



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HAFİF KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA
SAĞ KALP FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ainur GULİEVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yılmaz YOZGAT

İSTANBUL 2017

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**HAFİF KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUK HASTALARDA
SAĞ KALP FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ainur GULİEVA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yılmaz YOZGAT

İSTANBUL
2017

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığı eğitimim boyunca büyük emeği olan, her konuda desteğini hissettiren, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan, tezimin konusunun belirlenmesinde ve tamamlanmasında bana değerli zamanını ayıran saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yılmaz Yozgat'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Akın İşcan olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Bilgileri ile ufkumu genişleten ve destek olan Prof. Dr. Ruşen Dündaröz'e ve Prof. Dr. Erkan Çakır'a,

Bu süreçte iyi bir hekim ve iyi bir insan olmam için bana yol gösteren Yrd. Doç. Dr. Selçuk Uzuner'e ve Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Doğan Demir'e,

Tezimi bitirmede yardımları olan Doç. Dr. Türkay Sarıtaş'a, Uzm. Dr. Resul Şerifov'a ve Utku Karaarslan'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, yardımlarını esirgemeyen değerli uzmanlarıma, yanımda duran tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşireleri ve personellerine, bana vakit ayırarak tezimi tamalamamı sağlayan çocuklar ve ailelerine,

Hayatım boyunca her türlü fedakarlığı yapan aileme, anneme, babama, desteğini ve yardımını esirgemeyen eşime sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 KİSTİK FİBROZİS.....	14
2.1.1 KİSTİK FİBROZİS TANIM VE TARİHÇE.....	14
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK.....	15
2.1.3 PATOGENEZ VE PROGNOZ.....	17
2.1.4 KLİNİK BULGULAR.....	19
2.1.4.1 AKCİĞER TUTULUMU.....	21
2.1.4.2 ÜST SOLUNUM YOLU TUTULUMU.....	23
2.1.4.3 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU.....	23
2.1.4.4 KAS İSKELET TUTULUMU.....	25
2.1.4.5 KARDİYAK TUTULUM.....	25
2.1.4.6 GENİTOÜRİNER SİSTEM TUTULUMU.....	27
2.1.5 KİSTİK FİBROZİS TANISI	28
2.1.6 YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI.....	30
2.1.7 KİSTİK FİBROZİSTE TEDAVİ.....	31
2.2 PULMONER HİPERTANSİYON.....	34
2.2.1 PULMONER HİPERTANSİYON TANIMI.....	34
2.2.2 PULMONER HİPERTANSİYON SINIFLAMASI.....	34
2.2.3 PULMONER HİPERTANSİYON PATOGENEZİ.....	35
2.2.4 PULMONER HİPERTANSİYON KLİNİĞİ.....	38
2.2.5 PULMONER HİPERTANSİYONDA TANISAL YAKLAŞIM.....	38
2.2.6 PULMONER HİPERTANSİYONDA TEDAVİ.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	56
KAYNAKLAR.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A: Triküspit kapak A dalgası
ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
ALP: Alkalen fosfataz
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
AT: Triküspit kapak doku Doppler geç diyastolik annüler velositesi
ATP: Adenosin trifosfat
BT: Bilgisayarlı tomografi
cAMP: Siklik adenosin monofosfat
DİOS: Distal intestinal obstruksiyon sendromu
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EKO: Ekokardiyografi
E: Triküspit kapak E dalgası
ET: Triküspit kapak doku Doppler erken diyastolik annüler velositesi
FEV1: 1. saniyede zorlu ekspiratuvar hacim
FVC: Zorlu vital hacim
GERH: Gastroözefageal reflü
GGTP: Gama glutamil transpeptidaz
GİS: Gastrointestinal sistem
GÜS: Genitoüriner sistem
HİV: İnsan immünyetmezlik virüsü
İAH: İntertisyel akciğer hastalığı
İRT: İmunoreaktif tripsinojen
KF: Kistik fibrozis
KFKH: Kistik fibroz ilişkili karaciğer hastalığı
KFTR: Kistik fibrozis transmembran düzenleyici
KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
MI: Mekonyum ileusu
MRCP: Manyetikrezonans kolanjiopankreatografi
NO: Nitrik oksit
OSA: Obstruktif uyku apnesi
PAB: Pulmoner arter basıncı
PAH: Pulmoner arter hipertansiyon
PERT: Pankreatik enzim replasman tedavisi
PH: Pulmoner hipertansiyon
PKUB: Pulmoner kapiler uç basıncı
UDKA: Ursodeoksikolik asit
SFT: Solunum fonksiyon testi
SKK: Sağ kalp kataterizasyonu
SğVADK: Sağ ventrikul (SğV) anterior duvar kalınlığı
SğVAZ: SğV akselerasyon zamanı
SğVDSC: SğV diastol sonu çapı
SğVEZ: SğV ejeksiyon zamanı
SğVFAD: SğV fraksiyonel alan değişimi
SğVPEP: SğV erken pre-ejeksiyon periodu
ST: Triküspit kapak doku Doppler sistolik annüler velositesi
TAPSE: Triküspit kapağın annüler düzlem sistolik hareketi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: KF'nin yaşa göre klinik bulguları

Tablo 2: KF akciğer hastalığının tedavisi

Tablo 3: KF'te günlük besin gereksinimi

Tablo 4: Modifiye Shwachman-Kulczycki Skoru

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül geometrisini gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül Doppler diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunda ekokardiyografik pulmoner arter basıncı ölçümü parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 11: KF'li çocuklarda yapılan spirometre değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: KFTR proteinin şekli

Şekil 2: Sağ ventrikülün TAPSE ölçümü

Şekil 3: Sağ ventrikülün SğVFAD ölçümü

Şekil 4: Sağ ventrikülün doku Doppler ile longitudinal fonksiyonlarının ölçümü (ST)



ÖZET

Hafif kistik fibrozisli çocuk hastalarda sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Amaç: Hafif kistik fibrozisli (KF) çocuk hastalarda KF'e bağlı gelişebilecek pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sağ ventrikül (SğV) yetersizliği ile ilgili literatürde yapılmış çalışma yoktur. Bu çalışmamızda hafif KF'li çocuk hastalarda pulmoner arter basıncında, sağ ventrikülün anatomisinde ve fonksiyonunda oluşabilecek değişiklikleri ekokardiyografik olarak saptamayı amaçladık.

Metot ve Yöntem: Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde izlenen hafif KF'li (FEV1>%70'i ile Modifiye Shwachman-Kulczycki skoru >71) 40 çocuk hasta hasta grubunu; aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı 40 çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Oluşturulan hasta ve kontrol gruplarında sağ ventrikül anatomisi; M-mode ile sağ ventrikül diyastol sonu çapı (SğVDSC), sağ ventrikül anterior duvar kalınlığı (SğVADK) ile sağ ventrikülün sistolik fonksiyonları; SğV'de triküspit kapağın annüler düzlem sistolik hareketi (SğV TAPSE) ve SğV fraksiyonel alan değişimi (SğVFAD) ve triküspit kapak doku Doppler sistolik annüler velositesi (ST) ile hastaların tahmini pulmoner arter basıncı; sağ ventrikülün pre-ejeksiyon periodu (SğVPEP), akselerasyon zamanı (SğVAZ), ejeksiyon zamanı (SğVEZ) ile beraber bunların birbirlerine oranı SğVPEP/SğVEZ, SğVAZ/SğVEZ ile değerlendirildi. Elde edilen ekokardiyografik veriler hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubunda sağ ventrikül anatomik bozukluğunu gösteren parametrelerde (SğVADK, SğVDSC ve BSA'ye oranları) ve SğV sistolik fonksiyonlarını (TAPSE, ST) ve diyastolik fonksiyonlarını (triküspit E-dalga, A-dalga, E/A oranı) gösteren parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak fark saptandı ($p<0.001$), fakat yaş grubuna uygun nomogram değerleri ile karşılaştırılınca farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda pulmoner arter basıncındaki yükselmeyi gösteren parametreler (SğVEZ, SğVPEP, SğVAZ) ile sistolik fonksiyonu ölçmede kullanılan SğVFAD parametresi ise hem kontrol grubunda hem de yaş grubuna uygun nomogram değerleri ile karşılaştırılınca farklılık saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Hafif KF'li çocuk hastalarda pulmoner arter basıncındaki yükselme, sağ ventrikül yetersizliği ve kor pulmonale çocukluk çağında başlamaktadır. Hafif KF'li çocuk

hastalarda SğV değerlendirirken kullanılan rutin ekokardiyografik ölçümlere ek olarak tahmini pulmoner arter basıncının değerlendirmesinde kullanılan SğVPEP, SğVEZ, SğVAZ ekokardiyografik parametrelerin ve SğVFAD'ında kullanılmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler

Kistik fibrosis, çocukluk yaş grubu, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum fonksiyon testi

ABSTRACT

Assessment of right heart function in children with mild cystic fibrosis

Objective: There are no studies in pulmonary hypertension, cor pulmonale and right ventricular (RV) deficiency associated with CF in children with mild cystic fibrosis (CF). In this study, we aimed to determine echocardiographic changes in pulmonary artery pressure, right ventricular anatomy and function in mild CF children.

Methods: The study group consisted of 40 pediatric patients with mild CF (FEV1>70% and Modifiye Shwachman-Kulczycki score >71) registered at the Pediatric Pulmonology outpatient clinic. The control group was 40 healthy children of the same age and sex. Right ventricular anatomy in patient and control groups; M-mode and right ventricular end-diastolic diameter (RVEDD), right ventricular anterior wall thickness (RVAW), right ventricular systolic functions; tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), tissue Doppler peak systolic tricuspid annular velocity (ST), right ventricular fractional area change (RVFA), estimated pulmonary artery pressure in patients; right ventricular pre-ejection period (RPEP), right ventricular acceleration time (ACT), right ventricular ejection time (RVET), and their ratio to each other RPEP/RVET, ACT/RVET were evaluated. The obtained echocardiographic data were statistically compared in the patient and control groups.

Findings: In the patient parameters showed statistically significant difference in right ventricular anatomic disorder (RVAW, RVEDD, and BSA ratios) and RV systolic functions (TAPSE, ST) and diastolic functions (tricuspid E-wave, A-wave, E/A ratio) compared to the control group (p <0.001). However, no difference was found between the nomogram values for the age group (p> 0.05).

In the patient group, parameters indicating elevation of pulmonary artery pressure (RVET, ACT, RPEP) and RVFA parameters used for measuring systolic function were different from control group and for age nomogram values ($p < 0.001$).

Conclusion: Pulmonary artery pressure elevation, right ventricular failure, and cor pulmonale in children with mild CF begin early in childhood. In addition to routine echocardiographic measurements used in evaluating RV in children with mild CF, we recommend using RPEP, ACT, RVET echocardiographic parameters and RVFA, which are used to estimate pulmonary artery pressure.

Keywords

Cystic fibrosis, childhood age group, pulmonary hypertension, cor pulmonale, pulmonary function

1.GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) farklı popülasyonlarda sıklığı değişmekle birlikte beyaz ırkta sık görülen, otozomal resesif geçiş gösteren ve önemli morbiditeye neden olan multisistemik bir hastalıktır. Bu hastalık epitel hücrelerin apikal membranındaki iyon kanallarında genetik bozulma sonucunda oluşmaktadır. Kistik fibrozis transmembran iletim düzenleyici (KFTR) proteinindeki yapısal ve fonksiyonel yetmezlik akciğer, pankreas, bağırsak, ter bezleri ve epididimde epitel hücre plazma membranında iyon transportunun bozulmasına neden olur.

En sık tutulan organ akciğerlerdir. Solunum yolu epitel sıvısının hacminde azalma ve mukusun koyulaşması sonucu inflamasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar, bronşektazi, solunum yetmezliği gelişmektedir. Akciğer parankimi ve pulmoner damarların ilerleyici hasarına bağlı hipoksemi oluşmaktadır. Bu hipoksemi sonucunda pulmoner vazokonstriksiyon ve remodeling oluşur ve pulmoner hipertansiyon (PH) gelişir. PH sağ ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyerek sağ ventrikülün disfonksiyonuna neden olur. Hastalık ilerledikçe kor pulmonale gelişmektedir (1).

Kronik akciğer hastalıkları sebebiyle özellikle KF'li erişkin hastalarda sağ ventrikül fonksiyon ve yapısının bozulduğunu ve sağ ventrikül yetersizliği gelişebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak KF'li çocuk hasta grubunda KF'e bağlı gelişen PH, kor pulmonale ve nihayetinde sağ ventrikül yetersizliği gelişimiyle ilgili literatürde yapılmış çalışma yoktur.

Çalışmadaki hedefimiz; hafif KF'li çocuk hastalarda M-mode, 2D, doku Doppler ve PW Doppler ekokardiyografi ile çocukluk yaş grubunda sağ ventrikül geometrisinde, sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunda, pulmoner arter basıncında değişiklikler gelişebileceğini göstermektir. Bu hedefimizi gerçekleştirmek için hafif KF'li çocuk hastalarda alışılmış ekokardiyografik parametrelerin yanında literatürde erken kardiyak etkilenmeyi gösterebildiği bildirilen yeni ekokardiyografik parametreleri de içeren prospektif bir çalışma planladık.

Çalışmaya Ekim 2016 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edilen hafif KF tanılı hastalar alındı. Kontrol gurubu ise Çocuk Kardiyoloji polikliniğine üfürüm etiyolojisi için başvurmuş, fizik muayene, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografik muayene sonucunda masum üfürüm tanısı koyulmuş aynı yaş ve cinsiyette olan çocuklar dahil edildi. Tüm hastalar ekokardiyografik olarak değerlendirildi ve KF hastalarına spirometre yapıldı. KF hastaları

FEV1 (birinci saniyede zorlu ekspirasyon hacmi) değerine (110) ve modifiye Shwachman-Kulczycki Skoru (119) kullanılarak sınıflandırıldı. Değerleri hafif KF ile uyumlu hastalar çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan bütün hasta ve/veya ebeveynlerine araştırmanın amacı, yapılacak uygulamaların şekli, beklentilerimiz hakkında sözlü olarak bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışmamızda sağ ventrikülün ekokardiyografik incelemesi; M-mod, 2D,PW Doppler, PW doku Doppler ile tek kanallı EKG monitorizasyonu eşliğinde değerlendirildi. Tüm ekokardiyografi ölçümleri hastanın hangi çalışma grubu içinde olduğunu bilmeksizin aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Sağ ventrikülde oluşacak anatomik değişikliği saptamak için ekokardiyografik olarak 2D ve M mode ile sağ ventrikül diyastol sonu çapı (SğVDSC), sağ ventrikül anterior duvar kalınlığını (SğVADK) ve bu ölçümlerin vücut yüzey alanına bölümü (SğVDSC/BSA, SğVADK/BSA) hesaplandı. Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarını değerlendirirken SğV'de triküspit kapağın annüler düzlem sistolik hareketi (SğV TAPSE) ve SğV fraksiyonel alan değişimi (SğVFAD) ve triküspit kapak doku Doppler sistolik annüler velositesi (ST) kullanıldı.

Sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken triküspit kapağın PW Doppler ile akım E, A, E/A oranı ile doku Doppler yine triküspit kapaktan elde edilen triküspit kapak doku Doppler erken diyastolik annüler velositesi (ET), triküspit kapak doku Doppler geç diyastolik annüler velositesi (AT), ET/AT oranı kullanıldı.

Çalışmamızda tahmini pulmoner arter basıncını değerlendirirken SğV erken pre-ejeksiyon periodu (SğVPEP), SğV akselerasyon zamanı (SğVAZ), SğV ejeksiyon zamanı (SğVEZ) ile bunların birbirilerine oranı SğVPEP/SğVEZ ve SğVAZ/SğVEZ kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda boy ve kilo ölçümü yapıldı, 8 yaş ve üzeri hastalara spirometre (Win Spiro Pro, Medical International Resaerch, Italy) yapıldı. Spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyede zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1) parametreleri ölçüldü. 3 kez yapılan spirometre değeri içinde en iyi test kaydedildi. FVC ve FEV1 değerleri yaş boy kiloya göre beklenenin yüzdesi şeklinde kaydedildi. Hafif KF değerlendirilmesi Avrupa Solunum Derneği sınıflamasına göre beklenen FEV1-in %70 ve üstü esas alınarak hesaplandı (110). Aynı zamanda hastalara Modifiye Shwachman-Kulczycki skoru hesaplanarak 71 ve üzeri değerler hafif grup olarak sınıflandırıldı (119).

Çalışmamızda rutin ekokardiyografik incelemede kullandığımız ekokardiyografik parametreler olan M-mode ile TAPSE, 2D ile SğVADK, SğVDSC, doku Doppler ile ST, ET,

AT, ET/AT oranı, akım PW Doppler ile triküspit E, A ve E/A oranı KF'li hastalardaki değerleri normal kabul edilmiş olan nomogram değerleri aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Bu çalışmada pratik yaklaşımda kullandığımız ekokardiyografik parametrelerin normal nomogramlarla ve kontrol grubu hastalarının değerleriyle değerlendirmede yetersiz kalıp kalmadığını göstermeyi amaçladık.

Çalışmadan beklediğimiz diğer bir amacımız ise hafif KF'li çocuk hastalarda SğV değerlendirirken rutin kullanılan ekokardiyografik ölçümler normal olduğunda bile kardiyak etkilenmeyi göstermek için rutin kullanımda kullanmadığımız daha çok literatür çalışmalarında kullanılan SğV sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren SğVFAD parametresi ile pulmoner arter basınçının tahmini yükseldiğini gösteren SğVPEP, SğVEZ ve SğVAZ ile SğVPEP/SğVEZ ve SğVAZ/SğVEZ parametreleri hasta ve kontrol grubunda değerlendirip bu ekokardiyografik parametrelerin rutin ekokardiyografik çalışmaya eklenmesi gerekliliğini göstermektir. Bu çalışmamızdan nihayi sonuç olarak beklentimiz ise hafif KF'li hastalarda PH gelişimi ve sağ kalp yetersizliğinin çocukluk çağına başladığını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KİSTİK FİBROZİS

2.1.1 Kistik Fibrozis Tanım ve Tarihçe

KF popülasyonlar arasında farklılık gösteren, beyaz ırkta sık görülen otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (2). Yedinci kromozomun kısa kolunda bulunan gen kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) adlı proteinin sentezini kodlamaktadır (3). KFTR epitelyal hücrelerde cAMP aracılığı ile iyon transportunu düzenler. KFTR proteininin nükleotit bağlanma bölgesine bağlanan ATP'in hidrolizi ile protein fosforlanmakta böylelikle kanalın açılıp - kapanması kontrol edilmektedir. KFTR proteini genel olarak klor kanallarının fonksiyonlarında görev alsa da, epitelyal hücreler üzerinde yer alan sodyum kanallarından sodyum transportunun inhibisyonunda, ATP kanallarının regülasyonunda, hücre içi veziküllerin transportunda, hücre içi organellerin asidifikasyonunda, kalsiyum bağımlı endojen klor kanallarının inhibisyonunda da düzenleyici rol oynar. KF'de bikarbonat sekresyonundaki azalma luminal salgıların daha az akışkan olmasına ve birikmesine yol açar (4). Bu genin mutasyonları epitel hücrelerde iyon transportunun bozulmasına yol açar. KFTR proteini birçok hücrelerde bulunmasına rağmen KFTR proteinin bozuk olduğu durumlarda birçok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir.

En sık görülen mutasyon deltaF508 ($\Delta F508$) olup, fenilalanin aminoasidini kodlayan 508. kodonun delesyonu anlamını taşımaktadır.

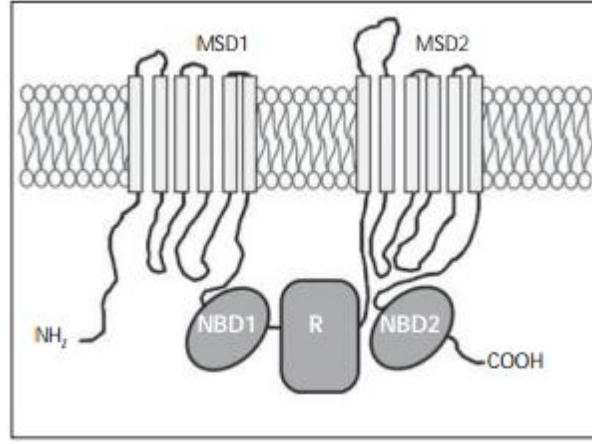
KF'teki temel bozukluk ter ve tükürük bezleri, trakeobronşiyal ağaç, kalın bağırsak ve pankreasa ait ekzokrin bezler gibi organların epitelyum hücre plazma membranındaki klor (Cl) transportunda bozukluk sonucunda anormal sekresyonların oluşumundan kaynaklanır (5). Hastalığın başlıca klinik özellikleri; kronik obstrüktif/süpüratif akciğer hastalığı, ekzokrin/endokrin pankreas yetmezliği, terde yüksek sodyum ve klor kaybına bağlı gelişen hipokloremik alkaloz ve infertilite görülmesidir. Akciğerlerde bronşiyal obstrüksiyon ve staz kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona neden olurki hastalığın adı buradan gelmektedir (6). Ek olarak tuz eksikliği, nazal polipozis, pansinüzit, rektal prolapsus, pankreatit, kolestaz ve insülin bağımlı diyabetes mellitus gelişebilir (7).

KF ile ilgili ilk fikirler 1850-1860 yıllarında bu hastalarda terin tuzlu olmasının bilinmesi ile ortaya çıkmıştır. “Kistik fibrozis” terimi ise 1930’lu yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. 1985 yılında Lap-Chi Tsui ve arkadaşları tarafından hatalı gen lokusu saptanmıştır (8). Andersen bu hastalığı 1938 yılında “pankreasın kistik fibrozisi” ismiyle adlandırmıştır (9). İlk kez 1946 yılında Andersen ve Hodges tarafından kistik fibrozisin genetik bir hastalık olduğu ve bir mutasyon nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür (10). 1989 yılında, KF aileleri ile yapılan bağlantı analiz çalışmaları sonucunda kistik fibroziste mutasyona uğrayan geni tanımlanmış (7q31.3) ve geni “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator” (CFTR) olarak adlandırmıştır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Genetik

KF 7. kromozomun q22-31 bölgesinde olan KFTR geninde mutasyon sonucunda oluşan multisitemik bir hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı değişiklik göstermekle beraber en sık kuzey Avrupa da 500-3.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. En az görülme sıklığı ise Asya ve Afrika kökenlilerde bilinmektedir (11).

KFTR proteinin yapı ve fonksiyonel bozukluğu KF’te anahtar faktördür. KFTR proteini epitel dokularda transmembran taşıma fonksiyonları yapan proteinlerdendir (12). KFTR proteini 1480 aminoasit (aa) uzunluğunda olup, iki transmembran alan, iki nükleotit (ATP) bağlanan alan (NBD) ve bir düzenleyici (R) alan içermektedir (Şekil 1).



Şekil 1:KFTR proteini: 222-243. amino asitler arası 1. transmembran domaini, 433-584. amino asitler arası NBD1, 590-831. amino asitler arası R domaini, 1135-1155. amino asitler arası transmembran domain 2, 1219-1382. amino asitler arası NBD2

KFTR proteini havayolu epiteli, gastrointestinal kanal epiteli, ter bezleri, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer ve üreme organlarında bulunmaktadır. KFTR proteininin nükleotit bağlanma bölgesine ATP-in bağlanması ve R domainin fosforlanması ile kanalın iyon transferi için açılıp kapanması sağlanmaktadır (13). KFTR mevcut mutasyonun fonksiyonuna ve proteininin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipi büyük ölçüde değişiklik göstermektedir (14).

Şimdiye kadar KFTR geninde 1900 kadar mutasyon tanımlanmıştır (15). Bazı mutasyonlarda daha belirgin olmakla birlikte, mutasyonlardaki dağılım oranları bölgelere göre farklılık göstermektedir (16). Türkiye’de 15’ten fazla mutasyon saptanmıştır (17). En yaygın mutasyon olan $\Delta F508$ (508. aminoasitteki fenilalanini kodlayan 3 DNA bazının silinmesi), KFTR’nin değişmiş glikolizasyonu ve yanlış lokalizasyonu sonucu oluşur. Δ : delesyon için, F: fenilalanin için kullanılan bir simgedir (2). Delesyon sonucu fenilalaninin yerine mutasyon uğramış KFTR geninin protein ürünü olan izolösin 508 pozisyonunda kodlanır. Bu $\Delta F508$ mutasyonu olarak adlandırılır (18). Diğer KFTR mutasyonları çok nadirdir. Sıklıkları %1’den biraz fazla sıklıkla gözlenen sadece 4 mutasyon (G542X, N1303K, G551D ve W1282X) vardır (19).

Modifiye edici gen polimorfizmlerin olması değişik klinik tablolardan ve akciğer hasarının farklı derecelerde olmasından sorumludur. KFTR gen mutasyonları, KFTR proteini üretim ve fonksiyonunu farklı mekanizmalarla bozar. KFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin aktivitesine göre KFTR geninde tanımlanan mutasyonlar altı farklı gruba ayrılmıştır (20,21).

KFTR mutasyonları

1) I grup mutasyonlar - protein üretimindeki bozukluk: Bu grup mutasyonlar genellikle mRNA'nın erken sona ermesi ve tam sentez olmayan kısa KFTR proteininin oluşmasına neden olmaktadır. Tam olmayan KFTR proteininin klor kanal aktivitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur (19).

2) Sınıf II mutasyonlar - protein işlem bozukluğu: KFTR proteini anormal post-translasyonel işlemi sonucu hücre içi uygun lokasyona ulaşmasının bozulmasından sorumludurlar. KF'li hastalarda en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ bu sınıfın içinde yer alır.

3) Sınıf III mutasyonlar - protein düzenlenmesinde bozukluk: KFTR-nin ATP'ye yanıtı bozulmuştur. NBD bölgesinin (NBD1 ve NBD2) fosforilasyonunda hatalar mevcuttur.

4) Sınıf IV mutasyonlar - KFTR protein üretilmekte ve hücrenin apikal yüzeyine ulaşmakta fakat kanal aktivitesi ve iyon geçişi tam değildir.

5) Sınıf V mutasyonlar: Bu mutasyonlar belli düzene dahil değildir. Gen promoter ve intronlarında mutasyonlar görülmektedir. Aktif KFTR miktarında azalma görülür. Bu grup mutasyonlar aynı anda hem normal hem de anormal transkriptlerin oluşmasına neden olur. Sınıf V mutasyona sahip KF hastaları daha hafif fenotipe sahiptir. İki taraflı doğumsal vas deferens yokluğu, idyopatik pankreatit gibi izole hastalıklar gelişir. A455E mutasyonu hem sınıf II, hem sınıf V mutasyonda bildirilmiştir (22,23).

6) Sınıf VI mutasyonlar: KFTR'nin düzenleyici fonksiyonlarını etkileyen nükleotit değişikliklerini içermektedir.

Sınıf I-III mutasyonlar en sık görülen mutasyonlar olup daha çok pankreatik yetersizlikle ilişkilidirler. Daha nadir görülen sınıf IV-V mutasyonlara sahip hastalarda ise genel olarak pankreatik yetersizlik görülmez, FEV1, boya göre vücut ağırlığı değerleri daha iyi, mortalite oranları daha düşüktür (24).

2.1.3. Patogenez ve Prognoz

KF çoklu organ tutulumu olan ve epitel dokusu etkilenen bir hastalıktır. Hastalığın özelliği ekzokrin salgıların viskozitesinin artmasıdır. Viskozitesi artmış sekresyonların birikmesi ile kanallarda tıkanma ve yapısal bozukluklar ortaya çıkar (5). Havayolu sekresyonunda farklı mikropların, özellikle pseudomonas türlerinin yerleşmesi sonucunda fiziksel ve kimyasal anormallikler gelişmektedir. KF hastalarında, sık olarak etkilenen

organlar akciğer ve pankreastır. Solunum sisteminin tüm düzeyleri etkilenebilir. Nazal polip, sinüzit ve alt solunum yolları hastalıkları görülmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle çoğu hastalarda solunum sisteminin kronik ilerleyici obstrüktif hastalığı gelişmektedir (25,26).

KF hastalığı ekzokrin salgı bezlerindeki fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Bu hastalığın önemli karakteristik özellikleri solunum yolunun kronik tıkanıklığı ve enfeksiyonu, ekzokrin pankreas yetersizliği ve terde yükselen elektrolit seviyeleridir. Solunum yollarındaki epitel hücrelerinde kontrolden çıkan tuz ve su akışının etkisiyle oluşan visköz mukoid salgı özellikle alt solunum yolunda bronşiyelleri tıkayarak sık enfeksiyon ve kronik akciğer hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Hastaların akciğerlerinde görülen bu fizyopatolojik değişim, bu hastaların özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu sık tekrarlanan enfeksiyonlara neden olmaktadır (27).

KF olgularının sindirim sistemi belirtilerine de rastlanmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde pankreasın fonksiyon bozukluğu sonucunda; tripsin, amilaz ve lipaz gibi enzimler salgılanmadığı için, besinlerin sindirimi tam olarak gerçekleşmemektedir. Neonatal dönemde olguların %10'unda mekonyum ileusu görülmektedir. Hastaların %2-5'inde portal hipertansiyon, splenomegali ile beraber seyreden, ağır, yaygın bir biliyer siroz oluşmaktadır. Erkeklerin yaklaşık %95'inde azospermi, sperm kanallarının atrofiye olması, fibroza uğraması veya tamamen kaybolması görülmektedir. KF'li hastalarda görülen bir diğer önemli bulgu ise terdeki Cl^- , Na^+ , K^+ konsantrasyonlarının artmasıdır. Bu hastaların terlerinde saptanan klorür konsantrasyonu 60 mEq/L'den fazladır (26).

Gelişmiş ülkelerde KF hastaları için ortalama yaşam süresi 30-33 yıldır, bazı hastalar nadiren 40-50 yıl yaşar. Ancak az sayıda veya hafif hastalıklı bazı hastalar 50 yaşından fazla yaşayabilir (28,29).

KF'te kronik hava yolu enfeksiyonları ve nötrofillerin hakim olduğu kronik hava yolu inflamasyonu, ilerleyici akciğer hasarına yol açar. KF'li hastalarda inflamatuvar belirteçlerin (IL-1 β , IL-8, ECP, nötrofil elastaz) düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir. Morbidite ve mortalitenin ana nedeni, ilerleyici bronşektazi ve sonuçta solunum yetmezliğine neden olan kronik bronkopulmoner enfeksiyon ve inflamasyonlardır (30). İnflamatuvar ve bakteriyel hücrelerden elastaz ve oksidanlar (serbest oksijen radikalleri) gibi inflamatuvar, proteolitik ve toksik ajanların serbestleşmesi de tabloda önemli rol oynar

2.1.4. Klinik Bulgular

KF, çocukluklarda görülen ekzokrin pankreas yetersizliğinin büyük kısmından sorumludur, ayrıca kronik akciğer hastalığına yol açan temel hastalıklardandır.

Tablo 1. KF'in yaşlara göre klinik bulguları

Yenidoğan Dönemi <ul style="list-style-type: none">• Öksürük, hışıltı, takipne, retraksiyon• Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı• Segmental veya lobar atelektazi• Bronşiyolit benzeri tablo• Solunum güçlüğü• Mekonyum ileusu, intestinal atrezi• Uzamış sarılık• Kilo alamama
Süt çocukluğu dönemi <ul style="list-style-type: none">• Sık üst solunum yolu enfeksiyonu• Tekrarlayan bronşiyolit/akciğer enfeksiyonu• Öksürük, hırıltı, balgam• Tekrarlayan veya kronik ishal• Yağlı, pis kokulu gaita• Rektal prolapsus, invajinasyon• Büyüme geriliği• Ciltte tuzlu tat• Dehidratasyon• Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz• Hipoproteinemi, ödem
Çocukluk dönemi <ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan sinüzit, nazal polip• Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu• Üst loblarda atelektazi/bronşektazi• Göğüs ön arka çapında artma

- Parmaklarda çomaklaşma
- KF'e spesifik mikroorganizmaların izolasyonu
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- İdiopatik, tekrarlayan, kronik pankreatit
- Kolestazis, biliyer siroz
- Sklerozan kolanjit

Adölesan/erişkin

- Sinüzit
- Nazal polip
- Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
- Bronşektazi
- Hemoptizi
- Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA)
- Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- Pankreatik yetmezlik
- Gecikmiş puberte
- Konjenital bilateral vas deferens yokluğuna ikincil azospermi

Nazal polipozis, pansinüzit, rektal prolapsus, pankreatit, kolelitiazis, insülin bağımlı diyabet, büyüme gelişme geriliği, siroz ve diğer karaciğer fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Bu nedenle, KF birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girmektedir (5).

2.1.4.1. Akciğer Tutulumu

KF'te başlıca klinik belirtiler kronik süpüratif ve obstrüktif akciğer hastalığına ait bulgular ve pankreatik yetersizliktir (5). En sık görülen akciğer belirtisi öksürüktür, başlangıçta kuru vasıflı iken, giderek balgamlı bir hal alır, öksürük kronik ya da tekrar edicidir. Balgamlı öksürük, sabahları ve aktivite sonrasında daha belirgin, pürülan niteliktedir. Akut alevlenmeler sırasında öksürük, taşipne, dispne, balgamda artış, halsizlik, iştahsızlık görülmektedir. Bu hastalar erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrarlayan hışıltı atakları, pnömoni, kronik öksürük gibi nedenlerle başvurabilirler. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve

şiddeti arttıkça bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir. Fizik muayenede göğüs ön-arka çapında artış, yaygın veya lokalize raller, hışıltı görülür. Siyanoz ve çomak parmak geç dönem bulgudur. Atelektazi, hemoptizi, bronşektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar genellikle birinci dekattan sonra görülür.

Göğüs radyografisinde hiperenflamasyon bulgusu izlenir, akciğer fonksiyon testlerinde obstruksiyonla uyumlu bulgular vardır. En erken akciğer değişiklikleri küçük hava yolları obstrüksiyonudur. Bronşiyal bezlerin hipertrofisine sekonder muköz tıkaçlar oluşur. İnflamasyon süreci, bronşiyolit ve endobronşiyal hastalığın ilerlemesi sonucu kronik bronşit, bronşektazi ve peribronşiyal inflamasyonla sonuçlanır (5). Klinik semptomların başlama yaşı KFTR genotipine ve başka faktörlere bağlı olarak geniş ölçüde değişmektedir. Patojenik bakterilerin havayolunda enfeksiyon oluşturması genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkar. İlerleyen dönemlerde *Stapylococcus aureus* veya gr (-) bakterilerle kronik havayolu enflamasyonu oluşmaktadır. *Stapylococcus aureus* ve *Haemophilus influenza* erken çocukluk döneminde daha sık görülmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Burkholderia cepacia complex*, *Aspergillus fumigatus*, tüberküloz dışı mikobakteri gibi bakteriler başta olmak üzere candida türleri gibi mantarlar ve değişik virüsler ile kolonizasyon görülebilmektedir (31). *Burkholderia cepacia* KF'li hastalardan izole edilen önemli patojendir (32). *Burkholderia cepacia*'nın özelliği, diğer etkenlerden farklı olarak oluşturduğu akciğer enfeksiyonlarının ardından septiseminin gelişmesine neden olabilmesi, enfeksiyonların uzun süreli aminoglikozit kullanımından sonra ortaya çıkması ve dolayısıyla birçok antibiyotiğe karşı dirençli olması ve KF'li olgular arasında bulaşma riskinin yüksek olmasıdır (33). Hastalık ilerledikçe ve sık antibiyotik kullanımına bağlı olarak özellikle *Pseudomonas aeruginosa* etken olmaya başlar ve KF hastaları *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonundan sık ve ciddi olarak etkilenir. KF'li hastaların akciğerlerinde baskın hale gelen *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu kronik enfeksiyonlar, hastaların %80'inden fazlasının ilerleyici solunum yetmezliğine ve erken ölüme neden olmaktadır (34). KF'li hastaların aile üyeleri bu mikroorganizmalarla kolonize olmaz (25). Hastalıkta ölümün en yaygın sebebi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıdır (25). Enfeksiyon, yaşamın 6. haftası kadar erken dönemde başlayabilir veya klinik tanısı erişkin yaşlara kadar gecikebilir. Hastaların balgamından izole edilen ve KF için klinik önem taşıyan mikroorganizmaların bulunması (*Pseudomonas aeruginosa*) ya da obstrüktif pulmoner hastalık varlığı ile birlikte infertil erkek, erişkin dönemde öncelikle tanısı konulmamış KF düşündürmelidir (25).

Hafif akciğer hastalığı olan hastalarda, göğüs radyografisi yıllarca normal görülebilir, ancak çoğu hastada en azından hafif radyografik bulgular yaşamın ilk on yılında izlenmektedir. İlk bulgular genellikle akut alevlenmeler sırasında geri dönüşümlü olabilen hiperenflasyondur. Hastalık ilerledikçe hiperinflasyon kalıcı olur ve bronkovasküler işaretler daha belirgin hale gelir. Çoğu zaman patolojik bulgular üst loblarda ortaya çıkar, ilerleyen hastalıkla birlikte alt loblarda da görülmektedir. Hastalık seyrinde bronkovasküler işaretler bronşektazi ve kist oluşumuna dönüşür. Artan hiperinflasyon, diyaframların progresif düzleşmesine, hastalığın geç evrelerinde kifoza yol açar, yaşlı hastalarda pnömotoraks sıklığı artmaktadır. KF hastalarının çoğunluğu solunum fonksiyon testinde (SFT) obstrüktif patern geliştirir. Erken havayolu obstrüksiyonunun hassas göstergesi reziduel hacimin toplam akciğer kapasitesine (RV/TLC) oranındaki artış ve zorlu ekspiratuar akımın, akciğer hacminin azalmasıdır. Hastalık seyrinde spirometride FEV1 ve FEV1 ile zorlu vital kapasite (FEV1/FVC) oranında düşüş görülür (35).

Bronşektazi - Kronik akciğer inflamasyonu geri dönüşümsüz bronşektazi ve ilerleyici solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Sıvı yoğunluklu akciğer parankimi, genişlemiş havayollarında biriken pürülan sekresyon terminal bulgulardır. Havayolu epiteli genellikle hiperplaziktir, akciğer lümeninde inflamasyon hücreleri ve mukus tıkaçları birikmektedir. Akciğerde düz kas hipertrofisi ve submukozal bez hipertrofisi de oluşmaktadır (36). Doğumda mekonyum ileusu öyküsü, şiddetli genotip, solunum parametreleri göstergesinin kötü olması, bronkoalveolar lavajda nötrofil elastaz aktivitesi erken bronşektazi gelişiminin önemli göstergeleridir. Solunum bulguları genellikle tekrarlayan öksürükle başlar, sonra bu öksürük devamlı ve produktif olmaktadır. Kronik enfeksiyon ve inflamasyon ilerleyici doku hasarına yol açmaktadır. Hastalık ilerledikçe toraks ön arka çapı artar ve fıçı tarzında göğüs gelişir (37). Geç komplikasyonlar, pnömotoraks ve bazen massif olabilen hemoptizidir.

Obstrüktif uyku apnesi - KF'lu küçük çocuklar obstrüktif uyku apnesi (OSA) açısından daha yüksek risk grubundadır. Bir çalışmada hafif ve stabil KF hastaların polisomnografi çalışmasında hastaların %70'inde yaşlılarına göre hafif ve orta derecede OSA tanımlanmıştır. OSA 6 yaşından küçük çocuklarda daha şiddetli görülmektedir. KF ve OSA arasındaki ilişki tam bilinmemektedir, kronik inflamasyon ve nazofarengeal obstrüksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir.

Havayolu reaktivitesi - KF hastaları arasında atopi ve astım sıklığı genel nüfusa göre daha yüksektir. Birçok hasta, çeşitli alerjenlere karşı Tip I ve Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları gösterir. Kan IgE ve IgG düzeyleri, periferik eozinofil düzeyleri, bronş aşırı

duyarlılığı ve çeşitli alerjenlere karşı deri testi yanıtlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseklik olduğu gösterilmiştir. Bu tür bulgulara sahip hafif KF'li hastalarda, tanı gecikmesi veya karışıklığı olabilir (5).

KF çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda hışıltı tespit edilmiş olup, hastaların çoğunda bronkodilatör yanıtı mevcuttur.

İnvaziv fungal hastalıklar - Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), astım ve KF hastalarında görülen, *Aspergillus Fumigatus* antijenlerine karşı yoğun allerjik yanıt ile karakterize olan ve akciğer parankimine fungal invazyonun olmadığı bir durumdur. Serum total IgE düzeyi 1000 IU/mL (2400 ng/mL) üzerindedir, *Aspergillus Fumigatus*'a spesifik IgE antikor mevcuttur. Belirgin hışıltı, alevlenme ve açıklanamayan akciğer fonksiyon bozukluğu gelişen durumda ABPA düşünülmelidir. ABPA tedavisi akciğer dokusuna hasar veren inflamasyonun sistemik kortikosteroid tedavisi ile söndürülmesi ve antifungal tedavi ile fungal antijen yükünün azaltılmasına yöneliktir.

2.1.4.2. Üst Solunum Yolu Tutulumu

KF hastalarının çoğunda sinus hastalığı mevcuttur ve sinuzit ve polipozis şeklinde görülmektedir. Kronik rinosinüzit bazen KF tanı ölçütlerine uymayan hastalarda KFTR genindeki mutasyonlarla ilişkili olabilir.

2.1.4.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

KF'te solunum sistemi ile beraber aynı zamanda gastrointestinal sistemde bağırsak mukozasında inflamatuvar değişiklikler olur (38-40). KF'li hastalarda yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı karın şişliği, yağlı gaita yapma, büyüme gelişme geriliği, yağda eriyen vitamin (A,D,E,K) eksikliği, esansiyel yağ asidi ve mineral (selenyum, çinko) eksikliği görülür (41).

KF'li çocuklarda gastroözefageal reflü hastalığı (GERH): GERH'e neden olan mekanizmalar alt özefageal sfinkterin (AES) geçici olarak gevşemesi (42,43), kronik öksürük, akciğer hiperinflasyonuna bağlı artmış abdominal basınç, gastrik hiperasidite, özefagustan tükürüğün asit temizliğinin bozulması, yağlı beslenme ve/veya nöropati nedeniyle gecikmiş mide boşalımıdır (44,45).

Pankreas tutulumu - KF'te koyu ve yapışkan sekresyonların pankreatik duktusları

tıkaması sonucunda ekzokrin pankreas dokusunun hasarı, artmış inflamatuvar süreç ve sonrasında fibrozisi gelişir (46-48). Pankreas tutulumu ve KFTR genotipi arasında sıkı bir ilişki görülmüştür ve ağır olarak nitelendirilen sınıf I, II, III mutasyonları ile birlikte pankreatik yetmezlik daha sık gözlenir (49). Kliniğinde statorea - yağlı, kötü kokulu sık dışkılama, büyüme gelişme geriliği, epigastrik, sol üst kadranda ağrısı, iştahsızlık, kusma, serum amilaz ve lipaz yüksekliği görülür. Bu hastalar aynı zamanda yağda eriyen vitamin eksikliğine bağlı semptomlarla da başvurabilirler.

Mekonyum ileusu (MI): İnce barsağın terminal ileum kısmında yoğunlaşmış mekonyum ile tıkanmasına bağlı oluşur (50-52). MI bebeklerde genellikle hayatının ilk 3 günün içerisinde abdominal distansiyon ve mekonyum çıkışının olmaması şeklinde belli olur.

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DIOS): İleoçekumun barsak içeriğiyle akut tam veya kısmi tıkanması ile karakterizedir (53,54). DIOS tekrarlanabilir ve bu daha ağır genotiplerle ilişkilidir, ancak aynı zamanda nongenetik faktörlerde etken olabilmektedir (55). DIOS oluşmasına neden olan faktör yeterli emilemeyen yağın bağırsak geçişini yavaşlatması ve luminal içeriğin viskozitesini değiştirmesidir (56,57). Klinik belirtiler - sağ alt kadranda bulunan akut veya aralıklı karın ağrısı, abdominal distansiyon, gaz, kilo kaybı ve iştahsızlıktır.

Kabızlık: KF'li hastalarda yaygın bir sorundur, gaz ve karın ağrısı görülmektedir (58,59). KF li hastalar daha dehidrate bir bağırsağa sahiptir ve kabızlığa eğilimlidir.

Intussusepsiyon: Yoğunlaşmış bağırsak içeriğinden kaynaklanır. Klinik olarak, karın ağrısı, kusma, palpabl kitle ve bazen rektal kanama ile karakterizedir (60,61).

Appendiks hastalığı: KF ile ilişkili bağırsak hastalıklarının semptomlarını taklit edebildiği için tanısı güçtür (62,63).

Rektal prolapsus: KF'li çocukların yaklaşık %3'ünde görülür (64). Muhtemelen pankreatik enzim tedavisi ile suboptimal tedavi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (65,66).

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı (KFKH): En az iki ardışık ölçümde transaminazların yükselmesi olarak tanımlanır (67-71). Karaciğer hastalığına dair bulgular aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT) veya gama-glutamil transpeptidaz (GGTP) 2 kat artarak persiste seyretmesi ve trombositopenidir. Karaciğer ultrasonunda anormal ekojenite görülmektedir (72-74).

Aşağıdaki bulguların iki veya daha fazlası bulunursa, ilerleyici KFKH tanısı koyulur.

1) Hepatomegali

2) ALT, AST ve GGTP'nin > 6 ay boyunca normal sınırlarının üstünde seyretmesi

3) Destekleyici ultrasonografik bulgular.

Kolelitiazis - Gaytada aşırı derecede safra asidi kaybı ve bunun sonucunda litojenik safra meydana gelebilir (75,76). Asemptomatik kolelitiazis genellikle tedavi gerektirmez.

KF'de gastrointestinal semptomların, makrofajlar tarafından üretilen ve KF akciğer hastalığında pulmoner inflamatuvar kaskad ile ilişkili olduğu bilinen proenflamatuvar bir sitokin olan tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) polimorfizmleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (77).

2.1.4.4 Kas İskelet Tutulumu

KF hastalarının kemik mineral dansitesi azalmış, kırık ve kifoskolyoz riski artmıştır. Tüm yaştaki KF hastalarının yaklaşık %30'unda kemik mineral dansitesi azalmıştır. Yetişkinlerde %75 oranına kadar artmaktadır. Kemik mineral dansitesinin azalmasında farklı mekanizmalar mevcuttur. Bunlar D vitamini malabsorpsiyonu, kötü beslenme durumu, azalmış fizik aktivite, glukokortikoid tedavisi, gecikmiş pubertal gelişim gecikmesi ve hipogonadizmdir. Periostal yeni kemik gelişmesi radyografik olarak desteklenmektedir. Parmaklarda clubbing ve hipertrofik osteoartropati aynı hastalığın farklı şekilleridir. Clubbing KF'da sık görülmesine rağmen hipertrofik osteoartropati daha nadirdir.

2.1.4.5 Kardiyak Tutulum

KF'li hastalarda pulmoner damarların ve akciğer parankiminin inflamatuvar ve yapısal değişiklikleri, hava yolu obstruksiyonu, hiperenflamasyon, fibrozis ve ventilasyon-perfüzyon bozukluğu nedeniyle hipoksemi gelişir. Hipoksemiye sekonder pulmoner damarlardaki vazokonstriksiyon sonucunda PH ve kor pulmonale oluşabilmektedir. Ağır KF'li erişkin hastalarda, spesifik sol ventrikül anormallikleri bulunmadan sağ ventrikülün önemli sistolik ve diyastolik fonksiyon kaybı görülebilmektedir (78). Akciğerin fonksiyonunu ve/veya yapısını etkileyen akciğer hastalıkları sonucunda SğV'nin anatomisinin (hipertrofisi veya dilatasyonu) ve fonksiyonunun bozulmasına kor pulmonale denilmektedir (79). KF'teki kor pulmonale fizyolojisinde ilerleyici akciğer hasarı sonucu gelişen kronik hipoksemi ve bunun yol açtığı pulmoner arteriyel hipertansiyonu suçlanmaktadır (1).

Sağ ventrikül PAH sonucunda gelişen pulmoner arterdeki basınç artışına karşı çalışmak zorunda kaldığında, özelliğini kaybetmekte ve kor pulmonale geliştirmektedir.

Sonuç olarak sağ ventrikülün anatomik ve fonksiyonel bozulması kor pulmonale, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve kronik hipokseminin bir komplikasyonudur. Fiziopatolojide kronik hipoksemi kadar aralıklı hipoksemi de önemlidir (80). KF hastalarında egzersiz ve uyku sırasında desatürasyonlar görülebilmektedir buda kronik hipoksinin klinikteki göstergesidir. Mevcut konik hipoksemi uzun süre devam ederse pulmoner yatakta vasküler remodeling gelişir ve pulmoner hastalık geri dönüşümsüz bir forma döner. Aynı zamanda düşük PaO₂ düzeyi miyokardın kontraksiyon kabiliyetini etkileyerek geç dönemde sol ventrikülün fonksiyonlarını da bozabilmektedir (25).

Yaş, düşük SaO₂, yüksek PaCO₂ PAH'nin şiddeti ile ilişkisi gösterilmiştir. KF hastalarda PAH'nin klinik bulgularının tanımlanması güç olduğundan tanı genellikle gecikmektedir. KF'li hastalarda kor pulmonale ve sağ ventrikul yetersizliğinin tanısı pulmoner hastalığın semptomlarının ön planda olması nedeniyle zor olmaktadır. Özellikle hiperinflasyon varlığı kalp büyüklüğünü ve PAH özelliği olan 2. kalp sesini maskeleyebilir. KF'te kor pulmonalenin laboratuvar bulguları: PaO₂ nin 50 mmHg den düşük olması, PaCO₂ nin 45 mmHg den yüksek olması, FVC beklenen değerinden %60 az olması ve EKG de sağ aks deviasyonu bulunması sayılabilir (81). Elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ise KF'li hastalarda nonspesifiktir, akciğer grafisinde kardiomegali ve belirgin pulmoner arter dilatasyonu gösterilebilmektedir. Ekokardiyografi (EKO) sağ ventrikul duvar kalınlığını, sağ ventrikul fonksiyonlarının ölçümü ve pulmoner arter basıncını değerlendirmek için kullanılabilen bir yöntemdir. CW Doppler EKO ile triküspit kapaktan geçen akım hızı ölçerek pulmoner arter basıncı hesaplanabilir (82). EKO da sağ ve sol kalp fonksiyonları normal saptanan hastaların %40 kadarında artmış pulmoner arter basıncı izlenebilir. Normal EKO bulguları özellikle büyük çocuklarda hiperkapni ve hipoksi varlığında PH'ü dışlamamaktadır.

Kor pulmonale semptomları arasında egzersiz intoleransı, zayıflık, letarji, senkop, dispne sayılabilir. Bu bulguların nedeni kardiyak outputun yeterli düzeyde artırılamamasıdır (pulmoner vasküler rezistansın artmasına bağlı). Aynı zamanda hastalarda juguler venöz dolgunluk, sol sternal kenarda üfürüm, ekstremitelerde ödem, karında asit, karaciğer büyümesi olabilir. SFT hastalığının şiddeti ile ilişkili olsada, PAH ile ilişki göstermemektedir. Kalp yetersizliği kronik sekel olup tedavilerle düzelmeye bilmektedir. PAH gelişen hastalarda var olan hipoksemiye azaltmak için oksijen ve KF hastalığına yönelik tedavilerin uygulanması gerekmektedir. Akciğer fonksiyonlarının iyileşmesi ile alveolar hipoksemi azalmakta böylelikle PH'nun gelişimi azaltmaktadır. Bu aynı zamanda kor pulmonaleyi engellemek için en etkili tedavidir. Oksijenin erken kullanılması PH gelişimini azaltır ve yaşam kalitesini

arttırır. Kor pulmonaleli hastalarda aşırı sıvı yükü mevcudiyetinde sıvı kısıtlanması, diüretik ve oksijen tedavisi verilmesi gerekmektedir. Diüretik tedavisi pulmoner arter basıncını azaltır ve sistemik venöz konjesyon bulgularını da düzeltir.

2.1.4.6 Genitoüriner Sistem Tutulumu

KF'li hastalarda Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz (Psödobartter sendromu) görülmektedir, idrarda Na⁺ atılımı azalır. Aynı zamanda KFTR proteininin proksimal tübüllerden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir (83). KF olan erkek hastaların %95'inden fazlasında infertilite görülmektedir. Ciddi oligo ve azospermili infertil erkeklerde KFTR gen mutasyonlarının olabileceği de akılda tutulmalıdır (5). Erkek KF hastalarının epididim, vas deferens ve seminal kanallarında bilateral atrofi vardır. Çoğu hastaların vas deferens yoktur. Vas deferensin bilateral yokluğu ve akciğer fonksiyonları normal olan hastaların yaklaşık yarısı KFTR mutasyonu ile ilişkilidir.

Kadın KF hastalarda sağlıklı kadınlara göre daha az fertildir (üretkenliğin azalması malnutrisyona ve anormal servikal mukus viskozitesinden kaynaklanır), ancak gebe kalabilir ve sağlıklı bebek doğurabilir (84).

KF'li hastalarda böbrek taşları ve ileriki dönemlerde böbrek yetmezliği görülmektedir (85).

Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis KF'te sık görülmektedir. Mikroskopik nefrokalsinozis görülme sıklığı %27-92 oranında değişmektedir ve bunlardan %3-6'sında nefrolitiazis gelişmektedir (hiperoksalüri).

Enterik hiperoksalüri (pankreatik ekzokrin yetersizlik nedeniyle yağ malabsorpsiyonu sonucu) ve hipositratüria (kronik metabolik asidozdan dolayı) risk faktörleridir.

2.1.5 Kistik Fibrozis Tanısı

KF tanısı biyokimyasal, genetik ve uyumlu klinik bulgulara dayanmaktadır. Bazı durumlarda, spesifik mutasyonlar, nazal potansiyel farkı, immünreaktif tripsinojen (İRT), dışkı fekal yağları veya pankreatik enzim sekresyonu için testler de yararlı olabilirken, ter klorür testi laboratuvar doğrulamasının temel dayanağıdır.

KF tanısı için aşağıdaki kriterlerden ikisi karşılanmalıdır.

- En az bir organ sisteminde KF ile uyumlu klinik semptomlar
- Yenidoğan tarama testi pozitifliği
- Kardeşte KF hikayesi
- Yüksek ter klorür ≥ 60 mmol/L (iki kez)
- Her bir ebeveyn alelinden biri olmak üzere KFTR'de hastalıklara neden olan iki mutasyonun varlığı
- Anormal burun potansiyel farkı

Ter klorür ve burun potansiyeli fark ölçümlerinin doğruluğu testleri yapan kişiye bağlıdır, bu nedenle standart yönergeleri izleyerek testlerin deneyimli merkezlerde yapılması önemlidir. Ter klorür seviyelerinin ara sonuçlarının yorumu aşağıda tartışılmaktadır.

Altı aydan küçük yenidoğan ve bebekler için

- ≤ 29 mmol/L: Normal (KF çok düşüktür)
- 30 ila 59 mmol/L: Ara (Olası KF) veya KFTR'ye bağlı metabolik sendrom (KRMS)
- ≥ 60 mmol/L: Anormal (KF teşhisi)

≥ 6 aylık çocuklar, çocuklar ve yetişkinler için

- ≤ 39 mmol/L: Normal (KF çok düşüktür)
- 40 ila 59 mmol/L: Ara (Olası KF)
- ≥ 60 mmol/L: Anormal (KF teşhisi)

Yenidoğanlar ve küçük bebeklerde geniş ara değerin olmasının nedeni sağlıklı yenidoğanlardaki ter klorür konsantrasyonunun yaşamın ilk haftalarında kademeli olarak azalması, daha sonra çocukluk çağında biraz yükselmesidir.

Terde klor miktarının saptanabilmesi için toplanan ter miktarının en az 100 mg olması gereklidir. Gibson Cooke yöntemi ile yapılan ter testinde klor konsantrasyonu 60 mEq/L'den fazla ise pozitif kabul edilir; 40-60 mEq/L arasında olan değerler ise sınırda kabul edilir. Öykü, fizik muayene ve/veya laboratuvar bulguları ile birlikte en az iki pozitif ter testi sonucu tanının doğrulanması için yeterlidir. Bazı faktörler test sonuçlarının yorumlanmasını etkileyebilmektedir. Terde klor düzeyi yaşla beraber artar. Malnütrisyon, adrenal yetersizlik, herediter nefrojenik diyabetes insipidus, hipogamaglobulinemi gibi durumlar ter klor

konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.

Normal - Normal ter klorür sonucu çoğu bireyde KF'yi ekarte etmek için yeterlidir. Yine de 3849 + 10 kB C-T veya poli-T kusurları gibi olağandışı genotipleri olan KF'li hastaların yaklaşık %1'inde normal sınırlarda ter klorür konsantrasyonu gözlenmektedir (86). KF destekleyen semptomları olan hastalarda, ter klorürü ve/veya DNA testinin tekrarlanması gerekebilir.

Ara – Ter klor testi orta sınırdaki olduğu hastalar için ter klorür testi tekrar edilmelidir. Ara sonuçlar alan asemptomatik bebeklerde, ter klorür testi, bir ila iki aylık dönemlerinde tekrarlanmalı ve daha sonra tanı kesilinceye kadar 6-12 aylık aralıklarla tekrar edilmelidir. Ter testinin ara sonuçları DNA analizi ile de araştırılmalıdır (87). Ara ter klorür sonuçlarına sahip olan çocukların yaklaşık %20'sinde DNA tanısı ile KF teyit edilmiştir (88).

Anormal - KF'nin klinik semptomları olan hastalarda KF tanısını doğrulamak için (iki kez) 60 meq/L'nin üzeri ter klorür değeri yeterlidir. Bu değer KF'li hastaların çoğunu diğer kronik pulmoner hastalık formlarından ayırmaktadır (89). Yukarıda tarif edilen, yaşla birlikte ter klorür konsantrasyonlarındaki hafif farklılıklara rağmen, ≥ 60 mmol/L'nin olması tüm yaş gruplarında KF'in teşhisi için oldukça spesifiktir. Çok nadiren, görünüşte sağlıklı kişilerin terleme klorür değerleri ≥ 60 mmol/L'dir (90). Bu nedenle, ter testinin pozitif sonuçları DNA analizi ve/veya tekrar ter klorür testi ile değerlendirilmelidir (88).

Birçok uzman, prognostik ve epidemiyolojik amaçlar için pozitif ter testi olan kişilerde DNA analizini önerir. Moleküler teşhis genellikle doğrudan mutasyon analizi ile yapılır. Eğer iki KF'ye neden olan mutasyon saptanırsa ve ter testi ara veya pozitif ise, KF tanısı doğrulanır. Eğer iki KF'ye neden olan mutasyon tanımlanamazsa ter testi tekrar edilmelidir. KF kesin olarak teşhis edilemezse veya dışlanamazsa, bebeğe kistik fibroz ilişkili metabolik sendrom - KRMS tanısı konur. Ara veya pozitif ter klorür test sonucuna sahip ancak standart genetik tarama ile iki mutasyon saptanamayan bireyler için KFTR mutasyonlarını saptamak için daha kapsamlı yöntemler kullanılmalıdır. Bu testler, KFTR mutasyonlarının genişletilmiş bir panelini, delesyon, duplikasyon ve/veya doğrudan dizileme için değerlendirmeyi içermektedir. Bu teknikler, nadir bulunan mutasyonları daha iyi tanımlayabilir.

Burun potansiyel farkı (NPF) ölçümleri – burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkının ölçülmesi - KFTR proteinin aktivite değerlendirilmesini sağlayan elektrofizyolojik bir testtir (91,92). KF'te epitel hücrelerinden iyon transportunun bozulması normal transepitelyal elektriksel potansiyel farkının değişmesine yol açar. Bu elektriksel değişiklikler, solunum yolu epitelinden veya intestinal epitelden elektrofizyolojik ölçümler

yapılmasına dayanan biyolojik test ile saptanabilir. NPF terde elektrolitlerin ölçümü gibi KFTR işlevlerinin biyolojik bir göstergesi olması nedeniyle KF için bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (93). KF'ye özgü gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az, özellikle de ter testi sonuçlarının normal veya sınırda olduğu atipik KF vakalarında başvuru yardımcı bir testtir (94) .

Prenatal Tanı - KF'in prenatal tanısı genel olarak gebeliğin ilk trimesterinde koriyonik villuslardan alınan örneklerle konulur. Moleküler analizler için, amniyosentez örnekleri kullanılabilir (27).

KF'li hastalarda bağırsak mikrovilluslarında bulunan alkalin fosfataz gibi enzimlerin düşük olmasından yola çıkarak 16-18. gebelik haftalarında alınan amniyon sıvısında bu enzimlerin düzeyleri ölçülerek de tanı konulabilir (95). KF öyküsü bulunan ailelerde kullanılan yöntemlerden biri de 15. gestasyon haftasından sonra ultrasonografi ile fetusta artmış mekonyum dansitesinin gösterilmesi, genişlemiş barsak ansları ve mekonyum peritonitinin saptanmasıdır (96).

2.1.6 Yenidoğan Tarama Programı

Son 10 yılda KF hastalarında birçok ülkelerde yenidoğan tarama programı uygulamaya konulmuştur. KF yenidoğan tarama testi pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında İRT değerlendirilmesine dayanır. KF'li yenidoğanlarda İRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilmektedir. Yenidoğan taramasının özgüllüğünü arttırmak için doğumda yüksek İRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden İRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Her iki gende mutasyon olan bebeklere KF tanısı konulmaktadır. Bir mutasyon taşıyan bebeklere ter testi yapılarak taşıyıcılar hastalardan ayırılır. KF tarama testi, 2015 yılından itibaren Türkiye'de de yapılmaya başlanmıştır (120).

Gastrointestinal tutulum açısından tanıda kullanılan testler;

- Direkt pankreas stimülasyon testleri (sekretin, kolesistokinin uyarısı sonrası duodenal sıvıda volüm, HCO₃ ve enzim tayini)
- 72 saatlik dışkıda yağ tayini (artma olması)
- Fekal kimotripsin tayini (azalmış olması)
- Fekal elastaz -1 tayini (azalmış olması)

2.1.7 Tedavi

KF'li hastalarda tedavi planı kapsamlı olmalı, hastalar yakın izlenmeli ve erken tedavi edilmelidir. KF tedavisi gören hastalar doktorlar, hemşireler, diyetisyenler, fizik tedavi uzmanları tarafından düzenli olarak görülmelidir.

Kistik fibroziste akciğer hastalığı tedavisi: KF'li hastalarda erken tedavi başlanmalıdır. Hastanın balgam kültürü üremelerine göre uygun antibiyoterapi verilmeli, hastaya solunum fizyoterapisi yapılmalıdır (7). KF tanılı hastalar bol mukuslu sekresyon birikimi olduğu için sıvı kaybının fazla olduğu durumlarda oral hidrasyon artırılmalı gerektiğinde intravenöz sıvı tedavisi verilmelidir (7).

Tablo 2. Kistik fibroziste akciğer hastalığı tedavisi

Mukosilyer temizlik <ul style="list-style-type: none">• Göğüs fizyoterapisi• Mukolitik tedavi• Rekombinant insan DNAse• Hipertonik tuzlu su• Diğer mukolitikler
Antiinflamatuvar tedavi
Bronkodilatatörler
Antibiyoterapi <ul style="list-style-type: none">• Profilaktik tedavi• Akut alevlenme tedavisi• ABPA tedavisi
İlerlemiş akciğer hastalığı tedavisi <ul style="list-style-type: none">• Oksijen• Noninvaziv mekanik ventilasyon• Kor pulmonale tedavisi• Akciğer nakli
KFTR Modülatörleri

KFTR Modülatörleri - KFTR modülatörleri, kusurlu KFTR proteininin fonksiyonunu iyileştiren yeni bir ilaç sınıfıdır. Bu ilaçların endikasyonları ve etkinliği, bireysel hastadaki

KFTR mutasyonuna bağlıdır. Ivacaftor, lumacaftor yeni grup ilaçlardır.

Antibiyotikler hem kronik enfeksiyonları, hem de akciğer hastalığının akut alevlenmelerinin tedavisinde gereklidir.

İnhalasyon DNase I (dornaz alfa) - Endonükleaz DNase I, dejenere nötrofiller tarafından salınan DNA'nın uzun zincirlerini parçalayarak pürülan KF balgamının viskozitesini düşürebilir.

İnhale hipertonic salin - Hipertonic salin inhalasyonu hastaların solunum yollarında bulunan yoğun balgamın hidrate olmasını sağlar.

İnhale N-asetilsistein mukus glikoproteinleri içindeki disülfür bağlarını ayırarak balgamı sıvılaştırabilir.

Göğüs fizyoterapisi - Kalıcı pürülan sekresyonları uzaklaştırmak için önemlidir.

Antienflamatuar tedavi - Yoğun nötrofilik inflamasyon, KF'li hastaların solunum yollarının önemli patolojik özelliğidir. Enflamatuar yanıt erken dönemde enfeksiyonun yayılımını önlemek için gerekli olsa da son bilgilere göre artan inflamasyon doku hasarına neden olmaktadır (97). Makrolid antibiyotik, ibuprofen, sistemik ve inhale glukokortikoid kullanılabilir.

Aşılar ve Palivizumab - KF hastalarına influenza ve pnömokok aşısı önerilmektedir. Palivizumab - RSV enfeksiyonuna yakalanma riskinde olan küçük çocuklarda kullanılan *Respiratuar sınırsız virüsüne* karşı hümanize monoklonal bir antikordur. 2 yaş ve küçük şiddetli akciğer hastalığı olan hastalarda palivizumab kullanılmasını önerilmektedir.

Akciğer transplantasyonu- KF akciğer hastalığının rağmen hastalık ilerlemiş ve solunum yetmezliği ağırlaşmışsa akciğer transplantasyonu önerilmektedir (98).

Kistik fibroziste gastrointestinal ve nutrisyonel tedavi - KF genotipine, hastanın yaşına, pulmoner fonksiyona bağlı olarak, KF'li hastalarda günlük %130-150'ye varan enerji gereksinimi olabilmektedir. Esansiyel yağ asidi eksikliğinin önlenmesi için yeterli miktarda yağ içeren diyet almaları sağlanmalıdır. Ekzokrin pankreas yetersizliği olan KF'li hastalarda beslenme durumunun düzeltilebilmesi için her beslenme sırasında enterik kaplı pankreatik enzim tedavisi uygulanır. Pankreatik enzim tedavisinde önerilen doz, 500-1500 IU lipaz/kg/öğündür. Bu dozlarla tedaviye yanıt alınamıyorsa, asit supresyon tedavisi ile duodenal pH yükseltilmeye ve pankreatik enzimlerin etkinliği için en uygun ortam sağlanmaya çalışılır. Günlük pankreatik enzim dozu 10.000 IU lipaz/kg'ı aşmamalıdır. KFKH'de, altta yatan pankreas yetersizliğine ek olarak bağırsak lümenine salgılanan yetersiz veya anormal safra asitleri nedeniyle yağların malorbsorbsiyonu sık görülür. KF'li hastalar

insülin eksikliğine (belirgin KF ilişkili diyabetli olsun veya olmasın) sahip olduklarından ek enerji, öncelikle karbonhidrattan ziyade yağlar ile sağlanmalıdır. Yağda eriyen vitaminler izlenmeli ve gerektiğinde (yoğun dozlarda bile olsa) kuvvetle desteklenmelidir. KFKH'li hastalara genellikle daha yüksek dozda yağda çözünen vitamin takviyeleri gerekmektedir.

Tablo 3. KF'te besin gereksinimleri

Enerji:	RDA* x 1.3
Protein:	RDA
Esansiyel yağ asitleri:	Toplam kaloringin %3-5'ini sağlayacak şekilde
A vitamini	5000-10000 IU/gün
D vitamini	400-800 IU/gün
E vitamini	100-200 IU/gün
K vitamini	5 mg/haftada iki kez
Suda eriyen vitaminler:	RDA x 2
Çinko	15 mg/gün
Demir	RDA

*RDA= Sağlıklı kişiler için önerilen günlük doz

Pankreatik enzim replasman tedavisi ile steatorenin düzeltilmesiyle safra kesesi taşı gelişimi de azaltılabilir

Gen tedavisi - Laboratuvarda genel olarak akciğer hücre kültür yöntemleri olmadığı için *in vivo* gen tedavisi yöntemleri benimsenmiştir. Gen tedavisi denemelerinde, adenovirüs vektörler veya lipozomlar, KFTR minigen transferi için nazal kavite yoluyla ve bronkoskop aracılığıyla kullanılmıştır (5). KFTR geni ya da KFTR cDNA'sı uygun vektör içine yerleştirilebilirse (adeno grubu virüslerle) aerosol tekniği ile alıcı epitel hücrelerine penetre olur ve uygun bir protein ekspresyonunu başarır (20). Retroviral vektörler de KF'in gen tedavisi için uygun ve çekici vektörlerdir. Bu şekilde, uzun süreli ekspresyonu ve belki de tedaviyi yönlendirebilirler. Bu gelişmelere rağmen hava yolu epitelinin apikal membranı gen transferi için önemli bir bariyer oluşturmaya devam etmektedir (99).

KFTR geni için hedef hücreler olan solunum epiteli ve özellikle de submukozal bez hücrelerine postnatal gen transferi çabalarında karşılaşılan güçlükleri aşmada yeni yöntemler denenmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada, adenovirüs vektörlerle insan fetal trakeal organ

kültürlerinde solunum epiteli ve submukozal bez hücrelerine gen transferinin 4 haftalık sürede mükemmel şekilde ve yüksek etkinlikle başarıldığı bildirilmiştir. KF tedavisi amacıyla, adenovirüs vektörler aracılığıyla fetal trakeal epitele yönelik gen transferi uygulamasının daha etkin gen transferi sağladığı bildirilmektedir (100).

2.2. PULMONER HİPERTANSİYON (PH)

2.2.1 TANIM

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arter basıncının yükselmesi ile karakterize, genellikle sağ ventrikül yetersizliğine neden olan bir hastalıktır. İdiyopatik, ailesel veya diğer hastalıklarla ilişkili olabilir. PH'nun tanımı ise istirahat durumunda olan bir kişinin sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzeri olması olarak tanımlanmaktadır. Dinlenme sırasında ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB) ortalama değerinin 11-17 mmHg, üst sınırının ise 20 mmHg olduğu gösterilmiştir (101). Birçok klinisyenler ortalama pulmoner arter basıncının 21-24 mmHg olmasını sınırdan pulmoner basınç yükselmesi olarak kabul etmektedir (102).

PH terimi ilk kez 1891 yılında Dr. Ernst Von Romberg tarafından tanımlanmıştır.

PH'lu hastalarda progresif pulmoner vasküler direnç artışı vardır, bu ise klinik olarak kendisini günlük hayatta nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı gibi şikayetlerle göstermektedir. Hastalığın ileri aşamaların da ise sağ kalp yetmezliği ve erken ölüm görülmektedir (103).

2.2.2. Sınıflama

Eskiden kullanılan birincil veya ikincil pulmoner hipertansiyon sınıflandırması artık kullanılmamaktadır. 2013 de Nice' de toplanan V. Dünya PH Sempozyumunda PH beş gruba ayrılmıştır (104). Birinci gruptaki hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) görülürken, geri kalan dört grubun PH olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün sınıflandırma sistemi aşağıda kısaca listelenmiş ve ayrı ayrı açıklanmıştır.

- Grup 1 – Pulmoner arterial hipertansiyon (PAH)
- Grup 2 - Sol kalp hastalığına bağlı PH
- Grup 3 - Kronik akciğer hastalığı ve/veya hipoksemiye bağlı PH,
- Grup 4 - Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon PH (KTEPH)
- Grup 5 - Mültifaktöriyel mekanizmalar nedeniyle oluşan PH

2.2.3 Patogenez

PH'nın birincil nedeni, neredeyse daima pulmoner vasküler direnç artışıdır. Pulmoner akım artışı tek başına PH'a neden olmaz, çünkü pulmoner vasküler yatak, artan kan akımına cevap olarak damarları genişletir. Bununla birlikte, kronik olarak artmış pulmoner akım ve pulmoner venöz basıncı pulmoner vasküler direnci artırabilir. Pulmoner vasküler direncin artması küçük pulmoner arterlerin ve arteriollerin tıkaçıcı vaskülopatisi (örn. idiyopatik PAH, bağ dokusu hastalığı, HIV enfeksiyonu ve konjenital kalp hastalığı) ile ilişkili durumlara, pulmoner vasküler yatağın alanını azaltan koşullara (örn. interstisyel akciğer hastalığı) veya hipoksik vazokonstriksiyon (hipoventilasyon sendromları ve parenkimal akciğer hastalığı gibi) bağlı gelişebilir. Pulmoner vaskülaritede artan akım, soldan sağa şanta bağlı konjenital kalp hastalıkları (örneğin atriyal septal defektler, ventriküler septal defektler, patent ductus arteriosus) veya karaciğer sirozuna bağlı olabilir. Artan pulmoner venöz basınç ise mitral kapak hastalığı, sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyon, restriktif perikardit, restriktif kardiyomiopati veya pulmoner venöz tıkanıklığa bağlı olabilir (örn. pulmoner veno-okluzif hastalık).

Grup 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH): Pulmoner arter ve arteriollerde görülen vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu, fibroz ve tromboz ile karakterize, proliferatif bir vaskülopatidir. Patolojik bulgular arasında pulmoner arterlerde vasküler duvarın (intima, medya, adventisya) her üç tabakasının hiperplazisi ve hipertrofisi bulunur. Ek olarak, küçük pulmoner arterlerin ve arteryollerin fibrozisi ve trombüsü görülür (105,106). Bunlara bağlı olarak pulmoner yatakta direnç ve arter basınçları artar, sağ ventrikül disfonksiyonu gelişir (104). Vazokonstriksiyonun endotel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir. Endotel işlev bozukluğunda nitrik oksit (NO), prostasiklin gibi vazodilatör maddelerin üretiminde azalma; tromboksan A2, endotelin-1 gibi vazokonstriktör ve proliferatif maddelerin üretiminde artma görülür. Bunun sonucunda vasküler tonus artışı ve proliferatif değişiklikler gelişmektedir (104). PAH'da inflamatuvar hücrelerin ve trombositlerinde rolü vardır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ilaçlar ve toksinler, bağ dokusu hastalıkları, İnsan immun yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, portal hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı ve şistozomiyaz gibi hastalıklarda görülmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon alt gruplara ayrılarak incelenmektedir:

İdiyopatik ve kalıtsal PAH: İdiyopatik PAH'lı hastalar klinik olarak kalıtsal PAH'lı hastalardan ayırt edilemez. Grup 1'deki hastaların yaklaşık %6 - 10'u kalıtsal PAH'a sahiptir. En yaygın kalıtsal genetik mutasyon BMPR2 olup, eksik penetrans ve değişken göstergeli otozomal dominant bir özellik olarak iletilmektedir. Herediter PAH'ın %80'ine kadarının BMPR2'deki mutasyonlardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Daha az yaygın genetik defektler, aktivin benzeri reseptör kinaz-1, kaveolin-1 ve potasyum kanalı süper aile üyesi-3'ü içerir.

İlaçlar ve toksinler ilişkili PAH: İştah kesici ilaçlar (minorex, fenfluramin, dexfenfluramin ve dietilpropion), toksik kolza yağı ve benfluorex PAH için risk faktörü olan ilaçlardır. Ayrıca amfetaminler, L-triptofan, metamfetaminler, kokain, fenilpropanolamin, dasatinib ve interferon PAH için muhtemel risk faktörleri olan ilaçlardır. Seçici serotonin uptake inhibitörleri gebe anneler tarafından kullanıldığında yenidoğanın persistan PH gelişebilmektedir.

Bağ dokusu hastalıkları ilişkili PAH: Sistemik skleroz (SSK, aynı zamanda skleroderma olarak da adlandırılır) alveoler kapillerlerin obliterasyonu ve küçük arterlerin ve arteriollerin daralmasıyla PAH'a neden olur. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda pulmoner vasküler yatağın fibröz obliterasyonu vardır.

HIV ilişkili PAH: HIV ile enfekte hastalarda PAH genel popülasyondan daha yüksek bir prevalansa sahiptir.

Portal hipertansiyon ile ilişkili PAH: Portal hipertansiyon ile ilişkili PAH (çoğunlukla kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak) portopulmoner hipertansiyon olarak adlandırılır. Portal hipertansiyonun ara sıra görülen bir komplikasyonudur.

Doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili PAH: Artmış pulmoner kan hacmi veya basınça bağlı gelişir, özellikle geniş ve hemodinamik olarak önemli olan soldan sağa intrakardiyak şantlı (atriyal, ventriküler ve büyük arter defekti) hastalarda görülür, Eisenmenger sendromu ise şantla ilişkili PAH'ın en ağır ve en son safhasıdır.

Şistozomiyazis ilişkili PAH: özellikle hepatosplenik tutulum gösteren şistozomiyaz türleri ile enfekte hastalarda gelişebilir. Dünya genelinde PAH'ın en yaygın sebebidir. Şistozom ovası akciğeri embolize edebilir ve pulmoner arteriyollerde granümatöz bir reaksiyon oluşturmakla PH'nun gelişmesine neden olmaktadır.

Grup 2: Sol kalp hastalığına bağlı PH: Sol atriyumun basıncının yükselmesi (ortalama basınç >14 mmHg) ve yüksek pulmoner venöz basınç (pulmoner venöz hipertansiyon) ile ilişkili PH ile karakterizedir. Pulmoner venöz hipertansiyonda başlangıçta, pulmoner vasküler yatakta yeterli bir itici gücü sağlamak için pulmoner arter sistolik basıncında (post-kapiller PH) orantısız bir artış oluşur. Sol kalp hastalığı ile ilişkili PH'nun en sık nedenleri - sol ventrikülün sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, mitral ve aort kapak hastalığı olarak bildirilirken, daha az sık görülen nedenler ise restriktif kardiyomyopati, restriktif perikardit, sol atriyal miksoma, konjenital veya edinsel sol ventrikül giriş/çıkış yolu darlığı ve konjenital kardiyomyopatileri kapsamaktadır. Kardiyomyopati ile ilişkili PH'ye kronik pulmoner venöz konjesyon, tekrarlayan geçici hipoksemi ve uykuda solunum problemleri katkıda bulunur (107).

Grup 3: Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksemiye bağlı PH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, uykuda düzensiz solunum, alveoler hipoventilasyon bozuklukları ve hipoksemiye ilişkili diğer durumlara bağlı gelişen PH'yi içermektedir. Bir bütün olarak bakıldığında bu gruptaki altta yatan akciğer hastalığı genellikle şiddetlidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) bağlı gelişen PH: KOAH'ın sık görülen bir komplikasyonudur ve kötü prognoz ile ilişkilidir. İntertisyel akciğer hastalığına (İAH) bağlı gelişen PH: İAH hafif olduğunda da mevcut olabilir, ancak hipoksemi ve şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda daha sık görülür. Uykuya bağlı solunum bozukluğu ve OSA'ya bağlı olarak da PH gelişmektedir. Tedavi edilmeyen OSA tek başına hafif PH ile ilişkilidir. Bununla birlikte, obezite hipoventilasyon sendromu veya başka bir hipoksemi nedeni ile kombine edildiğinde önemli derecede PH ile ilişkili olabilir. Bu hastaların progresif PH, kor pulmonale veya aritmilere bağlı mortalite riski mevcuttur. Bizim çalıştığımız KF'li hasta grubunda bu grup içinde yer almakta olup kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve/veya hipoksemiye bağlı PH'lu hasta grubu içinde yer alır.

Grup 4: Tromboembolik hastalığa bağlı PH (KTEPH): Pulmoner vasküler yatakta kronik tromboembolik olaya bağlı tıkanma vardır. PH'lu tüm hastalar pulmoner emboli riski altındadır. Patogenezinde rezolüsyona uğramamış akut tromboembolilerin sonradan fibrozis geliştirmesi ve buna bağlı oluşan pulmoner arter tıkanıklığı rol oynamaktadır (101).

Grup 5: Multifaktöriyel PH: Değişik bir çok faktörlü mekanizmalarla PH gelişmesi sözkonusudur: kronik hemolitik anemi, orak hücre anemisi, beta talasemi veya sferositoz, miyeloproliferatif bozukluklar, sistemik bozukluklar (örn., sarkoidoz), metabolik bozukluklar (glikojen depo hastalığı), kronik böbrek hastalığı veya başka nedenlere bağlı oluşmaktadır.

PH genellikle bu bozuklukların nadir bir belirtisidir.

2.2.4 Pulmoner Hipertansiyon Kliniği

PH'nun gösterdiği semptomlar çok çeşitli olmakla beraber açıklanamayan egzersiz dispnesi, atipik göğüs ağrısı ve senkop etiyolojisinde PH düşünülmelidir. PH'nun başlangıçtaki semptomları, egzersiz sırasında kardiyak outputu yeterince arttıramaması sonucunda oluşmaktadır. Buda kendini egzersiz dispnesi ve yorgunluk ile göstermektedir. PH ilerledikçe ve sağ ventrikül yetersizliği arttıkça göğüs ağrısı, senkop, çarpıntı ve periferik ödemi içeren ek bulgular ortaya çıkmaktadır. Fizik muayenede sert 2. kalp sesi, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, pulmoner yetersizliğe bağlı diastolik üfürüm, hepatomegali, asit ve yükselmiş jugular venöz nabız görülebilir. Akciğer sesleri genellikle normal duyulmaktadır. Fizik muayenede ek olarak PH'un nedenine yönelik skleroderma da telanjiektazi, interstisyel akciğer hastalığının da inspiratuar raller duyulabilmektedir (101).

2.2.5 Pulmoner Hipertansiyonda Tanısal Yaklaşım

Elektrokardiyogram: EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi, sağ atrial genişleme ve sağ aks deviasyonu PH'u destekleyen bulgulardandır.

Akciğer grafisi: PH olgularının çoğu zaman akciğer grafisinde anormal bulgular saptanabilmektedir: Santral pulmoner arterde dilatasyon buna karşılık periferik kan damarlarında azalma (budanmış ağaç görünümü), sağ atrium ve sağ ventrikülde dilatasyon görünümü (kardiyomegali).

Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazları: PH'lu hastalarında akciğer hacimlerinde azalma vardır. Dinlenme sırasında arteriel oksijen düzeyi normal ya düşük olabilir.

Polisomnografi: Gece boyunca yapılan oksimetri ya da polisomnografi taraması ile önemli düzeyde obstrüktif uyku apnesi ve/veya hipopnesi olasılığı dışlanabilmektedir (101).

Ekokardiyografi: PH şüphesi olan olgularda mutlaka EKO yapılmalıdır. Pulmoner arter sistolik basıncı (PASB) hesaplanmasında triküspit kapak yetersizlik jet akım hızı kullanılmaktadır. PW Doppler ölçümlerine dayalı PASB ölçümü ile güvenilir bir PH tanısı koymak mümkün değildir. Pulmoner arter diyastolik basıncı (PADB) hesaplanmasında

pulmoner kapak jet akım hızı kullanılmaktadır. PH varlığını göstermek için daha çok literatürde bildirilen ve çalışmalarda kullanılan rutin kullanımda yapılması zaman alan ekokardiyografik yöntemlerde vardır. Bu yöntemler ile tahmini pulmoner arter basıncı değerlendirilebilmektedir. Bunlar SğVPEP, SğVEZ, SğVAZ ve bunların birbirlerine olan oranları SğVPEP/SğVEZ ve SğVAZ/SğVEZ kullanılmaktadır. SğVPEP hesaplanırken EKG'deki Q dalgasının başlangıcı ile pulmoner akım trasesinin başlangıcı arasındaki zaman olarak hesaplandı. SğVEZ hesaplanırken ise pulmoner akımın başlangıcından bitimine kadar geçen zaman olarak hesaplanır. SğVAZ hesaplanırken sistolün başlangıcından sistolün tepe noktasına kadar geçen süre hesaplanır. PH'lu hastalarda sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları da ölçülmelidir. Özellikle PH hastalarda SğVFAD ölçümü sistolik fonksiyonları ölçmede kullanılır. Triküspit kapak doku Doppler sistolik annüler velositesi (ST) ölçümünde doku Doppler ekokardiyografik yöntemle sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan başka bir yöntemdir. M-mode ekokardiyografik yöntemle sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan başka bir yöntem ise triküspit kapağın annüler düzlem sistolik hareketidir (TAPSE).

Pulmoner kapak ve triküspit kapak yetersizliğinde artış, SğVADK'da artış, SğVAZ'dakısalma, SğVPEP'de artış, SğVEZ'de azalma, SğVPEP/SğVEZ oranında artış, SğVAZ/SğVEZ oranında azalma olması, SğVDSÇ'da artış olması, intraventriküler septum biçim ve işlev anormalliklerinin olması ve dilate ana pulmoner arterler PAH'u düşündüren bulgulardır. Ekokardiyografi PH'un nedenlerini belirlemek içinde yararlı olabilir (101).

Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi: Tedavi edilme potansiyeli taşıyan KTEPH hastalarını saptamak amacı ile PH hastalarında ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisi yapılmalıdır. Duyarlılığı BT'den daha yüksek olduğu için KTEPH'da ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi tercih edilen tarama yöntemi olmaya devam etmektedir. Ventilasyon/perfüzyon akciğer sintigrafisinde ventilasyon normal çıkabilir, ancak perfüzyonda periferde eşleştirilemeyen ve segmental olmayan küçük defektler saptanabilir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve pulmoner anjiyografi: Yüksek çözünürlüklü BT akciğer parankimini ayrıntılı şekilde görüntüleyip, interstisyel akciğer hastalığı ve amfizem tanısını kolaylaştırır. Yüksek çözünürlüklü BT'de kesitlerdeki yaygın santral buzlu cam görünümü ve interlobüler septumlarda kalınlaşma ve tipik interstisyel ödem değişiklikleri PVOH'u düşündürür. PH'da cerrahi yoldan ulaşılabilecek KTEPH kanıtları bulunup bulunmadığını belirlemede kontrastlı BT anjiyografi yararlı olabilmektedir.

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme: Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi

SğV boyutları, morfolojisi ve işlevinin doğrudan değerlendirilmesini sağlayan ve kan akışıyla ilgili atım hacmi, kalp debisi ve SğV kitlesi gibi özelliklerin invaziv olmayan yoldan saptanmasına olanak veren bir yöntemdir. Kardiyak manyetik rezonans verileri özellikle izleme amacı ile sağ kalp hemodinamiğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (101).

Kan tetkikleri ve immünoloji: Bütün hastalarda rutin biyokimya, hematoloji ve tiroid işlev testleri yapılmalıdır. Altta yatan bağ dokusu hastalığı, HIV, hepatit olup olmadığını belirlemede serolojik testler önemlidir. İPAH hastalarının %40'a yakınında genellikle düşük titrelerde olmakla beraber antinükleer antikorlar yükselmiştir. Sistemik sklerozda PH prevalansı yüksek olduğu için bu hastalık dışlanması gereken en önemli bağ dokusu hastalığıdır. Sınırlı sklerodermada genellikle antisentromer antikorlar, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To ve U1-RNP gibi diğer antinükleer antikorlar pozitifdir. KTEPH'da antifosfolipid antikorlar da dâhil olmak üzere trombofili taraması yapılmalı aynı zamanda lupus antikoagülan ve antikardiyolipin antikorlarına da bakılmalıdır. HIV testi zorunludur. Klinik anormallikler saptanması durumunda karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit serolojisi de araştırılmalıdır. PH'da tiroid hastalığı yaygındır.

Batın ultrason görüntülemesi: Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon abdominal ultrasonda dışlanabilir.

Sağ kalp kateterizasyonu ve vazoreaktivite: Sağ kalp kateterizasyonu PH tanısını doğrulamak, hemodinamik bozukluk derecesini değerlendirmek için yapılır. Pulmoner arter kateterizasyonu (PAK) katater femoral santral venden sağ atrium ve sağ ventriküle oradan da pulmoner arterlere ve pulmoner kapiller wedge basınç ölçümüne kadar ilerletilir. Bu esnada santral venöz basınç, sağ atriyum basıncı, sağ ventrikul basıncı, pulmoner arter sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları ölçülür.

PH saptandığında PH'nun irreverzibl olup olmadığını değerlendirmek için pulmoner dolaşımın vazoreaktivitesini test etmek gereklidir. Eğer hastada pulmoner vazoreaktivite pozitif saptanırsa bu uzun süreli kalsiyum kanal blokeri tedavisinden yarar göreceği anlamına gelmektedir. Eğer pulmoner vazoreaktivite testi negatif gelirse o zaman hastanın klinik bulgularını rahatlatmak için PH ilaçları kullanılması gereklidir. Günümüzde pulmoner vazoreaktiviteyi değerlendirmek için en çok kullanılan ilaç nitrik oksit (NO)'dir. Diğer seçenekler ise, inhale iloprost, intravenöz veya inhale epoprostenol ya da intravenöz adenozinidir. Pozitif akut yanıt kalp debisinin arttığı ya da değişmediği koşullarda ise ortalama PAB değerinde 10 mmHg ve üzeri azalma ile beraber ortalama PAB değerinin 40 mmHg ve altında olması şeklinde tanımlanmaktadır.

2.2.6 Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi

PH'lu hastalarda diüretik, oksijen, antikoagülan ve digoksin gibi çeşitli tedaviler kullanılmaktadır. Bu tedaviler PH'un altında yatan nedeni, ilişkili riskleri ve faydaları dikkate alarak uygulanmalıdır.

Diüretik tedavisinde amaç sıvı tutulumunu azaltmak ve oluşan diürez sayesinde pulmoner ve hepatik tıkanıklığı ve periferik ödemi azaltmaktır. Bununla birlikte, diüretik tedavisinde gelişebilecek olan azalmış kalp debisi ve hipokalemi ile indüklenen aritmilerin ve metabolik alkalozun gelişimine dikkat etmek gereklidir. Bazan fazla sıvı yükü için gerekirse diyaliz veya ultrafiltrasyon da uygulanabilir.

Oksijen tedavisi özellikle grup 3 PH'lı hastalarda sürekli oksijen uygulaması tedavinin temel taşıdır. Oksijenin istirahat, egzersiz kaynaklı veya gece akciğer hipoksemisi bulunan diğer hasta gruplarında da fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Genel olarak PH ve hipoksemisi olan tüm hastalar için oksijen tedavisi düşünülmelidir. Antikoagülasyon ilaç tedavisi grup 4 PH'lı hastalarda (örn. KTEPH) gerekli olup, grup 2, 3 veya 5 PH olanlara uygulanmamaktadır. Ancak, grup 1 PAH'lı hastalarda antikoagülasyon tedavisi hala tartışmalıdır.

Digoksin tedavisinin hem faydaları, hem de dezavantajları olduğu gösterilmiştir. Digoksin, KOAH ve biventriküler yetmezlik nedeniyle grup 3 PH'lı hastaların sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirir. Bununla birlikte, bu hastalar dijital toksisitesine karşı çoğu hastadan daha hassas olabilir ve yakın izlem gerekmektedir. Digoksin, sağ ventrikül disfonksiyonuyla ilişkili supraventriküler taşikardileri olan hastaların kalp hızını kontrol etmeye yardımcı olur.

Diğer kullanılan tedavi seçenekleri vazodilatör tedavi olarak kullanılan kalsiyum kanal bloörleri (nifedipin, diltiazem), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan), prostasiklinler (epoprostenol, iloprost, oral beraprost) ve PDE-5 inhibitörleri, c-GMP arttırıcı (sildenafil) olabilir.

Egzersiz - PH'lu hastalar için yararlıdır. Kas iskelet antrenmanlarının PH'lu hastaların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Aşılar - Akciğer hipertansiyonu kronik bir hastalıktır ve bu nedenle hastalar influenza ve pnömokokal aşılarının ile beraber yaşa uygun tüm aşılarını yaptırmalıdır.

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji ve Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğindeki takip edilen çocuklar dahil edildi. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan (71306642-050.01.04/26.10.2016) sonra başlandı. Çalışmamızda hasta grubunu Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takip edilmekte olan 40 hafif KF'li çocuk hasta oluşturdu. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir hastalığı olmayan Çocuk Kardiyoloji Polikliniğinde masum üfürüm tanısı konulan sağlıklı çocuklar alındı. Çalışma grubunu oluşturan 40 hafif KF'li çocuk hastadan çalışma kriterlerini sağlamayan 10 KF'li çocuk hasta çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan çalışma kriterlerini sağlayan çocuk hasta sayısı 30 olarak saptandı. Çalışma grubu hastaların 18'i erkek hasta iken 12'i kız hasta idi. Hasta yaşları 8 ile 17 arasında idi.

Hasta grubunun çalışmaya dahiledilme kriterler:

1. Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde en az 2 yıldır hafif KF tanısıyla takip edilen ve 2 kez ter testi 60 mmol/lit üstünde saptanan hastalar.
2. Genetik çalışma yapılarak kesin KF tanısı konulmuş olan hastalar.
3. Hafif KF hastalığından başka kronik bir hastalığı olmayan hastalar.
4. Son altı aydır akciğer hastalığı geçirmeyen hastalar.
5. Spirometle yapılan FEV1 %70 ve üzeri olan (hafif KF) hastalar

Hasta grubunun çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. KF tanısı kesin olarak gösterilememiş hastalar
2. Ek başka kronik hastalığı olan (anemi, böbrek yetersizliği, diyabet, nörolojik sekel vb)
6. SFT'ye uyum gösteremeyen çocuk hastalar
7. Ekokardiyografik değerlendirme yaparken akustik penceresi yetersiz olan hastalar
8. Göğüs deformitesi olan hastalar

Kontrol grubuna ise çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm etiyolojisi için gönderilen fizik muayene, telekardiyografi, EKG ve ekokardiyografik muayenesi normal olup masum üfürüm tanısı konan hasta grubuyla aynı yaş ve cinsiyete olan çocuklar seçildi. Kontrol grubu 30 hastadan oluşturuldu ve hastalarının da 18'i erkek 12'i kız hasta olup yaşları 8-17 arasında idi.

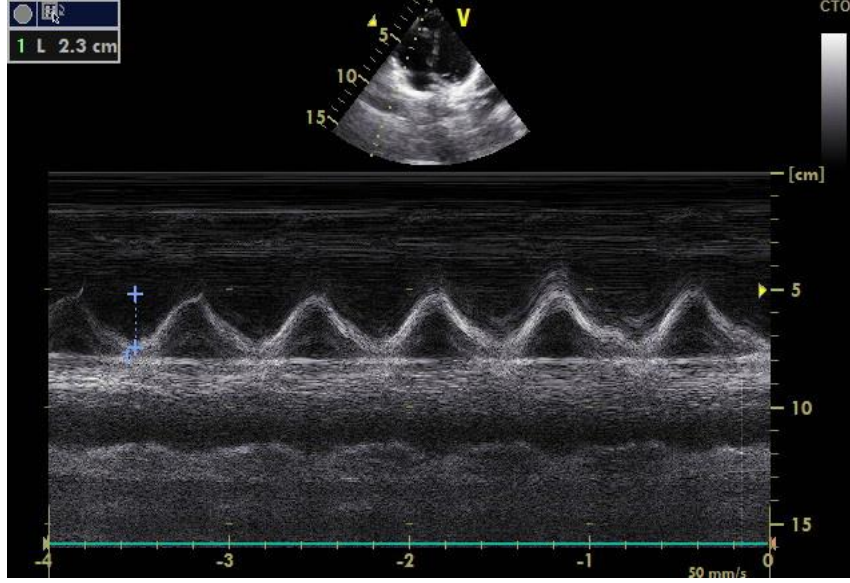
Çalışmamızda sağ ventrikül; M-mod, 2D, PW Doppler, doku Doppler ile tek kanallı EKG monitorizasyonu esnasında değerlendirdi. Tüm ekokardiyografik ölçümler aynı araştırmacı tarafından hastanın hangi çalışma grubun içinde olduğunu bilmeden yapıldı. Her

bir ekokardiyografik ölçüm arka arkaya beş ayrı kardiyak siklusta yapıp ölçümlerin aritmetik ortalaması alınarak istatistiksel veri olarak kullanıldı. M-mode, 2D, doku Doppler, PW Doppler ekokardiyografik çalışması GE model, Philips Medical Systems, Bothell, WA ile S4.5 MHz transduser kullanılarak yapıldı.

Çalışmamızda hasta ve çalışma grubunda önce sağ ventrikülde anatomik değişikliklerin varlığı araştırıldı. Bu anatomik değişikliği saptamak için ekokardiyografik olarak 2D ve M mode ile SğVDSC, SğVADK ve bu ölçümlerin vücut yüzey alanına bölümü (SğVADK/BSA, SğVDSC/BSA) hesaplandı. Ekokardiyografik olarak M-mode ölçümlerinde Amerikan Kalp Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı (108). SğVADK ve SğVDSC ölçümleri hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak parasternal uzun ekseninde, kalp diyastolde iken ölçüldü ve vücut yüzey alanına (BSA) oranlandı. Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarını değerlendirirken SğV TAPSE, SğVFAD ve doku Doppler ST kullanıldı. TAPSE ölçümde hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak kalp diyastolde iken apikal dört boşluk görüntülenmesinde M-mod ekokardiyografik ölçümle kalbin tabaninsistolde ve diyastolde longitudinal hareketi (yer değiştirmesi) ölçüldü (Şekil 2). SğVFAD hesaplanırken apikal dört boşluk pozisyonunda diyastol sonu ve sistol sonu sağ ventrikül alanları ölçülür ve diyastol sonundan sistol sonu alanı çıkarılıp SğV diyastol sonu alanına bölünür (diyastol sonu SğV alanı - sistol sonu SğV alanı/diyastol sonu SğV alanı) (Şekil-3) (109). Doku Doppler ST ölçümde hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak apikal dört boşluk görüntüleme ekokardiyografinin doku Doppler ekokardiyografi özelliğinden yararlanarak PW Doppler trasesi triküspit kapağın kendi annülüs ile olan birleşme yerine konularak sistolde miyokardın longitudinal hareketlerinin kayıtları alınarak kaydedildi (Şekil 4).

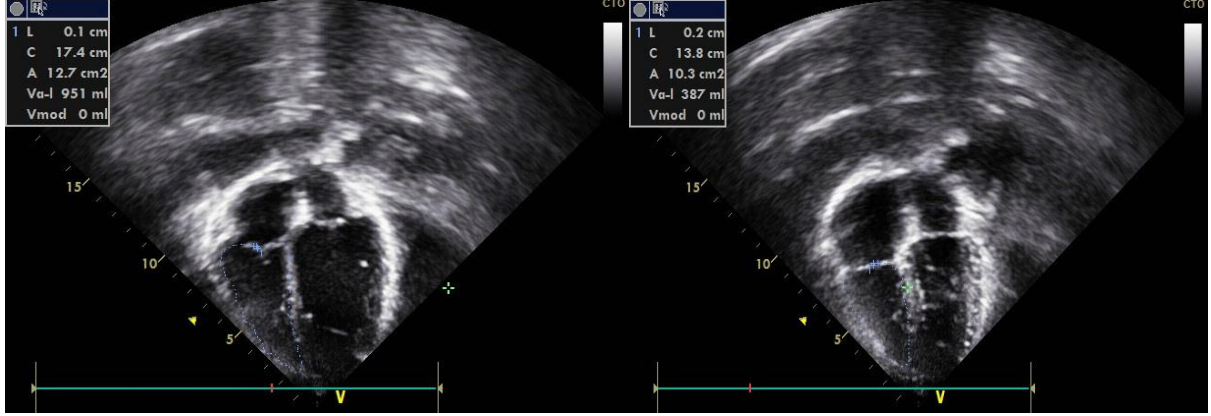
Çalışmamızda sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını değerlendirirken E, A, E/A oranı, ET, AT, ET/AT oranı kullanıldı. Önce hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak PW Doppler çentiği triküspit kapak üzerine koyularak triküspit kapak inflow akımı değerlendirildi. Buradan iki akım trasesi alındı. Triküspit kapak E ve triküspit kapak A akımı elde edildi. E akımı diyastolun erken doluşunu temsil ederken A dalgası atriyal kontraksiyonu temsil ediyordu. Doku Doppler ekokardiyografi ile triküspit kapağın annülüs ile birleşme yerine yerleştirilen PW Doppler ile alınan traseden ET, AT dalgaları elde edildi.

Şekil 2: Sağ ventrikülün TAPSE ölçümü



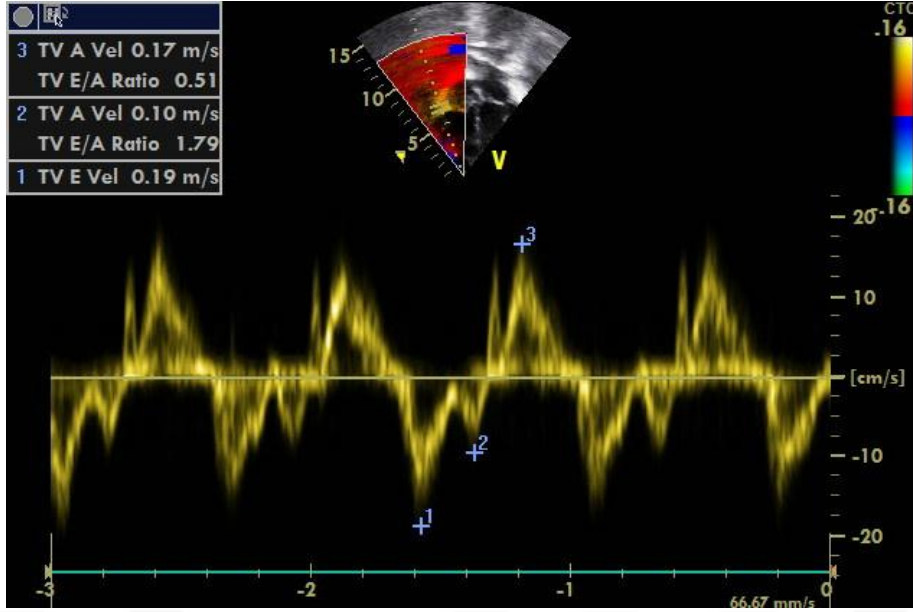
TAPSE ölçümde hasta lateral dekübit pozisyonunda yatırılarak apikal dört boşluk görüntülenmesinde M-mod ekokardiyografik ölçümle kalbin tabanının sistolde ve diyastolde longitudinal hareketi (yer değiştirmesi) ölçülür.

Şekil 3: Sağ ventrikülün SğVFAD ölçümü



SğVFAD hesaplanırken apikal dört boşluk pozisyonunda diyastol sonu ve sistol sonu sağ ventrikül alanları ölçülür: SğVFAD: Diyastol sonu SğV alanı-Sistol sonu Sğv alanı/Diyastol sonu SğV alanı

Şekil 4: Sağ ventrikülün doku Doppler ile sistol ve diyastolde miyokardın longitudinal hareketlerinin ölçümü (ST).



Apikal dört boşluk görüntülenmesinde ekokardiyografinin doku Doppler ekokardiyografi özelliğinden yararlanarak PW Doppler trasesi triküspit kapağın kendi annulus ile olan birleşme yerine konularak sağ ventrikülün doku Doppler ile sistol ve diyastolde miyokardın longitudinal hareketleri ölçülür

Çalışmamızda tahmini pulmoner arter basıncı yüksekliğindeğerlendirirken SğVPEP, SğVAZ, SğVEZ ile bunların birbirlerine oranı SğVPEP/SğVEZ ve SğVAZ/SğVEZ kullanıldı. SğVPEP EKG'deki Q dalgasının başlangıcı ile pulmoner akım trasesinin başlangıcı arasındaki zaman olarak hesaplandı. SğVEZ hesaplanırken ise pulmoner akımın başlangıcından bitimine kadar geçen zaman olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda boy ve kilo ölçümü yapıldı, 8 yaş ve üzeri hastalara spirometre (Winspiro Pro, Medical International Resaerch, İtaly) yapıldı. Spirometre ile FVC, FEV1 parametreleri ölçüldü. 3 kez yapılan spirometre değeri içinde en iyi test kaydedildi. FVC ve FEV1 değerleri yaş boy ve kiloya göre beklenenin yüzdesi şeklinde kaydedildi. Hafif KF değerlendirilmesi Avrupa Solunum Derneği (ERS) sınıflamasına göre beklenen FEV1'in %70 ve üstü esas alınarak hesaplandı (110). Aynı zamanda hastalara modifiye Shwachman-Kulczycki skoru hesaplanarak 71 ve üzeri değerler hafif grup olarak sınıflandırıldı (Tablo 4) (119).

Tablo 4. Modifiye Shwachman-Kulczycki Skoru

I. Genel Aktivite	skor
1. Normal yaşam şekli (spor yapabilir, düzenli okula gidebilir)	25
2. Dayanıklıkta azalma, gün sonunda yorgunluk, okul devamlılığı iyi	20
3. Dinlenme isteği, aktivite sonrası kolay yorulma, okul devamlılığında azalma	15
4. Sık dinlenme ihtiyacı, kısa yürüyüşler sonrası dispne	10
5. Sandalye ve yatakta ortopedik solunum	5
II. Fizik Muayene	
1. Akciğer sesleri normal, öksürük yok, normal postür, KTA normal, DSS normal	25
2. Akciğer sesleri normal, nadir öksürük, KTA normal, minimal hiperinflasyon, çomak parmak yok	20
3. Sık öksürük, hırıltı, artmış DSS, hafif derecede hiperinflasyon, erken dönemde çomak parmak oluşumu	15
4. Çok öksürük, sıklıkla produktif, göğüsde çekilme bulgusu, orta düzeyde hiperinflasyon, akciğer seslerinde ekspiriyum uzunluğu,	10
5. Taşipne, taşikardi, şiddetli öksürük atakları, yaygın raller, siyanoz, kalp yetmezliği işaretleri, ağır derecede çomak parmak	5
III. Beslenme	
1. Ağırlık ve boy 25. persantil üstünde, kas kütlesi ve kas tonusu iyi, normal dışkılama	25
2. Ağırlık ve boy 20-25 persantil arasında, dışkılama anormal, kas kütlesi ve kas tonusu orta	20
3. Ağırlık ve boy 3 persantil üzerinde, dışkılama çok sık anormal, fazla miktarda dışkılama, kas kitlesi ve kas tonusu azalmış, minimal abdominal distansiyon	15
4. Ağırlık ve boy 3 persantil altında, dışkılama fazla miktarda ve sık, azalmış kas kitlesi ve gevşek kas tonusu, hafif ve orta abdominal distansiyon	10
5. Belirgin malnutrisyon, abdominal distansiyon belirgin, sık ve yağlı dışkılama, rektal prolapsus	5
IV. Akciğer grafi bulguları	
1. Normal akciğer filmi	25
2. Bronkovasküler işaretlerde minimal artış, erken hiperinflasyon	20
3. Yama tarzında atelettaziler, orta derecede hiperinflasyon, artmış bronkovasküler işaretler	15
4. Yaygın atelettazi ve infeksiyon alanları, orta derecede hiperinflasyon, minimal bronşektazi	10
5. Lobar atelettazi ve bronşektazi, şiddetli hiperinflasyon, akciğerde kistik oluşumlar, pnömotoraks, kardiyomegali	5
Toplam puan	

İstatiksel Değerlendirme

İstatistik analizi için SPSS 20,0 for windows paket programı kullanıldı. Hasta grubu ile kontrol grubu ekokardiyografik parametrelerin dağılımının incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında

Student-T test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup içindeki değişkenler arasındaki doğrusal ilişki uygunluğa göre Pearson korelasyon analizi ya da Spearman Rho analizi ile yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

KF'li hasta grubunda en düşük yaş 8, en yüksek yaş 16 ve ortanca yaş 9 iken; kontrol grubunda en küçük yaş 8, en büyük yaş 17 ve ortanca yaş 10 bulundu. Çalışmaya dahil edilen toplam 60 olgunun; 30'ı hasta grubunu (%40 kız), 30'ı da kontrol grubunu (%40 kız) oluşturdu. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, BSA, cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Parametreler	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Yaş	10.03±2.37	10.53±2.63	0.44
Vücut ağırlığı	31.90±15.67	34.60±14.10	0.22
Boy	132.17±16.13	135.3±17.59	0.47
BMI	17.29±4.07	18.20±3.70	0.91
BSA	1.06±0.32	1.13±0.29	0.07

BSA: vücut yüzey alanı, **BMI:** vücut kütle indeksi

Sağ ventrikül geometrisinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri olan SğVADK kontrol grubunda ortalama 1.80 ± 0.13 mm iken, çalışma grubunda ortalama 2.31 ± 0.26 mm olarak bulundu ($p < 0.001$). Diğer bir parametre olan SğVDSC ise kontrol grubunda ortalama 18.58 ± 1.32 mm iken, hasta grubunda ortalama 21.94 ± 2.05 mm saptandı ($p < 0.001$). Sağ ventrikül geometrisinin değişip değişmediği göstermek için hasta ve kontrol grubunda bu iki ekokardiyografik parametrenin karşılaştırmasını vücut yüzey alanına oranlayarak (SğVADK/BSA, SğVDSC/BSA) yaptığımızda benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Sonuç olarak hasta ve kontrol grubunun sağ ventrikül

geometrisini gösteren ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında SğVADK’i SğVADK/BSA, SğVDSC, SğVDSC/BSA istatistiksel fark saptandı (Tablo 6). Hasta grubunda anlamlı olarak SğV çapı ve duvar kalınlığının arttığı saptandı.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül geometrisini gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
SğVADK (mm)	2.31±0.26	1.80±0.13	<0.001
SğVADK/BSA	2.29±0.47	1.67±0.34	<0.001
SğVDSC(mm)	21.94±2.05	18.58±1.32	<0.001
SğVDSC/BSA	22.03±5.27	17.25±3.71	<0.001

SğVADK: SğV anterior duvar kalınlığı, SğVDSC: SğV diastol sonu çapı, BSA: vücut yüzey alanı

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonların değerlendirmek için kullanılan parametreler olan SğVFAD, TAPSE, ST hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında; SğVFAD ortalama değeri kontrol grubunda %0.41±0.22 iken hasta grubunda %0.36±0.25 idi (p<0.05). Sağ ventrikül TAPSE’si ise hasta grubunda ortalama 17.29±1.80 mm iken kontrol grubunda ortalama 20.32±1.85 mm olarak saptandı (p<0.05). Diğer bir parametere olan triküspit kapak doku Doppler (ST) ise diğer iki parametreye benzer şekilde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede (ortalama 14.92±0.61 cm/sn ve 12.73±1.36 cm/sn) azalmış olarak saptandı (p<0.001). Sonuç olarak hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikülün sistolik fonksiyon bozukluğunu gösterebilen ekokardiyografik parametreler karşılaştırıldığında SğVFAD, TAPSE, ST istatistik anlamlı oranda etkilendiği saptandı (p<0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
SğVFAD (%)	0.36±0.25	0.41±0.22	<0.001
TAPSE (mm)	20.32±1.85	17.29±1.80	<0.005

ST (cm/s)	12.73±1.36	14.92±0.61	<0.001
------------------	------------	------------	--------

SğVFAD: SğV fraksiyonel alan değişimi, **ST:** Triküspit kapak doku Doppler sistolik annüler velositesi, **TAPSE:** Triküspit kapağın annüler düzlem sistolik hareketi

Sağ ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermek için yapılan PW Doppler ile sağ atriyoventriküler kapağın altından yapılan ölçümle elde edilen triküspit kapak E dalgası kontrol grubunda ortalama 0.73±0.04 cm/sn iken, çalışma grubunda 0.65±0.06 cm/sn olarak anlamlı derece azalmış olarak saptandı (p<0.002). Diğer bir parametre olan triküspit kapak A dalgası ise kontrol grubunda ortalama 0.37±0.03 cm/sn iken hasta grubunda ortalama 0.47±0.04 cm/sn (artmış) saptandı (p<0.001). E/A oranı çalışma grubunda 1.39±0.13 iken kontrol grubunda 1.94±0.20 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında sistolik fonksiyonlarda olduğu gibi belirgin farklılık, yani azalma saptandı (p<0.001). Hasta ve kontrol grubunun sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerinin istatistiksel karşılaştırması tablo 8’te gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
E (cm/sn)	0.65±0.06	0.73±0.04	<0.002
A (cm/sn)	0.47±0.04	0.37±0.03	<0.001
E/A	1.39±0.13	1.94±0.20	<0.001

E: Triküspit kapak E dalgası, **A:** Triküspit kapak A dalgası

Çalışmamızda ET kontrol grubunda ortalama 17,5±0.84 cm/sn iken, çalışma grubunda 15,1±1.40 cm/sn olarak saptandı (p<0.001). Diğer bir parametre olan triküspit AT ise kontrol grubunda ortalama 9,8±0.50 cm/sn iken hasta grubun da ortalama 11,1±1.14 cm/sn olarak saptandı (p<0.001). ET/AT oranında çalışma 1.36±0.14 ve kontrol grubu 1.79±0.09 arasında sistolik fonksiyonlarda olduğu gibi belirgin azalma saptandı (p<0.05). Hasta ve kontrol grubunun sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerinin istatistiksel karşılaştırması tablo 9’ta gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunda sağ ventrikül Doppler diyastolik fonksiyonlarını gösteren ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
ET (cm/sn)	15.1±1.40	17.5±0.84	<0.001
AT (cm/sn)	11.1±1.14	9.8±0.50	<0.001
ET/AT	1.36±0.14	1.79±0.09	<0.001

AT: Triküspitkapak doku Doppler geç diyastolik annüler velositesi, **ET:** Triküspit kapak doku Doppler erken diyastolik annüler velositesi

Pulmoner arter basıncını değerlendirmek için ölçülen SğVPEP (ms) kontrol grubunda ortalama 63,23±2,97 ms iken, çalışma grubunda 70,43±12,88 ms saptandı. SğVPEP hasta grubunda anlamlı derecede artmış bulundu (p=0,00). Diğer bir parametre olan SğVAZ ise kontrol grubunda ortalama 142,41±5,87 ms iken hasta grubunda ortalama 117,99±6,64 ms saptandı. Hasta grubunda SğV akselerasyon zamanı anlamlı derecede azalmıştır (p<0.001). SğVEZ kontrol grubunda (337,74±8.64 ms) hasta grubunda (304,03±14,94 ms) olup hasta grubunda azalmış olarak saptandı (p<0,001). SğVPEP/SğVEZ kontrol grubunda 0,18±0,01, hasta grubunda artmış (0,23±0,04) olarak saptandı (p<0,001), SğVAZ/SğVEZ kontrol grubunda 0,42±0,01 iken hasta grubunda azalmış (0,38±0,01), (p<0,001) olarak saptandı. Sonuç olarak pulmoner arter basıncını tahmini olarak değerlendiren parametreler hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak farklı olarak saptandı (p<0.001). Hasta ve kontrol grubunun pulmoner arter basıncı değerlerini gösteren parametrelerinin istatistiksel karşılaştırması tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunda pulmoner arter basıncının ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
SğVPEP (ms)	70.43±12.88	63.23±2.97	<0.001
SğVAZ (ms)	117.99±6.64	142.41±5.87	<0.001
SğVEZ (ms)	304.03±14.94	337.74±8.64	<0.001

SğVPE /SğVEZ	0.23±0.04	0.18±0.01	<0.001
SğVAZ/SğVEZ	0.38±0.01	0.42±0.01	<0.001

SğVPEP: SğV erken pre-ejeksiyon periodu, **SğVAZ:** SğVakselerasyon zamanı, **SğVEZ:** SğV ejeksiyon zamanı

FEV1 ortanca değeri 1.22, minimal değer 0.85, maksimal değer 3.59, FEV1% ortanca 80, minimal değer 70, maksimal değer 120, FVC ortanca 1.34, minimal değer 0.78, maksimal değer 4.1, FVC ortanca 81, minimal değer 70, maksimal değer 119 saptandı, KF sınıflaması için Shwachman-Kulczycki skoru (SKS) 71-100 arası olanlar hafif kabul edildi (119).

Tablo 11. Kistik fibrozisli çocuklarda yapılan spirometre değerleri

Parametreler	Median değer (ortanca)	Min-max
FEV1 (L)	1.22	0.85-3.59
FEV1%	80	70-120
FVC (L)	1.34	0.78-4.1
FVC%	81	70-119
SKS	85	70-95

FEV1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm, **FVC-** zorlu vital kapasite,%- yüzdeyle ifade, **SKS-** modifiye Shwachman-Kulczycki skoru

5. TARTIŞMA

Akciğerin fonksiyonunu ve/veya yapısını etkileyen hastalıklar sonucunda sağ ventrikülün anatomisinin (hipertrofisi ya da dilatasyonu) ve fonksiyonunun bozulmasına kor pulmonale denilmektedir. KF'teki kor pulmonale fizyolojisinde ise ilerleyici akciğer hasarı sonucu gelişen kronik hipoksemiye bunun yol açtığı pulmoner arteriyel hipertansiyon suçlanmakta ve bunun yanında ek olarak düşük PaO₂ basıncı düzeyinin miyokardın kontraksiyonlarını bozmasında etkisi olduğu düşünülmektedir (78,79).

KF'li hastalarda kor pulmonale ve sağ ventrikül yetersizliğinin tanısı pulmoner hastalığın semptomlarının ön planda olması nedeniyle zor olmaktadır. Özellikle hiperinflasyon varlığı kalp büyüklüğünü ve PAH klinik özelliği olan 2. kalp sesini maskeleyebilir. KF'li hastalarda sağ kalp yetersizliği çok ağır bir hal almadan klinik olarak tanı alamamaktadır. EKG değişiklikleri ise KF'li hastalarda nonspesifiktir.

EKO ile sağ ve sol ventrikülün sistol ve diyastol sonu çapları, duvar kalınlıkları, hem de sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının ölçümü yapılabilmektedir. Ayrıca ekokardiyografinin CW Doppler özelliği kullanılarak triküspit kapak yetersizlik (TY) akımından tahmini pulmoner arter sistolik basıncı ve pulmoner arter yetersizlik (PY) akımı üzerinden ise tahmini pulmoner arter diyastolik basınç hesaplanabilmektedir. Orta ve ağır KF'li hastalarda sağ ventrikülün hem anatomik (dilatasyon ve/veya hipertrofik değişiklik), hem de fonksiyonel (sistolik ve/veya diyastolik) bozukluğunun gelişebildiği birçok adolesan ve erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (111,112,113,114). Aynı zamanda bu hastalarda TY ve PY gelişimi nedeniyle pulmoner arter tahmini basınçları da hesaplanabilmektedir. Bu nedenle orta ve ağır KF hastalarda hastalığın progresyonu ekokardiyografik olarak değerlendirilebilmektedir. Oysa hafif KF'li hastalarda sağ ventrikül aşırı etkilenmediği için ekokardiyografik olarak sağ ventrikül normal kabul edilmekte ve PY, TY gelişmediği içinde pulmoner arter tahmini basınçları ölçülememektedir. Günlük pratikte ekokardiyografik incelemelerde sağ ventrikül fonksiyonları ve anatomisi sağ ventrikülün geometrisinin zorluğundan dolayı sıklıkla değerlendirilmemekte ve kabaca sağ ventrikül çapı sol ventrikül çapı ile karşılaştırıp değerlendirilmektedir. Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı hafif KF'li hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapıldığında subklinik olan sağ ventrikül yetersizliği, kor pulmonale ve PAH varlığı saptanamamaktadır. Hafif KF'li hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarını ayrıntılı olarak yeni geliştirilmiş ekokardiyografik parametrelerle değerlendiren ve subklinik etkilenmeyi gösteren çalışmalar erişkin ve adolesan hastalarda yapılmıştır ve az sayıdadır (112,113,114,115). Bu literatürlerin sonuçları ise ağırlıklı olarak hafif KF hastalarda da sağ ventrikül subklinik olarak etkilendiği yönündedir. Bizim

çalışmamızda hafif KF'li çocuk hastalarda sağ ventrikülün etkilenip etkilenmediğini günlük pratikte kullandığımız konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile ve çocuk kardiyolojide pratik kullanımına girmemiş olan literatür çalışmalarında kullanılan ekokardiyografik parametreleri kullanarak araştırmak istedik.

KF'li adolesan ve erişkin hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirirken SğV anatomisinin bozukluğunu saptamak için en sık kullanılan ekokardiyografik parametreler SğV diyastol ve sistol sonu çaplarıdır. Orta ve ağır KF'li çocuk ve genç hastalarda sağ ventrikül sistol ve diyastol sonu çaplarının ve kas kitlesinin değerlendirildiği çalışmalarda SğVDSC ve SğVADK artma bildirilmiştir (112,114). Aynı zamanda bu değerlerin uzun dönem oluşacak kardiyak bozukluklarının ön habercisi olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta grubunda SğVDSC ve SğVADK değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Bu çalışmalardan farklı olarak bizim hasta grubumuz hafif KF'li çocuk hastalardı. Bu sonuç ise bize hafif KF'li hastalarda SğV anatomisindeki bozukluğun çocukluk çağında başladığını göstermiştir. KF'li hastalarda sağ ventrikülü değerlendirirken en önemli parametreler SğV sistolik ve diyastolik disfonksiyonunun geliştiğinin gösterilmesidir. Sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarını değerlendirirken en sık kullanılan parametreler 2D ile SğVFAD, M-mode EKO ile TAPSE ve doku Doppler ile ST değerlendirmesinin yapılmasıdır.

Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda SğV sistolik fonksiyonlarının takibinde 2D ile SğVFAD değerlendirmesi en sık önerilen yöntemdir (114). Şiddetli KF'li erişkin hastalarda yapılmış başka birçok çalışmada ise ekokardiyografik ölçümlerin yanı sıra kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklit anjiyografi tekniği ile de sağ ventrikülün sistolik disfonksiyonu geliştiği gösterilmiştir (114). Bunun aksi yönde KF'li hastalarda SğVFAD bozulmadığı yönünde yayınlarda vardır (116,117). Bizim çalışmamızda KF'li hastaların SğVFAD'ı kontrol grubu SğVFAD ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde azalmış olduğu izlendi. Diğer bir sistolik fonksiyon göstergesi olan TAPSE ile ilgili KF erişkin hastalarda yapılmış çalışmalarda TAPSE değerinin belirgin olarak deprese olduğu gösterilmiştir (117). TAPSE normal değerleriyle ilgili yapılmış çalışmalara da genel olarak 20 mm altı disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde TAPSE'nin deprese olduğu izlendi.

Doku Doppler EKO yaygın kullanılan ekokardiyografik yöntem olup dokunun bizzat kendisinin görüntülenmesini sağlar bu nedenle sağ ventrikülün fonksiyonlarını

değerlendirmede en güvenilir yöntemdir. Lonescu ve ark yaptığı çalışmada şiddetli KF'li hastalarda ET nin belirgin şekilde deprese olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda hasta grubunda ET'nin kontrol grubuna göre belirgin şekilde deprese olduğu izlendi. Fraser ve arkadaşları KF'li hastalarda artmış pulmoner arter basıncını kötü prognoz göstergesi olarak bildirmektedir. Yine aynı çalışmada pulmoner arter basıncı yüksek olan hastalarda bile çoğu zaman kor pulmonale kliniği de saptanamayacağı bildirmektedirler.

Rutin ekokardiyografik incelemede PH varlığını göstermek için hastada TY ve/veya PY aranmakta olup varlığında PH'dan bahsedilebilmektedir. Hastalarda kapak yetersizliği olmadığı sürece pulmoner arter basıncı yüksekliğinden söz edilmemektedir. Oysa literatürde kapak yetersizlikleri olmadan da ekokardiyografik olarak pulmoner arter basıncındaki yüksekliği gösteren parametreler bildirilmektedir. Pulmoner arter basıncında yükselme ile ilişkilendirilen ekokardiyografik parametreler SğVPEP, SğVAZ (<100 ms), SğVPEP/SğVEZ oranı (normalin üzerinde olması) veya SğVAZ/SğVEZ oranı (normalin altında saptanması) olarak bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da hafif KF'li 30 hastanın sadece dördünde TY saptandı. Diğer hastalarımızda ise kapak yetersizliği saptanmadı. Bizim çalışmamızda çalışma grubunda SğVPEP, SğVAZ, SğVEZ ve SğVAZ/SğVEZ oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p<0.001$). SğVPEP/SğVEZ oranı ise artmış olarak saptandı ($p<0.001$). Bu ekokardiyografik parametreler bize çalışma grubunda pulmoner arter basıncının hafif derece yükseldiğini göstermiştir. Bu parametreler açısından saptadığımız anlamlı istatistiksel sonuç KF'li hastalarda TY ve PY olmadan da pulmoner arter basıncının yükseldiğini göstermiş oldu. Bu nedenle KF'li hastalarda rutin ekokardiyografik ölçümlerde SğVPEP, SğVAZ, SğVEZ, SğVAZ/SğVEZ oranı ve SğVPEP/SğVEZ oranları kullanılarak pulmoner arter basıncında değişikliklerin başlayıp başlamadığı gösterilmelidir.

Rutin ekokardiyografik incelemede sağ ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermek için PW Doppler ile diyastolde triküspit kapaktan geçen kan akımından elde edilen traseler (triküspit kapak E dalgası, A dalgası ve E/A oranı) kullanılır. Literatürde çocukluk çağında normal triküspit kapak E,A ve E/A oranı değerleri sırasıyla 0.60 ± 0.68 cm/sn, 0.30 ± 0.48 cm/sn ve 1.70 ± 0.40 bildirilmektedir (118). Çalışmamızda KF'li hastaların triküspit E, A, E/A değerleri normal literatür değerleriyle benzer bulundu. Fakat kendi kontrol grubumuzla karşılaştırınca triküspit E ve E/A velositesinde düşüklük, triküspit A velositesinde artış saptandı. Sonuç olarak PW ile hasta ve kontrol grubunun sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli şekilde bozulduğu saptandı. Bu sonuçlarımız bize hafif KF’li ocuk hastalarda sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını aslında erken olarak bozulduğunu da göstermiştir.

Bir diğer sağ ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmede kullandığımız yöntem ise ekokardiyografinin doku Doppler özelliğini kullanarak ölçtüğümüz ET, AT ve ET/AT oranıdır. Literatürde doku Doppler ile diyastolik fonksiyonları değerlendirmek konvansiyonel ekokardiyografik ölçüm ile elde edilen değerlere göre daha üstün kabul edilmektedir. Doku Doppler yöntemi dokudan gelen sinyalleri gösteren bir ölçüm yöntemi olduğu için çok daha anlamlı kabul edilir. Literatürde ET, AT’nin normal değerleri $12,6\pm 2,0$ cm/sn ve $13,6\pm 0,5$ cm/sn olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda KF’li hastalarda ölçüğümüz ET, AT, ET/AT değerleri literatürde bildirilen normal değerlerle karşılaştırdığımızda fark saptanmazken ve kendi kontrol grubumuzla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak ET değerinin düşük, AT’nin yüksek ve ET/AT oranı düşük olduğu saptandı ($p<0.001$).

Sonuç olarak çalışmamızda hafif KF’li ocuk hastalarda sağ ventrikülün hem fonksiyonel, hemde anatomik olarak etkilenip etkilenmediğini hem günlük pratikte kullandığımız konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile hemde rutin kullanıma girmemiş olan ekokardiyografik parametreleri kullanarak araştırdık. Rutin kullanımda kullandığımız ekokardiyografik parametrelerin (M-mode ile TAPSE’i, 2D ile SđVDSÇ’i, doku Doppler ile ST, ET, AT, ET/AT oranı, PW Doppler ile akım triküspit E, A ve E/A) KF’li hastalardaki değerleri normal kabul edilmiş olan değerlere göre fark saptanmamışken kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmıştır.

Daha çok çalışmalarda kullanılan ve pratik kullanıma girmemiş olan SđV sistolik fonksiyonlarını gösteren SđVFAD ölçümü ise hem normogramlarda belirtilen normallere göre hem de kontrol grubu verilerine göre istatistiksel olarak hasta grubun da anlamlı farklılık saptanmıştır. Bir diğer pratik kullanıma girmemiş olan çalışmalarda kullanılan ve EKG monitorizasyonu eşliğinde yapılması nedeniyle zaman alan ve pulmoner arter basıncını yüksekliğinin varlığını gösteren parametrelerde (SđVPEP, SđVAZ, SđVEZ, SđVAZ/SđVEZ oranı ve SđVPEP/SđVEZ oranı) ise hem kontrol grubuna hem de normal nomogramlara göre farklı saptanmıştır. Bize göre hafif KF’li ocuk hastalarda SđV değerlendirirken rutin kullanılan ekokardiyografik ölçümler normal olduğunda bile kardiyak etkilenmeyi göstermek için pulmoner arter basıncının yükseldiğinin göstergesi olan SđVPEP, SđVAZ, SđVEZ, SđVAZ/SđVEZ ve SđVPEP/SđVEZ parametreler ile beraber SđV sistolik fonksiyon

bozukluğunu gösteren SğVFAD parametresinin rutin ekokardiyografik çalışmaya eklenmelidir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hafif KF'li çocuk hastalarda sağ ventrikülün hem fonksiyonel hemde anatomik olarak etkilenip etkilenmediğini hem günlük pratikte kullandığımız konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ile hemde rutin kullanıma girmemiş olan ekokardiyografik parametreleri kullanarak araştırdık.

1. Çalışmamızda gruplar arasında yaş, vücut ağırlığı, boy, BMI, BSA, cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p>0,05$)
2. SğV geometrisini gösteren ekokardiyografik parametreler olan SğVADK, SğVADK/BSA, SğVDSC, SğVDSC/BSA hasta ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde istatistiksel olarak belirgin şekilde farklılık saptandı ($p<0.001$)
3. 2D ile ölçülen sağ ventrikülün sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren ekokardiyografik parametreler olan SğVFAD hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldığında belirgin şekilde fark saptandı ($p<0.001$).
4. SğV sistolik fonksiyonunun göstergesi olan ve M-mode ekokardiyografi ile ölçülen TAPSE hasta grubunda kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldığında belirgin şekilde fark saptandı ($p<0.001$).
5. Doku Doppler EKO ile sağ ventrikülün sistolik fonksiyonları ölçümünde kullanılan triküspit kapak ST'si hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin şekilde deprese olduğu izlendi ($p<0.001$)
6. Hafif KF'li hastalarda sağ ventrikülün sistolik fonksiyonlarındaki bozukluğu çocukluk çağında başlamaktadır.
7. Sağ ventrikül diyastolik fonksiyonların bozukluğunu göstermede kullandığımız parametreler olan PW Doppler ile ölçülen triküspit E, A, E/A oranının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin şekilde bozulduğu izlendi ($p<0.001$).
8. Doku Doppler EKO ile sağ ventrikül diyastolik fonksiyonların bozukluğunu göstermede kullandığımız parametreler olan ET, AT, ET/AT oranının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin şekilde bozulduğu izlendi ($p<0.001$).
9. Hafif KF'li hastalarda sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluğu çocukluk çağında başlamaktadır.

- 10.** PH ile ilişkilendirilen ekokardiyografik parametreler olan SğVAZ, SğVPEP, SğVPEP/SğVEZ ve SğVAZ/SğVEZ oranının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin şekilde bozulduğu izlendi ($p<0.001$).
- 11.** Hafif KF'li hastalarda PH gelişimi çocukluk çağında başlamaktadır.
- 12.** Sonuç olarak rutin kullanımda kullandığımız ekokardiyografik parametrelerin (M-mode ile TAPSE, 2D ile SğVDSC, doku Doppler ile ST, ET, AT, ET/AT oranı, PW Doppler ile akım triküspit E, A ve E/A) KF'li hastalardaki değerleri normal kabul edilmiş olan değerlere göre fark saptanmamışken, kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmıştır. Bu da bize pratik yaklaşımda kullandığımız ekokardiyografik parametrelerin normal nomogramlarla karşılaştırarak hastaları değerlendirmede yetersiz kaldığının göstermiştir.
- 13.** Hafif KF'li çocuk hastalarda SğV değerlendirirken rutin kullanılan ekokardiyografik ölçümler normal olduğunda bile kardiyak etkilenmeyi göstermek için pulmoner arter basıncının yükseldiğinin göstergesi olan SğVPEP, SğVAZ, SğVEZ, SğVAZ/SğVEZ ve SğVPEP/SğVEZ parametreler ile beraber SğV sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren SğVFAD parametresirutin ekokardiyografik çalışmaya eklenmelidir

KAYNAKLAR

1. Hamutcu R, Woo MS. Advanced cystic fibrosis lung disease in children. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2001;7:448-53.
2. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of the etiology. *American Journal of Disease of Children*. 1946; 72: 62–80.
3. Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science* 1992; 256:
4. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891-904. Review. PubMed PMID: 19403164
5. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, et al. In: Bralow L. *Diseases of the airways. Diagnosis of diseases of the chest*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1990: 1208-19.
6. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477-83
7. Kliegman RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2011; 19: 1480-97
8. Quinton MP. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological Reviews*. 1999; 79: 3-22.
9. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *American journal of Disease of Children*. 1938; 56: 344–399.
10. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245: 1073-80.
11. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and White patients. *Journal of Pediatric*. 1998 Feb;132(2):255-9. PubMed PMID: 9506637.
12. Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* 2003;115: 837-50
13. Anderson MP, Berger HA, Rich DP, et al. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. *Cell* 1991; 67:775.
14. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Medical Clinics of North America* 2000; 84:597.
15. Strachan T, Read AP. *Human molecular genetics*. Bios Scientific Publishers. 1996; 367-455.
16. Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional genetics laboratories. *Human Mutation*. 1995; 6: 326-333.

17. Onay T, Topaloğlu O, Zielenski J, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Human Genetics*. 1998; 102: 224-230
18. Brock DJH. *Molecular Genetics for Clinician*. Cambridge University Press. 1993; 168-206
19. Rowntree RK, Haris R, Haris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annals of Human Genetics*. 2003; 67: 471-485.
20. Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nature Genetics*. 1996; 12: 348-350
21. Fulmer SB, Schwiebert EM, Morales MM, et al. Two cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations have different effects on both pulmonary phenotype and regulation of outwardly rectified chloride currents. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1995; 92: 6832- 36.
22. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1996; 22:387.
23. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatric Pulmonology* 2001; 31:1.
24. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A review of epidemiology and pathobiology. *Clinics in Chest Medicine*. 2007; 28: 279-288.
25. Colten RH. Cystic Fibrosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine 2*. Hamburg: McGraw-Hill Book Company. 1987; 1085-87.
26. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and pancreas: recent scientific advances. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1999; 29: 138-142
27. 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: 2649-2680.
28. Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, et al. Cystic Fibrosis: End-stage care in Canada. *Chest*. 2000; 118: 80-84.
29. Wilcken B, Travert G. Neonatal screening for cystic fibrosis: present and future. *Acta Paediatrica Suppl*. 1999; 88: 33-35.
30. Smyth RL, Croft NM, O'hea U, Marshall TG, Ferguson A. Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 2000; 82: 394-99.

31. Moss RB. Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clinical Infectious Disease*. 1995; 21: 839-851.
32. LiPuma JJ. *Burkholderia cepacia*: Management issues and new insights. *Clinics in Chest Medicine*. 1998; 19: 473-486.
33. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 1991; 4: 35-51.
34. Esterly JR, Oppenheimer EH. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. *Thorax*. 1968; 23: 670-675.
35. Davis, PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis*, Davis, PB (Ed), Marcel Dekker, New York 1993. p.193.
36. Hays SR, Ferrando RE, Carter R, et al. Structural changes to airway smooth muscle in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:226.
37. Taussig LM. Cystic fibrosis: An overview. In: *Cystic Fibrosis*, Taussig, LM (Ed), Thieme-Stratton, New York 1984. p.1.
38. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, et al: Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010; 51: 304-308.
39. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2006; 41: 35-49.
40. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annual Review Physiology* 2000; 62: 467-491.
41. Demir H, Özen H. Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistem bulguları ve tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007; 237-246.
42. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005; 24:1522.
43. Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Gastroenterology* 2012; 107:1346.
44. Woodley FW, Machado RS, Hayes D Jr, et al. Children with cystic fibrosis have prolonged chemical clearance of acid reflux compared to symptomatic children without cystic fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences* 2014; 59:623.
45. Pauwels A, Blondeau K, Mertens V, et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; 34:799.

46. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology*. 2007; 7: 447-450
47. Stalvey MS, Brusko TM, Mueller C, et al. CFTR mutations impart elevated immune reactivity in a murine model of cystic fibrosis related diabetes. *Cytokine*. 2008; 44: 154- 159.
48. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, et al. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1066-1069.
49. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2005; 40: 199-201.
50. Feingold J, Guilloud-Bataille M. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. *Clinical Centers of the French CF Registry. Annual Genetics*. 1999; 42: 147-150
51. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *Journal of Pediatric Surgery* 2012; 47:772.
52. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010; 50:569.
53. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010; 50:38.
54. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10 Suppl 2:S24.
55. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 131:1030.
56. Ferry G, Klish WJ, Borowitz D, et al. Consensus Conference: Gastrointestinal Problems in Cystic Fibrosis. In: *Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis, vol II, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, MD, 1991.*
57. Rosenstein BJ, Langbaum TS. Incidence of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1983; 2:299.

58. Van der Doef HP, Kokke FT, Beek FJ, et al. Constipation in pediatric cystic fibrosis patients: an underestimated medical condition. *Journal of Cystic Fibrosis* 2010; 9:59.
59. Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1986; 78:473.
60. Holmes M, Murphy V, Taylor M, Denham B. Intussusception in cystic fibrosis. *Archive Disease of Children* 1991; 66:726.
61. Holsclaw DS, Rocmans C, Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971; 48:51.
62. Chen CH, Chang CC, Yang BY, et al. Acute appendicitis mimicking intestinal obstruction in a patient with cystic fibrosis. *Journal of the Formosan Medical Association* 2012; 111:580.
63. Shields MD, Levison H, Reisman JJ, et al. Appendicitis in cystic fibrosis. *Archive Disease of Children* 1991; 66:307.
64. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, et al. Rectal prolapse and cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015; 60:110.
65. Kulczycki LL, Shwachman H. Studies in cystic fibrosis of the pancreas; occurrence of rectal prolapse. *The New England Journal of Medicine* 1958; 259:409.
66. Stern RC, Izant RJ Jr, Boat TF, et al. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1982; 82:707.
67. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *The Latest Medical Research, Reviews and Guidelines* 2009; 302:1076.
68. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011; 10 Suppl 2:S29.
69. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36:1374.
70. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *Journal of Hepatology* 2004; 41:920.
71. Corbett K, Kelleher S, Rowland M, et al. Cystic fibrosis-associated liver disease: a population-based study. *Journal of Pediatric* 2004; 145:327.
72. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999; 103:52.

73. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999; 28 Suppl 1:S1.
74. Aldámiz-Echevarría L, Prieto JA, Andrade F, et al. Persistence of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis despite nutritional therapy. *Pediatric Respiratory* 2009; 66:585.
75. Colombo C, Battezzati PM. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1996; 8:748.
76. Bass S, Connon JJ, Ho CS. Biliary tree in cystic fibrosis. Biliary tract abnormalities in cystic fibrosis demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1983; 84:1592.
77. Coutinho CA, Marson FA, Marcelino AR, et al. TNF-alpha polymorphisms as a potential modifier gene in the cystic fibrosis. *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics* 2014; 5:87.
78. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. 2000; 118: 1063-1068.
79. Bright-Thomas RJ, Webb AK. The heart in cystic fibrosis. *Journal of Royal Society Medicine* 2002; 95: 2-10.
80. Davis PB. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2006; 873-85.
81. Abman SH. Cor pulmonale and pulmonary complications of cardiac disease. In: Taussig LM, Landau LI eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. Second Edition. Philadelphia, Mosby, 2008; 735-57
82. Roy R, Couriel JM. Secondary pulmonary hypertension. *Pediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 36-44.
83. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Archive*. 2009; 457: 1227-1236.
84. Csiszer E, Hajdu K. Respiratory insufficiency and pregnancy in cystic fibrosis. *Orvosi Hetilap*. 1999; 140: 2639-2642
85. Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2004; 46: 22-27.

86. Dreyfus DH, Bethel R, Gelfand EW. Cystic fibrosis 3849+10kb C > T mutation associated with severe pulmonary disease and male fertility. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 1996; 153:858.
87. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *Journal of Pediatrics* 2008; 153:S4.
88. Lebecque P, Leal T, De Boeck C, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 165:757.
89. Davis PB, Del Rio S, Muntz JA, Dieckman L. Sweat chloride concentration in adults with pulmonary diseases. *The American Review of Respiratory Disease* 1983; 128:34.
90. Mishra A, Greaves R, Smith K, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *Journal of Pediatrics* 2008; 153:758.
91. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Human Gene Therapy*. 1995; 6: 445-455.
92. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early phase clinical trials. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007; 4: 387-398
93. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *Journal of Pediatrics* 1998; 132: 596-9134.
94. Wilschanski M, Famini H, Strauss-Liviatan N, et al. Nasal potential difference measurements in patients with atypical cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2001; 17: 1208-15.
95. Brock DJH, Barron L, Bedgood D, et al. Prospective prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1985; 1: 1175-1178
96. Monaghan KG, Feldman GL. The risk of cystic fibrosis with prenatally detected echogenic bowel in an ethnically and racially diverse North American Population. *Prenatal Diagnosis*. 1999; 19: 604-609.
97. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 2007; 28:331.
98. Morrell MR, Pilewski JM. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 2016; 37:127.
99. Johnson LG. Retroviral approaches to gene therapy of cystic fibrosis. *Annals of*

theNewYork Academy of Sciences. 2001; 953: 43-52

100. Lim FY, Martin BG, Sena-Esteves M, et al. Adeno-associated virus (AAV)-mediated gene transfer in respiratory epithelium and submucosal gland cells in human fetal tracheal organ culture. *Journal of Pediatric Surgery*. 2002; 37: 1051-1057

101. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30: 2493–2537.

102. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54:S55.

103. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the european society of cardiology. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension *European Heart Journal*, 2004; 25: 2243-2278

104. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 62: 34–41

105. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43:13S.

106. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43:25S.

107. Yıldırım N, Fitzpatrick MF, Whyte KF, Jallah R, et al. The effect of posture on upper airway dimensions in normal subjects and in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *The American Review of Respiratory Disease*, 1991; 144: 845-847.

108. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58(6):1072–83.

109. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *American Heart Journal* 1984;107(3):526–31.

110. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R O, Burgos F, Casaburi R, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests *European Respiratory Journal*, 26 (5) (2005), pp. 948–968

111. Rosenthal A, Tucker CR, Williams RG, Khaw KT, Strieder D, Shwachman H. Echocardiographic assessment of cor pulmonale in cystic fibrosis *Pediatric Clinics of North America*, 23 (2) (1976), pp. 327–344
112. Hirschfeld S, Fleming D, Doershuk C, Liebman J. Echocardiographic abnormalities in patients with cystic fibrosis *Chest*, 75 (3) (1979), pp. 351–355
113. Allen H D, Taussig L M, Gaines J A, Shahn D J, Goldberg S J. Echocardiographic profiles of the long-term cardiac changes in cystic fibrosis *Chest*, 75 (4) (1979), pp. 428–433
114. Schenk P, Globits S, Koller J, Brunner C, Artemiou O, Klepetko W, *et al.* Accuracy of echocardiographic right ventricular parameters in patients with different end-stage lung diseases prior to lung transplantation *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 19 (2) (2000), pp. 145–154
115. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia *Chest*, 115 (5) (1999), pp. 1321–1328
116. Burghuber OC, Salzer-Muhar U, Gotz M. Right ventricular contractility is preserved in patients with cystic fibrosis and pulmonary artery hypertension *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 143 (1988), pp. 93–98
117. Koestenberger M, Ravekes W, Everett A D, Stueger H P, Heinzl B, Gamillscheg A. *et al.* Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22 (6) (2009), pp. 715–719
118. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, *et al.* Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function *European Heart Journal*, 22 (4) (2001), pp. 340–348
119. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *The American journal of diseases of children* 1958;96(1):6–15
120. Ersu R, Çakır E. Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanıalan hastaları izlem rehberi *Çocuk Göğüs Hastalıkları derneği* 2015, (1) 6