholderia cepacia*: Management issues and new insights. *Clin Chest Med* **1998**; 19: 473-86.
24. Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology, **1995**: 509-19.

25. **Pier GB, Grout M, Zaidi TS, et al.** Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science* **1996**; 271: 64-7.
26. **Pier GB.** Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Proc Natl Acad Sci* **2000**; 97: 8822-8.
27. **Pier GB, Grout M, Zaidi TS.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci* **1997**; 94: 12088-93.
28. **Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB.** Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* **2002**; 15: 194-222.
29. **Deretic V, Dikshit R, Konyecsni WM, Chakrabarty AM, Misra TK.** The algR gene, which regulates mucoidy in *Pseudomonas aeruginosa*, belongs to a class of environmentally responsive genes. *J Bacteriol* **1989**; 171: 1278-83.
30. **Cheng PW, Boat TF, Cranfill K, Yankaskas JR, Boucher RC.** Increased sulfation of glycoconjugates by cultured nasal epithelial cells from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest* **1989**; 84: 68-72.
31. **Hancock RE, Mutharia LM, Chan L, Darveau RP, Speert DP, Pier GB.** *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis: a class of serum-sensitive, nontypable strains deficient in lipopolysaccharide O side chains. *Infect Immun* **1983**; 42: 170-7.
32. **Gerçeker A.** *Pseudomonas aeruginosa*'nın virülans faktörlerinin akut ve kronik infeksiyonların patogenezindeki rolleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* **1992**; 22: 92-100.
33. **Pier GB, Saunders JM, Ames P, et al.** Opsonophagocytic killing antibody to *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide in older noncolonized patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* **1987**; 17: 793-8.
34. **Fick RB Jr, Baltimore RS, Squier SU, Reynolds HY.** IgG proteolytic activity of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Infect Dis* **1985**; 151: 589-98.

İLETİŞİM

Dr. Çağla BOZKURT-GÜZEL
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
34116 Beyazıt, İSTANBUL
E-posta: caglabozkurt@hotmail.com