



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KİSTİK FİBROZ TANILI HASTALARDA YAŞAM KALİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gulzar ALISHBAYLI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. Ahmet Tayyar ARVAS**

**İSTANBUL - 2019**

# TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yapılması ve yazılması sırasında bilgi ve deneyimini benimle paylaşarak yol gösteren değerli hocalarım Prof .Dr. Ahmet T. Arvas, Prof. Dr. Haluk C. Çokuğraş ve sevgili Uzm. Dr. Ayşe A. Kılınç'a,

Veri toplama sürecinde yardımlarından dolayı Çocuk Göğüs polikliniğinden sevgili Seda Kızmaz'a

'Tez nasıl yazılır' konusunda sık sık örneklerine başvurduğum değerli kıdemlim Dr. Gözde Yücel ve sevgili eşkıdemim Dr. Beste Eren'e

İstatistiksel yöntem konusunda bilgilerinden yararlandığım Cerrahpaşa Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr. Hazal C. Acar'a

Son dakika 'emergency'lerimde bana destek olan sevgili arkadaşlarım Ayşegül Çelik ve Kevser Temür'e,

Bir süre çalışmam için 'lojistik destek' sağlayan Hubble Cafe ekibine,

'Pacemaker'im olarak bu tezi tamamlamam için motivasyon kaynağı olan sevgili eşkıdemim Dr. Elif Dede'ye

Çok teşekkür ediyorum.

So long, and thanks for all the fish!

Dr. Gulzar ALISHBAYLI

İSTANBUL, 2019

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	60
SONUÇ.....	69
KAYNAKLAR.....	70
EKLER.....	81

## KISALTMALAR

<b>CFALD</b>	Cystic Fibrosis Associated Liver Disease (KF ilişkili karaciğer hastalığı)
<b>CFF</b>	Cystic Fibrosis Foundation
<b>CFQ-R</b>	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised
<b>CFRD</b>	Cystic Fibrosis Related Disease
<b>CFTR</b>	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ESCFPR</b>	<i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i>
<b>FEV</b>	Forced Expiratory Volume
<b>GM</b>	Gene modifier
<b>HRQOL</b>	Health Related Quality of Life
<b>IRT</b>	İmmün Reaktif Trisinojen
<b>KF</b>	Kistik fibroz
<b>KFBD</b>	Kistik Fibroza Bağlı Diyabet
<b>KMD</b>	Kemik Mineral Dansitesi
<b>ABPA</b>	Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
<b>PERT</b>	Pankreas Enzim Replasman Tedavisi
<b>SFT</b>	Solunum Fonksion Testi/Solunum Fizyoterapisi
<b>SK</b>	Shwachman-Kulczycki
<b>TIDES</b>	The International Depression Epidemiological Study
<b>VKİ</b>	Vücut Kitle İndeksi

## TABLolar

**Tablo 1** - CFTR geninde görülen mutasyon türlerinin sıklığına göre dağılımı

**Tablo 2** - Yaşa göre başvuru semptomları

**Tablo 3** - ABPA minimum tanı kriterleri

**Tablo 4** - KF ilişkili karaciğer hastalığı klinik tablo

**Tablo 5** - Ter testi pozitif KF olmayan hastalıklar

**Tablo 6** - KF için geliştirilmiş klinik skorlama ölçekleri

**Tablo 7** - Hastaların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 8** - Ebeveynlerin sosyo-demografik özellikleri

**Tablo 9** - Hastaların kullandığı tedaviler

**Tablo 10** - HRQOL alt başlıklarına göre CFQ-R anket formlarının iç tutarlılık güvenilirliğinin değerlendirmesi

**Tablo 11** - CFQ-R Ergen/Erişkin ve Çocuk formunun klinik belirteçler ile korelasyonu

**Tablo 12** - CFQ-R Ebeveyn Formunun klinik belirteçler ile korelasyonu

**Tablo 13** - Hastalar ve ebeveynler arasında yaşam kalitesi alt başlıklarının karşılaştırılması

**Grafik 1** - Cinsiyete göre HRQOL alt başlıklarının karşılaştırılması

**Grafik 2** - Yaş grubuna göre (14 yaş altı ve üstü) HRQOL alt başlıkları ortalama puan dağılımı.

**Tablo 14** - Hastaların klinik özellikleri

**Tablo 15** - Solunum fonksiyon testleri sonuçları

**Resim 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

**Resim 2** - *Mutasyon gruplarının KFTR proteini üzerinde etkisi*

**Resim 3** - *KFTR proteininin biyogenezi*

**Resim 4** - *KF'da akciğer hasarının oluşma mekanizması*

**Resim 5** - *KF'da havayollarında kronik P.aeruginosa enfeksiyonuna neden olduğu düşünülen olaylar zinciri*

**Resim 6** - *KF tanı kriterleri*

**EK-1A** - *CFQ-R 6-11 yaş Çocuk Formu*

**EK-1B** - *CFQ-R 12-13 yaş Çocuk Formu*

**EK-1C** - *CFQ-R 14 yaş üstü/Erişkin formu*

**EK-1D** - *CFQ-R ;Ebeveyn formu*

**EK-2** - *Modifiye Shwachman-Kulczycki skoru formu*

**EK-3** - *Çalışma formu*

**EK-4** - *Bilgilendirilmiş onam formu*

# ÖZET

## **Kistik fibroz tanılı hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi**

**Giriş:** Kistik fibroz çoklu organ tutulumu ile seyreden bir hastalık olup, farklı hastalık bulguları ile yaşam kalitesini etkilemektedir. Hastalarının ortalama yaşam beklentisi 40'lı yaşlara kadar uzamış, bununla birlikte hastalık ilişkili yaşam kalitesi sorgulanmaya başlanmıştır.

**Amaç:** Çalışmamızın amacı, kistik fibroz tanılı çocukların hastalık ile ilgili yaşam kalitesini ölçmek, hastalık şiddeti, klinik bulgular ve demografik özelliklerin yaşam kalitesinin farklı alt başlıkları üzerinde etkisini değerlendirmektir. Ayrıca, Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibroz Anketi (CFQ-R) formunun Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 54 KF tanılı hasta ve 46 ebeveyn çalışmaya dahil edildi. Hastalara ve ebeveynlerine CFQ-R formu uygulandı; ayrıca hastaların klinik durumu modifiye Shwachman-Kulczycki (SK) skorlamasına göre değerlendirildi. Hastaların boy, kilo, SFT sonuçları gibi klinik bilgilerine dosyalarından ulaşıldı.

**Bulgular:** Katılımcıların %43'si kadın (n=23) %57'ü (n=31) erkekti, yaş ortalaması  $13.3 \pm 3.96$  idi. Ebeveynler ile çocuklar arasında özellikle yaşam kalitesinin fiziksel işlevsellik, beslenme bozuklukları, beden görünümü, tartı ve solunum bulguları gibi daha somut alt başlıklarda güçlü (Spearman  $\rho > 0.6$ ) korelasyon saptandı. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) alt başlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ), fakat adolesan kadınların tartı alt başlığında bildirdiği yaşam kalitesi puanı erkeklere göre belirgin yüksek saptandı (ortanca 66 vs 33). SK puanı  $> 70$  olan ve  $\leq 70$  olan hastaların fiziksel işlevsellik, beden görünümü, tartı, solunum ve sindirim bulguları alt başlıklarında HRQOL puanları arasında anlamlı fark ( $p < 0.05$ ) saptandı. FEV1% değeri ile fiziksel işlevsellik ( $\rho = 0.372$ ,  $p < 0.01$ ) ve solunum bulguları ( $\rho = 0.388$ ,  $p < 0.01$ ) arasında orta derecede korelasyon saptandı.

**Tartışma ve sonuç:** Ölçek SK puanı ve FEV1 ile korele saptanmıştır, bu nedenle boylamsal (longitudinal) kullanım için uygundur. Özellikle küçük çocuklarda ebeveyn beyanının da alınması önem teşkil etmektedir. Adolesan kadınlarda beslenme ve tartı alımı üzerinde durulması gereken bir konudur. CFQ-R Türkçe versiyonunun her üç formu yeterli iç tutarlılık güvenilirliği ve hastalık şiddetine göre ayırt edici geçerlilik göstermiştir. Örneklemimiz küçük olduğu için genelleme yapabilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SUMMARY

### Evaluation of the quality of life in cystic fibrosis patients

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is a disease affecting multiple organ systems, so vast variety of symptoms influence quality of life in CF patients. Prolongation of life expectancy in CF to the 4th decade makes health related quality of life an important issue.

**Aim:** Aim of this study is to measure health related quality of life (HRQOL) in pediatric CF population, and to analyze the effects of disease severity, clinical findings and demographic characteristics of patients on different domains of HRQOL. We also intended to evaluate reliability and validity of the Turkish CFQ-R forms.

**Method:** 54 CF patients and 49 parents/caregivers filled the appropriate CF Questionnaire Revised (CFQ-R) form. Clinical states of the patients were evaluated via modified Shwachman Kulczycki (SK) score, and additional clinical information (e.g weight, height, pulmonary function tests results etc.) were obtained from patient records.

**Results:** 43% (n=23) of patients were female and 57% (n=31) were male, mean age of patients being  $13.3 \pm 3.96$ . Patients' and caregivers' results on more observable domains of HRQOL such as physical functioning, eating problems, body image, weight and respiratory findings showed strong correlation (Spearman's  $\rho > 0.6$ ). No significant difference was found in any HRQOL domain between sexes, although female adolescents got higher points than males on weight domain (Mdn 66 vs 33). When compared for the SK score, statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) in physical functioning, body image, weight, respiratory and digestive findings domains of HRQOL was found between the group with the score below and above 70 points. FEV1% value showed moderate correlation with the physical functioning (Spearman's  $\rho = 0.372$ ,  $p < 0.01$ ) and respiratory findings ( $\rho = 0.388$ ,  $p < 0.01$ ) domains of HRQOL.

**Conclusion:** CFQ-R showed fair correlation with SK score and FEV1% value, that makes its longitudinal use possible in clinical practice. It is important to make self reported, as well as parent/caregiver reported HRQOL evaluation especially in young children. Importance of weight gain and proper nutrition should be emphasized in female adolescent CF population. All 3 forms of CFQ-R Turkish version showed fair internal consistency reliability and discriminating validity for disease severity. As our sample size is small, larger studies are needed to make more precise generalizations.



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (*DSÖ, World Health Organization - WHO*) sağlığı; sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hâli olarak tanımlamıştır. Bu tanım sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi (*Health related quality of life; HRQOL*) kavramının tıbbî dâhil olmasına önayak olmuş, böylelikle sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesine yeni bir bakış açısı getirmiştir. Sağlığın değerlendirmesinde sadece hastalığın aktivitesi, şiddeti değil, yaşam kalitesi de değerlendirmeye alınmıştır. Bunun bir nedeni de modern tıbbın gelişmesi ile kronik hastalıklarda uzayan yaşam süresidir (1).

HRQOL fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevsellik ile ilgili başlıkları içeren çok boyutlu bir kavramdır. Toplum sağlığı, yaşam beklentisi, ölüm nedenlerinin ölçülmesinin ötesinde sağlık durumunun yaşam kalitesine olan etkisi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi objektif klinik ölçümler haricinde yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyo-ekonomik durum, sosyal destek gibi nesnel etkenlerden de etkilenmektedir. Bazı durumlarda bu etkenler hastanın sağlık kurumlarına başvurusu ve tedaviye uyumunu önemli derecede etkileyerek hastalık şiddetinde belirleyici de olabilmektedir.

Kistik fibroz çoklu organ tutulumu ile seyreden bir hastalık olup, farklı hastalık bulguları ile yaşam kalitesini etkilemektedir. Tanı ve tedavi araçlarındaki son gelişmeler ile kistik fibroz hastalarının ortalama yaşam süresi 40'lı yaşlara kadar uzamış, bununla birlikte hastalık ilişkili yaşam kalitesi sorgulanmaya başlanmıştır. Birden fazla organ tutulumu ile giden ve doğumdan itibaren bulgu veren bu hastalık sık hastane başvurusu, çoklu ilaç tedavisi ve fizik tedavi gibi tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin uygulanmasını gerektirmektedir. Uygulanan tedavi ve takip programlarında hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan klinik belirteçler özellikle, ölümcül olan bu hastalığa sahip hastanın kendisi ile ilgili sağlık algısını bazen göz ardı edebilmektedir. Bu amaçla hastalığa özgül HRQOL değerlendirme ölçekleri geliştirilmiştir.

Çalışmamızın amacı, kistik fibroz tanılı hastaların hastalık ile ilgili yaşam kalitesini ölçmek, hastalık şiddeti, klinik bulgular ve demografik özelliklerin yaşam kalitesinin farklı alt başlıkları üzerinde etkisini değerlendirmektir. Aynı zamanda, pediatrik hasta grubunda yaptığımız çalışmada ebeveyn/bakıcı bakış açısından çocukların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve hastanın kendi beyanı ile ebeveyn/bakıcı beyanı

arasındaki farkların araştırılması hedeflenmektedir. Ayrıca, CFQ-R formunun Türkçe versiyonu için güvenilirlik ve geçerlilik değerlendirilmesi yapılması hedeflenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kistik Fibrozis

#### 2.1.1 Tanım

Kistik fibroz hastalığı ilk kez 1938 yılında Dorothy Andersen tarafından pankreasın kistik fibrozisi adı ile tanımlanmış olup, beyaz ırkta sık görülen, otozomal çekinik kalıtım gösteren bir hastalıktır (2). Klor kanallarında işlev bozukluğu sonucu ortaya çıkan, akciğer, pankreas başta olmak üzere çoklu organ tutulumu ile seyreden ölümcül bir hastalıktır.

#### 2.1.2 Epidemiyoloji

Hastalık prevalansı ülkeden ülkeye değişmekle beraber 1/2000-1/3500 iken, taşıyıcılık oranının 1/25 olduğu tahmin edilmektedir (4). Kılınç ve ark. yaptığı çalışmada Türkiye’de minimum taşıyıcılık oranı 1/50 olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada akraba evliliğin - Türkiye’deki oranına nazaran - toplumdaki yüksek taşıyıcılık ve genetik heterojenite nedeniyle KF sıklığı üzerinde beklendiği kadar büyük rol oynamadığı sonucuna varılmıştır (3). Taşıyıcılık oranının yüksekliği heterozigot avantajı ile açıklanmaktadır. Taşıyıcı bireylerin daha az klor kaybetmeleri nedeni ile kolera ve tifo gibi ağır sekretuar ishal ile seyreden hastalıklara daha dirençli oldukları düşünülmektedir. Türkiyede hastalık prevalansı ile ilgili çok çalışma olmamasına rağmen 1/3000 olduğu tahmin edilmektedir (4).

KF dünya üzerinde en sık Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’da görülmekte olup, Güney Afrika’nın Avrupa kökenli popülasyonu haricinde Afrika ve Doğu Asya’da nadirdir (5). Prevalans çalışmalarının yetersiz olmasına rağmen ulusal kayıt sistemlerinden elde edilen verilere göre Avrupa’da en sık İrlanda’da, en az ise Finlandiya, Romanya ve Baltık denizi ülkelerinde görülmektedir. Farrell ve ark.’nın (6) 2004 yılına ait çalışmasında 27 Avrupa ülkesinden elde edilen verilere göre Avrupa’daki insidans 7.37/100.000 olarak hesaplanmıştır.

İçerisinde Türkiye’nin de olduğu 2016 yılı ECFSPR (*European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) raporuna göre Avrupa’da 31 ülkeden toplam 44,719 hasta bildirilmiştir. Türkiye 328 hasta ile (%15 tahmini kapsayıcılık) çalışmada temsil edilmiştir. Rapora göre Avrupa genelinde hastaların %47.6’sı çocuk (<18 yaş), %52.4’ü erişkin idi. Ortanca tanı yaşı 4.1 ay olup, ortalama ölüm yaşı 31.4 olarak bildirilmiştir (7).

2017 yıl sonu KF kayıt sistemi verilerine göre Türkiye genelinde 23 merkezden 1170 KF hastası bildirilmiştir. Bunlardan %20'si yenidoğan taraması ile tanı almıştır. Ortanca tanı yaşı 1.7 yaş, hastaların ortanca yaşı ise 7.3 yaş (en yaşlı hasta 43 yaşında) olarak bulunmuştur. 18 yaş üstü hasta sayısı 51 (%4.6) olarak bildirilmiştir. Ortalama ölüm yaşı 13.2 yaş olarak ölçülmüştür (8).

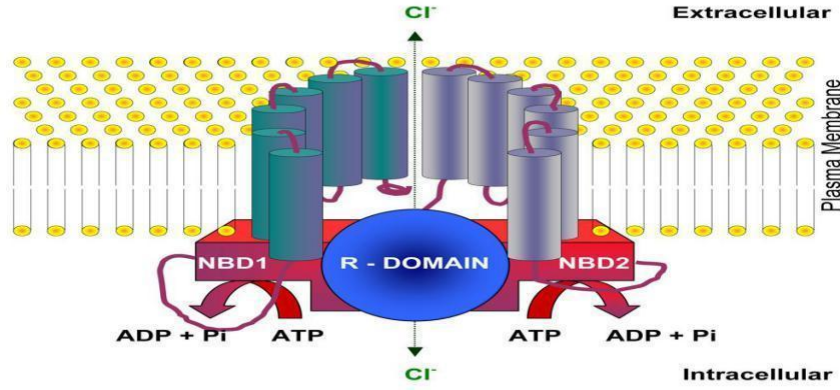
CFF (*Cystic Fibrosis Foundation*) tarafından yayınlanan 2017 yılına ait ABD ulusal kayıt sistemi verilerine göre ise ABD genelinde 29,887 hasta bildirilmiştir; hastaların %53'ü erişkin, ortalama yaşı 21.7 yaş, ortanca tanı yaşı 3 ay olarak belirlenmiştir. 2017 yılında 250 hasta akciğer nakli olmuş; yıllık ölüm hızı 1.3/100.000 olarak hesaplanmış, ortanca ölüm yaşı 30.6 yaş, beklenen yaşam süresi 43.6 yıl olarak hesaplanmıştır (9).

Son yıllarda prenatal tanının mümkün olması ile beraber KF insidansının azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Kanada, Kuzey İtalya, Fransa'nın bazı bölgelerinde 1990'lı yıllara göre 2000'li yıllarda %30'a varacak derecede KF insidansında azalma bildirilmiştir. İnsidanstaki düşüğe rağmen, KF yaşam süresinin uzaması ve erken kaybedilen hasta sayısının azalması nedeniyle hastalık prevalansının, ABD ve Birleşmiş Krallık verilerine göre, artmakta olduğu saptanmıştır (10).

### **2.1.3 Genetik**

Kistik fibrozis hastalığından sorumlu olan CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) geni 1989 yılında tanımlanmış olup, kromozom 7 üzerinde 250 kbp bölgeyi kaplamakta ve 1480 amino asitten oluşan KFTR proteinini kodlamaktadır (*Resim 1*). Normal KFTR proteini hücre zarındaki başka sodyum ve klor kanallarını da denetleme işlevi olan klor kanalı görevini yapmaktadır. KFTR proteini epitel dokuda elektrolit ve sıvı transferi yapan ABC (*ATP-Binding Casette*) transporter ailesine aittir. Bu protein iki transmembran, iki nükleotid bağlama (NBD1 ve NBD2) ve bir düzenleyici (R) domain (bölge) olmak üzere beş domainden oluşuyor. Klor kanalını aktivasyonu için R domaininin fosfokinaz-A ile fosforilasyonu ve NBD'lerde sürekli ATP varlığı gerekmektedir (10,11).

**Resim 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 (13).*



Günümüzde CFTR geninde 2067 mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların türlerine göre sıklıkları *Tablo 1*'de verilmiştir (14). KFTR protein sentezi üzerindeki etkisine göre bu mutasyonlar klinik olarak 5 ana gruba ayrılmaktadır (*Resim 2*).

**I Grup Mutasyonlar:** Bu gruba dahil olan mutasyonlar stop kodon (nonsense, missense, splice site mutasyonları) ile sonuçlanmaktadır. Oluşan kısa KFTR proteinin klor kanal aktivitesi ya çok az, ya da hiç yoktur. KF hastalarının %20'sinde görülür.

**II Grup Mutasyonlar:** Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içi trafiğinde bozukluğa yol açmaktadırlar. Bu durumda sentezlenen protein hücrenin apikal yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalı oluşmamaktadır (11,12). F508del mutasyonu bu gruba dahildir.

**III Grup Mutasyonlar:** Bu mutasyonlar gating (kanal) mutasyonları olarak da bilinmektedirler; klor kanalı aktivitesinin ATP yanıtının azalması ile sonuçlanmaktadır. NBD veya R domainlerini etkileyen bazı mutasyonlar bu gruba dahildir. Hastaların %6'sında bu grup mutasyonlara rastlanılır.

**IV Grup Mutasyonlar:** Bu grup mutasyonlar sonucu oluşan KFTR proteini apikal membrana ulaşmakta ve klor kanalı işlevini yerine getirebilmektedir. Fakat klor kanalının açık kalma süresi ve klor akım hızı normal KFTR proteinine göre azalmıştır. Beyaz ırkta bu gruptan en sık R117H mutasyonu görülür (%6).

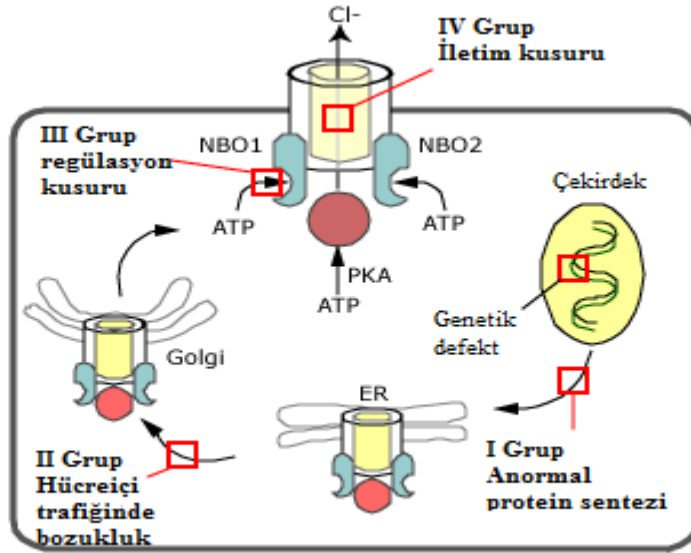
**V Grup Mutasyonlar:** İşlevsel KFTR proteininin miktarının azaldığı mutasyon grubudur. mRNA'nın veya oluşmuş KFTR proteinin kararlılığını bozan mutasyonlar bu gruba dahildir. İkinci kısım mutasyonlar bazen VI grup olarak da ayrılabilir (11,12).

Mutasyon türü	Sayısı	Sıklığı (%)
<i>Yanlış anlamlı mutasyon</i>	805	38,95
<i>Çerçeve kayması</i>	329	15,92
<i>Splicing</i>	229	11,08
<i>Anlamsız mutasyon</i>	174	8,42
<i>Küçük delesyon</i>	43	2,08
<i>Büyük delesyon</i>	58	2,81
<i>Promotor</i>	17	0,82
<i>Nükleotid değişiklikleri</i>	269	13,01
<i>Bilinmeyen</i>	143	6,92

**Tablo 1:** CFTR geninde görülen mutasyon türlerinin sıklığına göre dağılımı.

Dünyada en sık görülen F508del mutasyonu (%66) olup Kuzey Avrupa'da %70, Avrupa kökenli Avustralasya toplumunda %74, Merkezi ve Güney Amerikada %45, Ortadoğu'da %28.5 oranında bildirilmiştir (10,15). Bunu sırası ile G542X (2.4%), G551D (1.6%), N1303K (1.3%), ve W1282X (1.2%) takip etmektedir (16). F508del Türkiyede %23.5 oranında (farklı çalışmalarda %18 ila %28 arasında değişmekte) saptanmıştır

(3,8,17,18). Ulusal kistik fibrozis kayıt sisteminin 2017 sonu veri değerlendirmesi sonucu F508del ile beraber sıklık sırasına göre N1303K (%4.96) mutasyonu, G542X (%4.6), 1677delTA (%4.1) mutasyonları Türkiye toplumunda en sık rastlanan dört mutasyonu oluşturmaktadır (8). Kılınç ve ark. (3) çalışmasında 83 KF kromozomunun %75'inde toplam 36 farklı mutasyon saptanmış, bu CFTR lokusu için bildirilen en yüksek moleküler heterojenite düzeyidir. Türkiye ve Akdeniz ülkelerinde (en çok İspanya, Bulgaristan, Yunanistan) görülen bu çeşitliliğin jeopolitik konum dolayısı ile oluşan karmaşık toplumsal yapı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,19). Bu bölgede ortalama 25 mutasyon KF vakalarının %84'ün den sorumlu iken Kuzey, Batı ve Kuzeydoğu Avrupa'da ülke başına ortalama 10.2 mutasyon hastaların %78'inde görülmekle çok daha homojen bir dağılım söz konusudur (18).



**Resim 2:** Mutasyon gruplarının CFTR proteini üzerinde etkisi.

Hastalık aktivitesi CFTR proteinin aktivitesi ile yakından ilişkilidir. Genel olarak I ve III grup mutasyonlar IV ve V grup mutasyonlara göre daha ağır klinik seyre neden olmaktadır. Ancak farklı mutasyon kombinasyonlarının klinik üzerinde etkisi çok net değildir. Kistik fibrozun klinik yelpazesinde akciğer hastalığı için genotip fenotip ilişkisinin zayıf olması ile beraber, pankreas yetmezliği için bu ilişkinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Çoğunlukla genetik mutasyon hastalığın ağırlık derecesi ile ilgili bilgi vermez; hasta büyüme gelişme, akciğer fonksiyonu gibi klinik parametrelerin takibi ile değerlendirilir. Bu durumun gene modifier'ler (GM) ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. GM'lerin CFTR geni ile doğrudan ilişkisi olmamakla birlikte hastalığın

klirik seyrinin üzerinde etkileri olduğu kuvvetle düşünölmektedir. Klasik KF hastalarının %20'si bu iki genin biri veya her ikisinde akciğer hastalığını ağırlaştıran varyantlarını taşımaktadır. (11,12)

- TGF-beta 1: Çok güçlü T hücre baskılayıcısı olup, T hücre proliferasyonu ve sitokin oluşumunu engelleyebilmektedir. Homozigot F508del mutasyonlu KF hastalarında bazı TGF-beta 1 gen polimorfizmlerinin daha ağır akciğer hastalığı ile seyrettiğini gösteren bir çalışma mevcut (20).

- Mannoz bağlayıcı lektin (MBL): Kompleman sisteminin önemli bir parçasıdır. Varyant MBL genleri KF hastalarında akciğer fonksiyonlarında azalma, Pseudomonas ve Burkholderia kolonizasyonuna yatkınlık, erken ölüm ile ilişkili bulunmuştur (21).

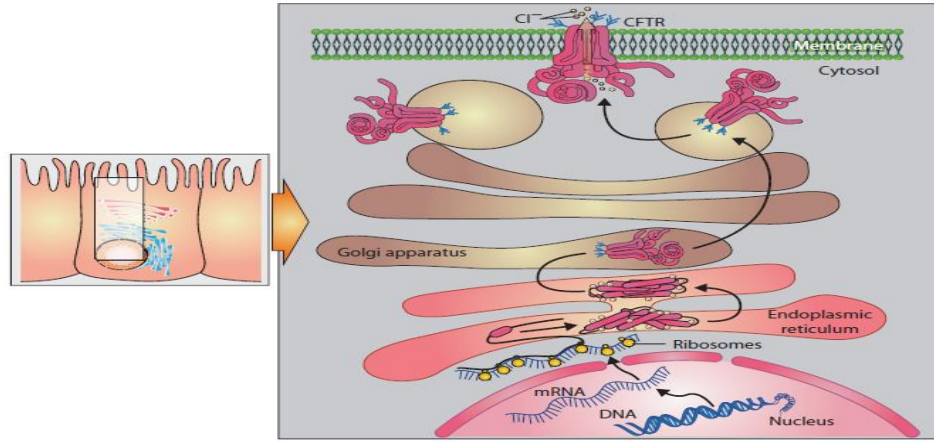
#### 2.1.4 Patogenez

**Normal KFTR proteininin biyogenezi ve işlevi:** KFTR proteini ABC transporter süper ailesinin üyesi olup, esasen epitel hücrelerinin apikal zarında eksprese olur. Moleküler ağırlığı 170 kDa olan protein, kanalı oluşturan 2 MSD (*Membrane Spanning Domain*; TMD1-12, her ikisi 6 adet) ve ara ekstrasellüler loop (kıvrım), 2 sitoplazmik NBD ve TMD'lerin sitoplazmik kısımlarını birleştiren 4 looptan (kıvrım) oluşur. NBD1 regülatör (R) isimli hücre içi domaine bağlıdır. R domaini, ABC proteinleri içinde KFTR'ye özgü olarak, protein kinaz A ve C tarafından fosforile edilen serin rezidüleri içermektedir ve cAMP tarafından tanzim edilir. Bu mekanizma kanal kapılarını açık duruma getirmek için elzemdir. R proteini NBD'lere ATP bağlanmasını arttırıyor. Bunu takip eden ATP hidrolizi kanal kapılarının tekrar kapalı hale gelmesini sağlamaktadır. Bu model, NBD1 ve NBD2'nin ATPaz işlevini bozan mutasyonların, kanalın kapanma hızını azalttığının görülmesi üzerine ileri sürölmüştür.

Bir yüzey glikoproteini olarak KFTR proteininin karışık katlanma işlemleri ve glikozilasyon içeren maturasyonu endoplazmik retikulumda (ER) devam eder (*Resim 3*). Yanlış katlanmış doğal KFTR proteinin %60-80'i ER'da parçalandığı için KFTR'nin biyogenezi verimsiz ve yavaştır. Bu süreçte ubiquitin proteozom sistemi rol almakta olup hem normal, hem de F508del mutant proteinlerin parçalanmasına aracılık etmektedir. Proteinin üç boyutlu son halini alması sürecinde Hsc70, Hsp40 ve Hsp90 gibi moleküler şaperonlar görev almaktadırlar.



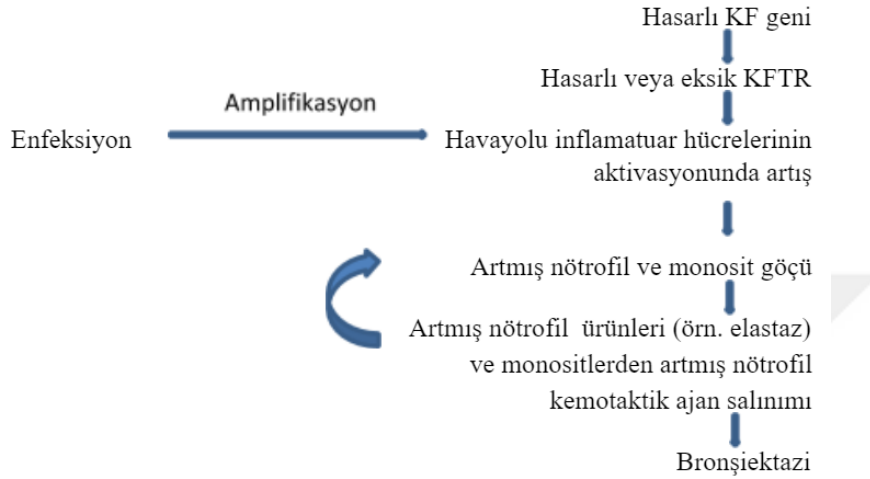
**Resim 3.** *KFTR* proteininin biyogenezini (10).



KF patobiyolojisini genetiği değiştirilmiş fare modellerinden daha iyi yansıtması nedeniyle domuz modelleri kullanılmaktadır. Yenidoğan KF domuzların pankreas sekresyonlarının düşük bikarbonat, yüksek protein düzeyine sahip olduğu ve sekretin uyarılarına normal yanıt veremediği görülmüştür. Pankreasta yama tarzı yangısal değişiklikler ve fibrotik yeniden yapılanma (remodelling) da gözlenmektedir. Pankreas hasarına gidiş bu mekanizma ile açıklanabilir. Hava yollarında bikarbonatın (aynı zamanda klorun) salgılanamaması düşük pH'lı yüzey sıvısının oluşması ile sonuçlanır ki, bu da bakteriyel öldürme mekanizmalarının bozulmasına neden olmaktadır (23). KF hastalarının havayollarında gösterilebilir bir enfeksiyon yokluğunda bile inflamatuvar hücre ve sitokinlerin (IL-6, IL-8) düzeyinde artış, antiinflamatuvar sitokinlerin (lipoksin ve IL-10) düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. KF'da hava yollarının kronik olarak bakteriyel patojenler ile enfekte olduğu bilinmektedir, fakat ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın, süre ve ağırlık olarak patojenin yok edilmesi için gerekenden çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (24). Bu durum havayolu hasarı, enfeksiyona yatkınlık ve yine inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile sonuçlanan kısır döngüye neden olmaktadır (Resim 4). Salgılanan anormal özellikli mukusun submukozaya tutunması ve atılamaması infant KF domuzlarda havayolu tıkaçlarının oluşması ile sonuçlanmaktadır. Bu mukus aynı zamanda enfektif ajanları tutarak enfeksiyon, inflamasyon ve hasar döngüsüne katkıda bulunmaktadır (22).

KF'lu hastalar özellikle *Pseudomonas* spp. ile kolonizasyona yatkınlık gösterirler. Bu, birkaç mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan birisi kalınlaşmış

sekresyon tabakasının alt - epitel hücrelerine yakın - kısmında oksijenin parsiyel basıncının düşük olması nedeniyle *P.aeruginosa*'nın (ve birkaç Gram negatif basil) aljinat üretimi ve motilite kaybı gibi fenotipik değişikliklere uğramasıdır (Resim 5). Bu sayede bakteri hipoksik havayolu mukusu alanlarında makrokoloni (veya biofilm) oluşturur ve mikroorganizmanın eradikasyonu neredeyse imkansızlaşır (26).



**Resim 4.** KF'da akciğer hasarının oluşma mekanizması (25)

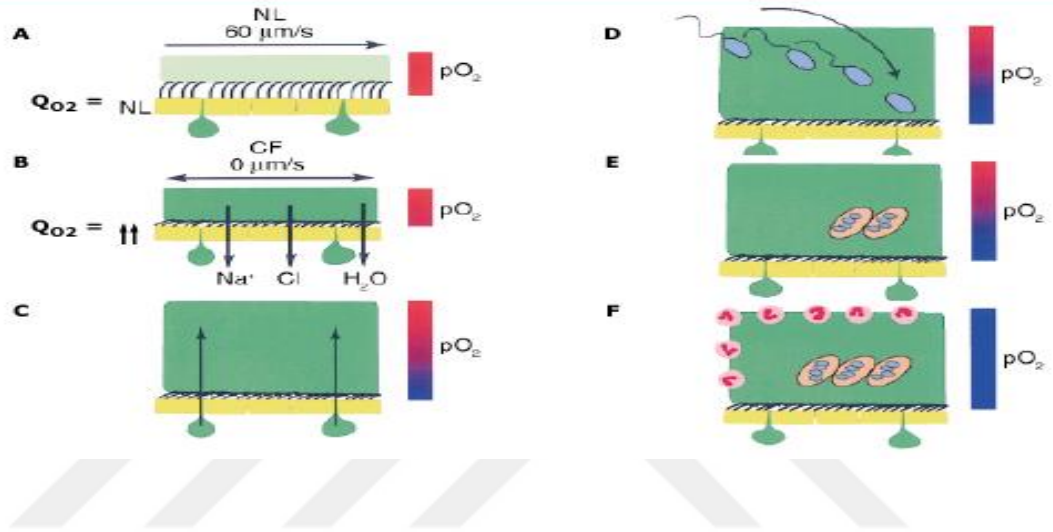
KF'lu akciğerlerde *Pseudomonas* kolonizasyonunun sıklığının bir nedeni de anormal KFTR proteininin kendisi olduğu düşünülmektedir. Normal KFTR in vitro ortamda *P.aeruginosa* lipopolisakkaridi (LPS) için reseptör rolü oynayarak LPS'in endositozunu sağlamaktadır. Bu da hücre içi nükleer transkripsiyon faktörü olan NF kappa B'nin artması sonucu immün aktivasyona neden olmaktadır. Bu yanıt anormal KFTR varlığında veya CFTR-knockout sıçanlarda gözlemlenmemektedir. (11,27)

KFTR kolanjiositler ve safra kesesi epitelinin apikal zarında da bulunmaktadır. Temel görevi duktus salgılarını düzenlemek olan proteinin eksikliği, safranın akışkanlığının ve alkalinizasyonunun bozulması, safra kanalı tıkanıklığı ve karaciğer hasarının oluşmasına neden olur. Hastaların üçte birinde gelişen karaciğer hasarında rastlanan tipik lezyon fokal biliyer sirozdur. Ortaya çıkan patolojik tablo periportal fibrozis olup, safra yolları epitel hücre hasarı ile beraber çoklu antibiyotik kullanımı ve beslenme yetersizlikleri de bu tablonun oluşmasına hizmet etmektedir.

Hastalığın bağırsak tutulumu pankreas ve safra yollarındaki tutulumla bağlantılıdır.

çıkan malabsorpsiyon tablosu ve mukozal KFTR defekti nedeniyle koyu bağırsak sekresyonlarına bağlı oluşan, yenidoğanları etkileyen mekonyum ileus ve mekonyum tıkaçı oluşumu, büyük çocuklarda ise yine koyu sekresyonlara bağlı oluşan distal ileal obstrüksiyon sendromu tablolarıdır (24).

**Resim 5.** KF'da havayollarında kronik *P.aeruginosa* enfeksiyonuna neden olduğu düşünülen olaylar zinciri (26).



**A** Normal havayolu epiteli; perisilyer katman (PCL) üzerinde ince mukus tabakası açık renkte gösterilmiştir. PCL mukusun kolayca tek yönde temizlenmesini sağlar (ok ile gösterilmiş). Epitel hücrelerinin normal O<sub>2</sub> tüketimi (Q<sub>o2</sub>) bu havayolu yüzey katmanı (ASL) içerisinde O<sub>2</sub> gradiyentine neden olmamaktadır (sağ taraftaki bar)

**B** Aşırı volüm eksikliği PCL'yi tüketir, mukus epitele yapışır ve temizlenmesi azalır/durur. ASL ince olduğu için O<sub>2</sub> gradiyenti oluşmaz

**C** Sürekli mukus aşırı salgılanması (goblet hücrelerinden oklar) luminal mukus tıkaçlarının

kalınlığını artırır, artmış Q<sub>o2</sub> kalınlaşmış katman içerisinde O<sub>2</sub> gradiyenti oluşmasına neden olur.

**D** Mukus yüzeyinde olan *P.aeruginosa* bakterileri hipoksik alanlara doğru taşınır

**E** *P.aeruginosa* hipoksik nişlere artmış aljinat yapımı ve makrokoloniler oluşturarak uyum sağlar

**F** Makrokoloniler nötrofiller dahil ikincil savunma mekanizmalarını atlatırlar, kolonizasyon yoğunluğu mukopürülan birikimin tamamının hipoksik olmasına neden olur.

## 2.1.6 Klinik

### **Tanımlar:**

- **KF:** KF tanı kriterleri *Resim 6*'da verilmiştir. Bunun dışında eskiden inkomplet fenotip olarak adlandırılan klinik tablolar artık KF klinik yelpazesinin bir kısmı olarak değerlendirilmektedir (10).

- **KF ilişkili hastalık:** Tek organ sisteminin tutulumu (tek başına azoospermi veya kronik sinüzit veya kronik pankreatit) **ve** ara değer ter testi veya tek CFTR gen mutasyonu veya ara değer nazal potansiyel farkı ölçümü olan hastaları tanımlamaktadır. Bu hastalarda CFTR geni tüm gen dizileme ve delesyon duplikasyon analizi ile değerlendirilmeli, ikinci bir mutasyonun yokluğundan emin olunmalıdır. Bazı klinik tabloların (örn. ABPA, kronik rinosinüzit) CFTR genotipi ile ilişkili olabildiği, fakat KF veya KF ilişkili hastalık kriterlerini tam doldurmadığı bilinmektedir (28). Bu durumların CFTR heterozigot olanlarda sık görülebilmesi çevresel faktörler veya CFTR protein işlevini etkileyen başka biyolojik faktörlerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (29,30).

- **KF ilişkili metabolik sendrom** (*Cystic Fibrosis Related Metabolic Syndrome - CFMS*)/**KF tarama pozitif belirsiz tanı** (*Cystic Fibrosis Screening Positive Inconclusive Diagnosis - CFSPID*): Yenidoğan taraması pozitif saptanan

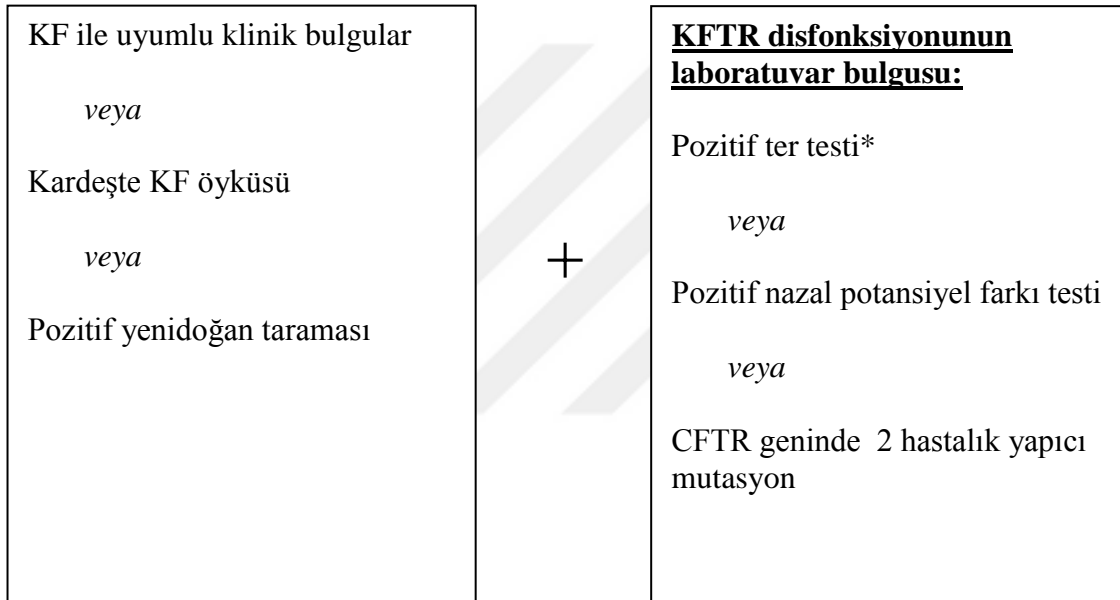
- Ara değer ter testi ve tek CFTR mutasyonu  
veya
- Negatif ter testi ( en az iki terde klor ölçümü) **ve** 2 CFTR mutasyonu (en az biri KF neden olmayan olarak sınıflandırılmış)

olan asemptomatik hastaları temsil etmektedir. Bu hasta grubu KF yenidoğan tarama programlarına dahil olduktan sonra ortaya çıktığı için seyri ile ilgili kesin veri bulunmamaktadır. Bu nedenle takip edilmesi gereken bir grup olarak tanımlanma ihtiyacı doğmuştur (31,32). Kullanılan tarama yöntemi ve toplumun demografik özelliklerine göre izlemde bu grup hastaların hangi sıklıkta KF ilişkili hastalık veya KF tanısı aldığı oranı değişebilmektedir.

### **Başvuru :**

Yaşa göre başvuru semptomları *Tablo 2*'de verilmiştir (10). Ayrıca prenatal olarak saptanan hiperekojen bağırsak görünümü de KF açısından anlamlı bulgudur. Yenidoğan taramasının tüm dünyada yaygınlaşması ile birlikte son yıllarda tarama ile tanı konulan hasta oranı anlamlı ölçüde artmıştır. 2005 yılında Birleşik Devletlerde yapılan bir çalışmada bulgu verdikten sonra tanı alan hastalar ile tarama ile tanı alan hastalar karşılaştırılmış ve semptomatik tanı alan bebeklerin hastane yatış oranlarında, daha büyük çocuklarda ise hastalık komplikasyonlarının görülme sıklığında tarama grubuna göre anlamlı artış saptanmıştır (33).

**Resim 6:** *KF tanı kriterleri (10)*



\*İki kez pozitif terde klor ölçümü önerilir

### 2.1.6.1 Solunum sistemi

**2.1.6.1.1 Alt solunum yolları:** KF hastalarının çoğu kronik akciğer hasarına bağlı solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilir. KF akciğer hastalığının ana özelliği olan havayollarının aralıklı ve kronik enfeksiyonları klinik olarak kronik balgamlı öksürük, radyolojik incelemelerde akciğerlerde havalanma artışı, bronşektazi, solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif hastalık ile uyumlu bulgular olarak kendini gösterir (10, 34).

*a. Kronik süperatif endobronşial hastalık:* Asemptomatik, kültür negatif bebeklerde bile yaşamın ilk haftalarından akciğer hastalığı nötrofil hakimiyetinde enflamasyon şeklinde görülmektedir (35). Nötrofil kaynaklı serin proteazlar ve reaktif

oksijen ürünlerinin erken dönem akciğer hastalığında rol aldığı bilinmektedir. (36). Zamanla havayollarının aralıklı ve kronik enfeksiyonları bu inflamatuvar sürece katkıda bulunarak akciğer hasarının oluşmasına neden olur. Akciğer alevlenmesi klinik parametrelerde değişiklik nedeniyle ek tedavi gereksiniminin doğması olarak tanımlanmıştır. Bu tanımda belirtilen Fuchs ve ark. tarafından geliştirilen klinik parametreler sıradakilerden en az ikisi olarak belirlenmiştir: (1) balgam miktarı veya renginde değişiklik; (2) öksürükte artış; (3) halsizlik, yorgunlukta artış, letarji; (4) iştahsızlık veya kilo kaybı; (5) akciğer fonksiyon testlerinde  $\geq$ %10 gerileme veya radyolojik kötüleşme; (6) nefes darlığında artış (37,38).

**Tablo 2.** Yaşa göre başvuru semptomları (10).

0-2 yaş
<ul style="list-style-type: none"> <li>Büyüme gelişme geriliği</li> <li>Steatore</li> <li>Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları (bronşit ve bronşiolit dahil)</li> <li>Mekonyum ileus</li> <li>Rektal prolapsus</li> <li>Ödem/hipoproteinemi/“Kwashiorkor” cilt değişiklikleri</li> <li>Ağır pnömoni/ampiyem</li> <li>Tuz kaybı sendromları</li> <li>Uzamış sarılık</li> <li>K vitamini eksikliğine bağlı kanama diyatez</li> </ul>
3-16 yaş
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları veya ‘astım’</li> <li>Çomak parmak ve ‘idiopatik bronşiektazi’</li> <li>Steatore</li> <li>Nazal polipozis ve sinüzit</li> <li>Kronik bağırsak tıkanıklığı, invajinasyon</li> <li>Sıcak dayanıksızlığı ve hiponatremi</li> <li>Akrabada KF tanısı</li> </ul>
Erişkin (çoğunlukla atipik KF)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Azoospermi/vas deferensin konjenital yokluğu</li> <li>Bronşiektazi</li> <li>Kronik sinüzit</li> <li>Akut veya kronik pankreatit</li> <li>Allerjik bronkopulmoner aspergillozis</li> <li>Fokal biliyer sirozis</li> <li>Anormal glikoz toleransı</li> <li>Portal hipertansiyon</li> <li>Kolestaz/safra taşları</li> </ul>

KF hastalığının mikrobiyolojisine gelince, erken yaşlarda *S. aureus*, ilerleyen yaşlarda ise *P.aeruginosa* havayollarında kolonize olan esas patojenlerdir. KF hastalarının büyük bir kısmının *S. aureus*, *H.influenza*, *P.aureus*, *B.cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ile enfekte olduğu görülmüştür. Ayrıca *tüberküloz dışı Mycobacteria cinsleri* KF'da giderek daha fazla önem taşımaya başlamıştır. *MRSA*, *P. aeruginosa* ve diğer Gram negatif organizmalar ile kronik enfeksiyonun yaşam beklentisinde kısalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (10, 34).

Solunum yolları viral enfeksiyonları özellikle sonbahar ve kış aylarında akciğer alevlenmelerinin %40'a kadarını tetikleye bilmektedirler. Viral enfeksiyonlar akciğer alevlenmesi nedeni ile hastane yatış sıklığı ve süresinde uzama, klinik durumda kötüleşme ve aylar sürebilecek solunum fonksiyonlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir (10, 39,40). KF hastaların viral enfeksiyonlara daha yatkın olduğuna dair veri olmasa da alt solunum yollarının tutulması daha sık olduğu için hastalık yükü ve prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir (39, 41,42).

Mantar grubunda KF hastalarında en sık rastlanan enfeksiyöz ajan *Aspergillus spp* olmakla beraber, klinik olarak aynı spektrum hastalığa neden olan *Scedosporium* ve *Exophiala* türleri de son zamanlarda tanımlanmıştır. Önceden aşırı duyarlılık olmaksızın havayolu örneklerinde saptanan *Aspergillus spp* üremeleri masum olarak değerlendirilse de, son yıllarda bu mikroorganizmaların akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüşle ilişkili olduğuna dair veriler birikmektedir (10, 43). Bu nedenle klinik kötüleşme, akciğer fonksiyon testlerinde gerileme olan hastalarda, balgam kültüründe başka patojen üremesi yok, aşırı duyarlılık yok ise *Aspergillus bronşiti* olarak değerlendirilerek antifungal tedavi denemesi önerilmektedir. IgE yüksekliği olmaksızın spesifik IgG ve balgamda galaktomannan yüksekliği saptanması bu durumda tanı için destekleyici olabilir (44).

***b. Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA):*** *Aspergillus* antijenine aşırı immün yanıt nedeni ile oluşan akciğer aşırı duyarlılık hastalığıdır. KF hastalarında %6-25 sıklığında görülebilmektedir (45). Klinik tablo değişmekle beraber, klasik hastalık hışıltı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, kahve renkli balgam şikayetleri ile karakterizedir. Miyalji, ateş gibi grip-benzeri semptomlar eşlik edebilir. AFT obstrüktif hastalıkta ilerleme, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon (steroid tedavisi ile kaybolması karakteristik) saptanması tipiktir (10). Ayırıcı tanıda bakteriyel veya viral ajanlara bağlı akciğer alevlenmeleri, ağır

küçük havayolu hastalığı, atopi, pnömotorax, gastroözofajial reflü, KF astımın dışlanması gerekmektedir. Minimum tanı kriterleri *Tablo 3*'te verilmiştir. Tedavide sistemik kortikosteroid ve antifungal ajanlar kullanılmaktadır (10, 46-48).

**Tablo 3.** *ABPA minimum tanı kriterleri (10, 46-48)*

<b>Başka etyoloji ile açıklanamayan akut veya subakut klinik kötüleşme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Öksürük</li> <li>➤ Hışıltı</li> <li>➤ Egzersiz ilişkili astım</li> <li>➤ AFT'de değişiklik</li> <li>➤ Balgamda artış</li> </ul>
<b>Serum IgE yüksekliği</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ &gt;500 IU/ml</li> <li>➤ Bazal değere göre 4 kat artış</li> </ul> <p><i>*200-500 IU/ml fakat ABPA tanısı kuvvetle düşünülüyorsa, 1-3 ay sonra tekrarla</i></p> <p><i>*oral steroid alanlarda tedavi kesildikten sonra tekrarla</i></p>
<b>Hipersensitivite bulgusu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aspergillus prick testi <math>\geq 13</math> mm</li> </ul> <p><i>*sistemik antihistaminik kullanmayan hastada</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ A. fumigatus spesifik IgE</li> </ul>
<b>Bunlardan birinin varlığı</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ A. fumigatus presipitan antikor veya in vitro A. fumigatus spesifik IgG</li> <li>➤ Yeni, standart antibiyoterapi ve fizyoterapi ile gerilemeyen akciğer grafisi (infiltrasyon veya mukus tıkaçı bulgusu) veya BT (bronşektazi) bulgusu</li> </ul>

*c. Havayolu aşırı duyarlılığı:* KF hastalarının çoğunda hışıltı görülmektedir. Hışıltının gelişmesine katkı sağlayan birden fazla etken bulunmaktadır. Örneğin, kronik enfeksiyon ve inflamasyona bağlı mukozal ödem, koyu sekresyona bağlı mekanik tıkanıklık, solunum yolu epitelinde hasara bağlı otonom sinir liflerinin uyarılması, inflamatuvar araçılara bağlı havayolu düz kaslarında kasılma ve havayolu duvarında yıkıma bağlı artmış kompliyans nedeniyle dinamik collapse (çökme) (49). Havayolu aşırı duyarlılığı da mekanizması bilinmemesine rağmen KF hastalarında sık görülmektedir. KF astım tanısının kesin olarak konulması bu iki hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularında



önemli benzerlikler olması nedeniyle oldukça zordur. Bronkodilatör kullanımı ile gerileyen akut hava yolu obstrüksiyon bulguları (özellikle mevsimsel ise), ailede yüklü astım öyküsü ve/veya atopi bulgusu (egzema, saman nezlesi), veya alerji düşündürülen laboratuvar bulgularının ( eozinofili veya yüksek IgE düzeyi) varlığı ABPA dışlandığı takdirde astımı kuvvetle düşündürmelidir (50). Tedavide inhale kortikosteroid/beta agonist kullanımının hastaya göre uyarlanması; fayda görmeyen hastalarda yan etkiler de göz önünde bulundurularak, bu ilaçların gereksiz kullanımının önlenmesi önerilmektedir. (49, 51). Bunun haricinde, CFTR mutasyonu taşıyıcılarında astım hastalığı riskinin normal popülasyona göre anlamlı olarak (OR=1, 61 %95 CI 1.18-2.21) artmış olduğu Nielsen ve ark.'nın (52) yaptığı bir çalışmada ortaya konulmuştur.

d. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS): KF'da uyku kalitesi kronik öksürük, sık barsak hareketleri, üst solunum yollarında tıkanıklık, depresyon gibi birçok nedenle bozulabilmektedir. Bu durum gündüz artmış uykululuk halinden, nörobilişsel işlevlerde etkilenme, glikoz metabolizmasında bozulma, pulmoner hipertansiyonda artışa kadar geniş yelpazede klinik bulgulara yol açmaktadır. Uykunun normal fizyolojisinde uyku süresince gerçekleşen solunumsal değışiklikler göz önünde bulundurulduğunda, özellikle ileri akciğer hastalığı varlığında uykuda akciğer işlevlerinde beklenenin üzerinde düşüş (CO<sub>2</sub> retansiyonu, hipoksemi gelişmesi) görülmesi mümkündür. Bunun dışında KF hastalarında obstrüktif uyku apnesi sendromunun (apne hipopne indeksi >2 olarak tanımlanmakta) görülme sıklığının normal popülasyona göre artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53,54). OSAS klinik olarak gündüz halsizlik, uyku halinde artış, sık uyanma, sabah baş ağrıları şeklinde tezahür edebilir. Tedavi olarak noninvaziv ventilatör kullanımı önerilmektedir (10).

**2.1.6.1.2 Üst solunum yolları:** KF'da burun ve paranasal sinüs tutulumu üst solunum yolları hastalığının önemli parçasıdır. Klinik olarak anlamlı sinonazal semptomlar KF hastalarının %30-45 inde görülür. Bunlar genelde burun tıkanıklığı, pürülan burun akıntısı, baş ağrısı, anozmi, yüzde ve göz arkasında ağrı, horlama, ses değışikliği şikayetlerine yol açarlar. Koyu sekresyonların mukosilier klirens mekanizmaları ile temizlenmesi zor olduğu için paranasal sinüslerde mukus stazı ve buna bağlı enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. KF sinüs örneklerinde en sık üretilen enfektif ajanlar *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *H.influenzae* ve anaeroplardır (55); mantar türlerinden ise en sık *C. albicans*'tır (56). Nazal havayollarında bu kronik inflamasyon ortamı nazal polipozise neden olur. Nazal polipozis KF dışında çocukluk çağında çok nadir olduğu için bu, hastaların KF

açısından değerlendirilmesini gerektiren bir durumdur. Klinik olarak çocuklarda fasiyal kemiklerin esnekliğinden dolayı burun kökü genişlemesi veya yalancı hipertelorizm olarak görülebilir, bulgulara adenoid yüz görünüm eşlik edebilir (57). Medikal tedavide oral veya topikal steroid, antibiyotikler kullanılmaktadır; DNAaz tedavisinin de olumlu etki ettiğine dair veriler mevcuttur. Polipektomi sonrası relaps kaçınılmazdır (10).

Ek olarak, transplant hastalarında sinonazal semptom varlığında post transplant lenfoproliferatif hastalık tanısı da nadir olmasına rağmen ayırıcı tanıya dahil olmaktadır (58).

### 2.1.6.2 Sindirim sistemi

a. Pankreas yetmezliği: Pankreas yetmezliği KF hastalarının %85'inde görülür ve hastalığın en sık görülen gastrointestinal sistem (GİS) tutulumudur. Pankreas duktuslarının koyu sekresyon ile tıkanması sonucu ortaya çıkan otoliz tablosu pankreas yetmezliğine neden olmaktadır. Pankreas yetmezliği akciğer hastalığından farklı olarak genotip ile yakından ilişkilidir, özellikle grup I, II, ve III mutasyonlar pankreas yetmezliğine sık neden olurken, grup IV ve V mutasyonlu bireylerde pankreas yetmezliği genellikle görülmez (59). Klinik olarak ekzokrin pankreas yetmezliği bulguları steatore, büyüme gelişme geriliği, bebeklerde yetersiz tartı alımı, yağda çözünen vitamin eksikliklerine bağlı kanama diyatezi, raşitizm gibi bulgular şeklinde görülebilir. Tedavide oral pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) ve yağda çözünen vitamin replasmanı uygulaması ile semptom kontrolü yapılmaktadır. Bunun dışında, özellikle geç ergenlik dönemindeki ve yetişkin hastalar akut veya tekrarlayan pankreatit atakları ile başvurabilirler. Pankreatit pankreas yetmezliği olan KF hastalarında nadir (%1.2), pankreas yetmezliği olmayanlarda ise %10 civarında bildirilmiştir (60,61).

b. Bağırsak: Yenidoğan döneminde mekonyum ileus (Mİ) tablosu - yaşamın ilk 48 saatinde karın distansiyonu, kaka yapamama, kusma şikayetleri - ile başvurabilirler. KF hastalarının %10'da görülür, fakat Mİ ile başvuran, prematüre olmayan bebeklerin %80'inde KF saptanabilmektedir (62). Mİ basit veya komplike olabilir; atrezi, volvulus, peritonit, perforasyon gibi gastrointestinal patolojilerin varlığında komplike Mİ olarak nitelendirilir (%40). Komplike ve medikal tedavi ile düzelmeyen basit Mİ vakaları ameliyat edilmektedir. Mekonyum ile tıkanıklık kolon düzeyinde olduğu zaman mekonyum tıkaçı sendromu olarak adlandırılır, benzer mekanizma ile KF'da görülebilir

(10).

Daha büyük çocuklar ve erişkinler distal intestinal obstrüktif sendrom (DİOS) tablosu ile başvurabilirler. DİOS ileoçekal valvin koyulaşmış bağırsak içeriği ile tam veya parsiyel tıkanması sonucu ortaya çıkan tablodur. Hastaların %16'sında görülebilir. ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*) KF çalışma grubu tam DİOS tanımı: (1) fekaloid kusma veya batin grafisinde hava sıvı seviyeleri ile ortaya konan tam bağırsak tıkanıklığı; (2) ileoçekal bölgede fekal kitle varlığı, (3) karın distansiyonu ve ağrısının varlığı olarak tanımlamıştır. Parsiyel DİOS tanımında ise tam bağırsak tıkanıklığı maddesi çıkarılmıştır. DİOS ile KF'da kabızlığı ayırt etmek için kriterler: (1) karın ağrısı ve/veya distansiyonu; (2a) son birkaç hafta/ayda bağırsak hareketlerinin azalması; (2b) son birkaç hafta/ayda dışkı kıvamının katılaşması, (3) laksatif kullanımı ile semptomların gerilemesidir. Tanı 1, 2a, veya 2b şıklarından biri ve 3 şikkının varlığı ile konmaktadır (63). Ağır genotip (örn. F508del), dehidratasyon, pankreas yetmezliği, kontrolsüz yağ malabsorbsiyonu, daha önce DİOS epizodu geçirmiş olmak riski arttırmaktadır (64). Ayırıcı tanıda apandisit, volvulus, invajinasyon, over patolojisi, Crohn hastalığı, fibrozan kolonopati, özellikle yaşlı, organ nakilli ve tekrarlayan olgularda nadiren GİS maligniteleri akla gelmelidir. (61). Tedavide oral lavaj solüsyonları veya lavman kullanılmakta, intestinal iskeminin geliştiği komplike olgularda cerrahi dekompresyon yapılmaktadır.

Fibrozan kolonopati, 1990larda tanımlanmış, yüksek doz pankreatik enzim replasmanı tedavisine (PERT) bağlı gelişen, darlıklar ile karakterize bağırsakta ağır fibrotik değişiklik tablosuna verilen isimdir (65). Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber PERT dozunun 2500U/kg/doz (veya 10.000 U/kg/gün) üzerine çıkılmaması kararının alınmasına neden olmuştur. Bu uygulama ile artık nadir görülmektedir.

Yine günümüzde nadir görülen bulgulardan biri de rektal prolapsustur. Süt çocuklarında kabızlık veya ishale bağlı, erişkinlerde kronik öksürüğe bağlı görülebilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ile görülme sıklığı önemli ölçüde azalmıştır.

KF hastalarında çoklu antibiyotik kullanımı, bağırsak motilitesinde azalma gibi etkenlerin varlığı ince bağırsakta aşırı bakteriyel birikimi için zemin hazırlamaktadır. İnce bağırsakta aşırı bakteriyel birikim emilim kusuruna katkıda bulunarak klinik bulgulara yol

açabilmekte, fakat kesin tanı kriterleri henüz tanımlanmamıştır. Nadiren hastaların oral antibiyotik tedavisinden önemli ölçüde fayda gördüğü bildirilmiştir (61).

*c. Hepatobiliyer sistem:* KF ilişkili karaciğer hastalığı (*CF associated liver disease; CFALD*) akciğer tutulumundan sonra KF'da en önemli mortalite nedenidir (%2.5) ve erken mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (66). Hastalığın farklı fenotiplerinin görülme sıklığı *Tablo 4*'te verilmiştir. Klinik tablolar koyu safra sekresyonlarının safra kanallarında oluşturduğu tıkanıklık ve buna bağlı ortaya çıkan periduktal inflamasyon ve siroz dolayısı ile oluşmaktadır.

**Tablo 4.** *KF ilişkili karaciğer hastalığı klinik tablo (67)*

Klinik tablo	KF hastalarında tahmini görülme sıklığı
Yenidoğan kolestazi	<%10
Fokal biliyer siroz	%20-40
Multilobüler siroz	%5-10
Hepatik steatoz	%10-60

Yenidoğan kolestazi aylar içinde kendiliğinden gerileyen bir tablodur. Hepatosteatoz en sık görülen klinik tablo olmasına rağmen tek başına KF ile açıklanamaz, beslenme durumu ve glikoz metabolizması ile de ilişkilidir. Bunun dışında hangi hastada ve ne kadar süre içinde karaciğer hastalığı ve sonuç olarak siroz gelişeceğini tahmin etmek için yeterli bilgiye henüz sahip değiliz. Risk faktörleri tartışmalı olmakla beraber ağır genotip (grup I, II, ve III mutasyonlar), mekonyum ileus öyküsü, erkek cinsiyet, nadir de olsa pankreatik fibrozun neden olduğu koledok tıkanıklığıdır (10). KF ilişkili karaciğer hastalığının tanı kriterleri aşağıdakilerden *en az ikisi* şeklindedir:

- USG ile onaylanmış hepatomegali ve/veya splenomegali;

- >6 ay, başka nedenle açıklanamayan AST, ALT, GGT üst sınırın >1.5-2 kat yüksekliği;

- USG'de parankim ekojenitesinde artış, nodüler görünüm, kabalık veya portal hipertansiyon bulgusu;

- Biyopside fokal biliyer siroz veya multilobüler siroz bulgusu (68-70).

CFALD hastalarının çoğu multilobüler siroz gelişmesine rağmen asemptomatik kalabilmektedir. CFALD genellikle ilk dekadın sonunda klinik olarak belirgin hale gelmektedir. Karaciğer yetmezliğinden ziyade portal hipertansiyon bulguları (örn. varis kanaması) ön planda görülür. Sıklıkla, ilk bulgu fizik muayenede saptanan hepatomegali varlığıdır. Dekompanse siroz bulguları (sarılık, asit, ensefalopati) ile başvuru çok çok nadirdir. Beslenme yetersizliği, TPN, ilaç toksisitesi, sepsis ve geçirilmiş yeni abdominal cerrahi mevcut karaciğer hastalığını kötüleştiren faktörler olarak tanımlanmıştır (10, 71, 72). KF'da sirozun doğal seyri primer biliyer siroz veya primer sklerozan kolanjitteki gibidir. Tedavide ursodeoksikolik asit erken dönemde kullanılabilir, yerleşmiş karaciğer hasarını geri döndürmekte yarıarsızdır. Son dönem karaciğer hastalığı olduğu zaman karaciğer nakli yapılabilir. Nakil hastalarında GİS, safra ve pankreas malignitelerinin sıklığında artış dikkat çekicidir (10).

Safra kesesi tutulumu mikro-safra kesesi, kolelitiazis ve kolanjit olarak görülmektedir. Komplike olmayan safra taşları tedavi gerektirmez, hastaların ursodeoksikolik asit tedavisinden yarar görmedikleri gösterilmiştir (73). Kolanjit, kolesistit gibi komplikasyonlara neden olmaları kolesistektomi ile müdahaleyi gerektirir (10).

### **2.1.6.3 Endokrin sistem**

a. Tip I DM: KF'da ilk kez 1950'lerde tanımlanmış, yaşam süresinin uzaması ile daha sık karşılaştığımız bir durumdur. KF'a bağlı diyabette (KFBD) glisemik kontrol birkaç etken ile belirlenmektedir. Bozulmuş ve gecikmiş insülin salınımı, enfeksiyon veya steroid kullanımına bağlı insülin direnci gibi etkenler bunlardan en önemlileridir. KFBD ortalama 18-21 yaş civarında başlar, kadınlarda (%17.6) erkeklere (%12) göre daha sık ve erken yaşta görülür (74, 75). Tanı oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte kan şekerinin >200 mg/dl olması ile konulur. İlginç olarak literatürde diyabet tanısı konmadan 2-6 yıl önce klinik kötüleşme ile karakterize prediyabetik bir dönem tarif edilmektedir (76,77). Daha önceki çalışmalar KF'da protein katabolizmasının kronik olarak arttığını göstermiştir (78). İnsülinin yağ ve protein metabolizmasındaki anabolik rolü göz önünde bulundurularak, OGTT tanısal olmadan önceki dönemde insülin kullanımını teorik olarak klinik fayda sağlayabilir (10). Tedavi insülin enjeksiyonu ve diyet düzenlenmesi ile

yapılmaktadır.

*b. Büyüme ve ergenlik:* Beslenme yetersizliği, sık enfeksiyon ve inflamasyon (veya steroid kullanımı) büyüme hormonunun (GH) salgılanmasını ve işlevini bozarak çocukluk döneminde büyüme geriliğine neden olmaktadır. İnsülin eksikliği de daha büyük çocuklar ve ergenlerde bu sürece katkıda bulunmaktadır. Büyüme ve akciğer fonksiyonları birbirini karşılıklı olarak etkilemektedir. Aynı etkenler ergenlikte gecikme ve pubertal büyümede azalmaya neden olmaktadır. Beslenme düzenlenmesi, enfeksiyon kontrolü ile bu sorunların önüne geçilmeye çalışılır, fakat yetersiz kaldığı takdirde yan etkileri göz önünde bulundurularak rekombinant GH, seks steroidleri gibi ajanlar kullanılabilir (10).

*c. Kemik hastalığı:* Erişkin KF hastalarının %70’de osteopeni bildirilmiştir (79). KF’da kemik hastalığının oluşmasında yağda çözünen vitamin eksikliği (vitamin D ve K), kronik enfeksiyon ve inflamasyon, KFBD varlığı, steroid kullanımı, yetersiz egzersiz, hipogonadizm ve muhtemelen bozuk KFTR protein işlevi gibi çoklu etkenler rol almaktadır. Çocukluk çağında yapılan bir çalışmada başka sıkıntısı olmayan KF hastaları ile sağlıklı yaşlılarının kemik mineral dansitesi (KMD) 1 ve 2 yıl aralar ile ölçülerek karşılaştırılmış; KF’lu hastalarda KMD kazanımı sağlıklı kontrollerin neredeyse yarısı kadar saptanmıştır (80,81). Başka bir çalışmada ise alevlenme sırasında bakılan kemik rezorpsiyon belirteçlerinde artış saptanmıştır (82). Bu bulgular kemik mineralizasyonunda geriliğin 1) *yeni kemik oluşumu için azalmış sübstrat*; 2) *artmış kemik rezorpsiyonu*; 3) *azalmış mineralizasyon* sonucu oluştuğunu desteklemektedir (10). Osteoporozun kronik etkileri kifoskolyoz, göğüs deformateleri; akut olarak da vertebra ve şiddetli öksürüğe bağlı kaburga kırıkları olabilir. Tedavide vitamin D/kalsiyum, vitamin K desteği, rutin egzersiz, seçili vakalarda bifosfonat, rekombinant GH tedavisi kullanılmaktadır.

**2.1.6.4 Üreme sistemi:** KF’lu erkeklerde en sık görülen üreme sistemi anomalisi %97 oran ile vas deferensin tek veya iki taraflı yokluğudur. Klinik olarak ejakülat miktarında azlık olarak görülür. Bunun dışında sperm üretiminde azalma, anormal ve immatür sperm üretimi gibi bozukluklar da görülebilir. Fertilite arzulandığı zaman yardımcı üreme teknikleri açısından değerlendirilebilirler (10).

KF’lu kadınlarda ABD’de yapılan çalışmada menarş yaşı genel topluma göre 2 yıl daha geç olarak saptanmıştır (83). Menarş genel sağlık durumu ile yakından ilişkili olduğu için bu öngörülebilir bir sonuçtur. Ancak KFTR proteininin hipotalamusta da eksprese

olduğu bilinmektedir; bu da KF'un farklı bir mekanizma ile kadınlarda menarş/menstrual siklus üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir (84). Ayrıca, KF'lu kadınlarda VKİ düşüklüğü anovülasyon ve sekonder amenore ile ilişkilidir. Servikal mukus özellikleri de fertilizasyonu etkilemektedir. Çoğu KF hastası kadın doğal yollarla hamile kalabilir ken, %10 civarında IVF gereksinimi bildirilmiştir (85). Normal gebelik solunumsal ve metabolik olarak bir takım fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Solunum sisteminde gebelik sırasında diyaframın yukarı itilmesi ile total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite, rezidüel volümde azalma, tidal volümde artış ortaya çıkar. İleri düzeyde akciğer fonksiyon kaybı olan KF hastaları için bu nedenle hamilelik tehlike arz etmektedir. Bunun dışında hamilelik sırasında insülin direnci gibi metabolik değişikliklere KF'lu bireyin uyum sağlaması kolay olmayabilir. Prematüre doğum ve C/S riski (genelde anne ile ilgili) artmış olarak bildirilmiştir (85).

Ürolojik olarak, idrar inkontinansı erkeklerde %5, kadınlarda %30-59 oranında bildirilmiştir. Genelde kronik öksürük ve kabızlığa bağlı stres inkontinansı, detrusor instabilitesi, idrar yolu enfeksiyonları ile ilgilidir (10).

### 2.1.7 Tanı ve İzlem

**2.1.7.1 Tanı:** Kistik fibroz tanısını erken ve doğru bir şekilde koymak, aynı zamanda hasta olmayanları doğru tanımak hasta ve aile üzerinde sosyo psikolojik yük ve tedavi yükü açısından büyük önem taşımaktadır. Yenidoğan taramasının başlanması nedeniyle klinikte karşılaşılan asemptomatik hasta sayısının artması güvenilir tanı kriterleri ve testlerinin geliştirilmesini gerektirmektedir. Hiçbir test tek başına tanı koymak için yeterli değildir, her iki CFTR kopyasında mutasyon saptanıp tamamen asemptomatik kalan hastalar olduğu gibi ter testi negatif kistik fibroz hastalığı da tanımlanmıştır. “CFF Konsensus Paneli” bu nedenle klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanan tanı kriterleri (*Resim 6*) sunmuştur (10, 86).

Tarama yapılmayan bölgelerde hastalar genellikle büyüme gelişme geriliği, yağlı ishal, sık akciğer enfeksiyonları, hışıltı gibi bulgular, %10-15 vaka ise mekonyum ileus tablosu ile başvurmaktadır. Yaşa göre değişen başvuru bulgular *Tablo 2*'de gösterilmiştir (10).

Bunun dışında hekimin (1) antenatal testi KF açısından şüpheli olan; (2) yenidoğan tarama testi yüksek riskli saptanan ve (3) kardeş öyküsü nedeniyle tetkik



edilen asemptomatik bebeklerde de bazen tanıyı kesinleştirmesi gerekebilmektedir. Klinik şüphe varlığında kullanılacak testlerden aşağıda bahsedilecektir.

- Ter testi: İlk kez 1959'da tanımlanmış olup KF tanısı için altın standart olarak kalmaktadır (87). Atipik vakalarda ter testi ara değerlerde olabilir, nadir bildirilen birkaç vakada CFTR geninin her iki kopyasında mutasyon mevcut iken ter testi negatif saptanmıştır (88,89). Ter testinin pozitif saptanabileceği başka hastalıklar olmakla beraber klinik bulguların farklılığı ile kolayca ayırt edilebilir durumlardır (Tablo5).

Genel durumu iyi, iyi hidrate olmuş 2 haftadan büyük ve 3 kg'ın üstünde term bebeklerde, 36 GH üstünde ve 3 kg'ın üstünde preterm bebeklerde yapılması uygundur (90). Genel durumu kötü olan, YBÜ'de izlenen, sistemik steroid tedavisi alan hastalarda yanlış pozitiflik sık görülmektedir. En sık ön kol fleksör yüzeyinde, pilokarpin ile lokalize terlemeyi indükleyerek yapılır. Altın standart terdeki Cl iyonunun miktarının mmol/L cinsinden ölçülmesidir. 60 mmol/L üzerindeki değerler pozitif kabul edilirken, 40 mmol/L altındaki değerler negatif kabul edilir. Bazı kaynaklar cut off değerini 30 mmol/L olarak kabul etmenin daha sağlıklı olacağını savunmaktadır. Ara değerler atipik vakalarda sık görüldüğü için dikkatle ele alınmalıdır. 150 mmol/L üzerindeki değerler fizyolojik olmadığı için testin tekrarlanmasını gerektirir.

Terde Na ölçümü güvenilir değil ve yapılmaması gerekirken, kondüktivite yöntemi (terde iyonların seçici olmayan ölçümü) ile yapılan test sonuçlarının terde klor düzeyi ile iyi korelasyon gösterdiği görülmektedir. Bu yöntemle yapılan ter testi için 90 mmol/L'nin üzeri pozitif, <75 mmol/L negatif, >170 mmol/L fizyolojik üst sınır olarak belirlenmiştir (91). Daha kolay yöntem olması ile beraber güvenli kullanımı için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır (10).

- Nazal potansiyel farkı ölçümü: KFTR protein fonksiyonunu değerlendirmek amaçlı kullanılan bu test epitel yüzeyinde Na ve Cl iyonlarının geçişine bağlı oluşan voltajın ölçülmesi ilkesine dayanıyor. Nazal epitel üzerine ve önkolun subkütan dokusuna referans amaçlı yerleştirilmiş elektrotlar iki doku arasındaki potansiyel farkını ölçüyor. KF'da bazal potansiyel farkı daha negatif oluyor. Amilorid, izoprenalin ve klorsuz solüsyon olmak üzere farklı çözeltiler buruna yerleştirilen kateter vasıtası ile verilerek potansiyel farkı ölçülüyor. Testin özellikle tanıda zorlanılan vakalarda kullanımı için



değerli olduğu bildirilmiştir, ancak tekniğin zorluğu ve hasta kooperasyonu gerektirmesi uygulama alanını sınırlamaktadır (10).

- Mutasyon analizi: CFTR geninin her iki kopyasında hastalık yapıcı mutasyon saptanması KF tanısını büyük oranda desteklemesine ve tanı için çok özgül olmasına rağmen, çok duyarlı değildir. Bunun nedenlerinden birisi günümüzde KF'a neden olan 2000'in üzerinde mutasyon saptanmış olmasıdır. Bazı kliniklerde sadece sık görülen mutasyonlar bakıldığı için özellikle Türkiye gibi heterojen toplumlarda daha nadir görülen mutasyonlar atlanabilmektedir. Bu aşamada CFTR geninin ekzon dizileme analizi yapılması gerekmektedir. Bu teknik her zaman birinci basamak olarak ulaşılır olmayabilir. Bir diğer neden ise daha hafif mutasyonun fenotipik penetrasyonunu etkileyen polimorfizmlerin tanımlanmış olmasıdır (örn., R117H mutasyonunda 5T polimorfizmi 9T/7T'ye göre protein fonksiyonunda önemli derecede azalmaya neden olmaktadır) (92). Ayrıca, CFTR geninde mutasyon saptanamamış olması klinik bulguların ve pozitif ter testinin varlığında tanıyı dışlamamaktadır. Bildirilen nadir vakalardan CFTR geninin promoter bölgesinde, bazen de daha uzak ama kontrol edici bir gende mutasyon varlığının KF tablosuna neden olabileceği düşünülmektedir (93). Son olarak da, 2 mutasyon saptanmış olması her zaman hastanın klasik KF hastalığı geliştireceği anlamına gelmemektedir. Bazen ikinci mutasyonun ilki üzerinde düzeltici etkisi olabileceği konusunda veriler vardır (94).

**Tablo 5.** *Ter testi pozitif KF olmayan hastalıklar (10).*

✓ Adrenal yetmezlik veya stres	✓ Hipoparatiroidizm
✓ G6PD eksikliği	✓ Psödohipoaldosteronizm
✓ Nefrojenik diyabet insipid	✓ Ektodermal displazi
✓ Anoreksiya nervoza	✓ Hipotiroidizm
✓ Glikojen depo hastalığı tip I	✓ PFIC
✓ Nefrozis	✓ Fukosidoz
✓ Otonomik disfonksiyon	✓ Malnütrisyon
✓ Egzema	

**2.1.7.2 Tarama:** Antenatal tanıda anne ve baba CFTR gen mutasyonu açısından taranıyor, her ikisinde de mutasyon saptanır ise bebeğin genetik analizinin yapılması

önerilmektedir. Bebek homozigot ise karar aileye bırakılmaktadır. Fakat söz konusu nadir mutasyonlar olunca klinik gidişi tahmin etmek zor olacağı için bu durumda terminasyon kararının etikliği tartışmalıdır ve sık tercih edilmemektedir (10, 95).

Tarama yöntemi olarak kuru kan örneğinde immün reaktif tripsinojen (IRT) düzeyi bakılması yöntemi, 1974 yılında Jeanette Crossley ve ark. tarafından retrospektif çalışma ile KF hastalarında IRT değerinin non-KF bebeklere göre anlamlı derecede yüksek saptandığının ortaya konulması üzerine geliştirilmiştir (96). Tarama ile presemptomatik dönemde hastaların saptanması ve koruyucu bakım ile klinik gidişatin yavaşlatılması amaçlanmaktadır. Ayrıca hastalığın ekonomik yükü üzerinde de etkileri bildirilmiştir. Birleşik Krallık KF veritabanı verilerine göre tarama ile saptanan ve klinik tanı alan iki hasta grubunda nihai genel durum iyi olmakla beraber taranmayan grubun aynı sonuca ulaşması daha yüksek tedavi yükü/ekonomik yük ile ilişkili bulunmuştur (97).

Tarama stratejisi çoğu ülkede ilk haftada IRT bakılması ile başlar. Duyarlı bir yöntem olmasına rağmen (taşıyıcı ve atipik KF vakalarında dahi yüksek) %1-5 oranda yalancı negatiflik bildirilmiştir. Yalancı negatifliğin en önemli nedeni yaşamın ilk haftasında IRT düzeyinin yüksek olmayabileceğidir. Ayrıca, mekonyum ileus ile başvurmuş hastalarda IRT yükselmeyebilir. İlk örnekte IRT yüksek saptanan hastaların çoğu KF değil bu nedenle ikinci test gerekmektedir. 2. test için yönlendirmede farklı protokollerde 95p ile 99,5p gibi farklı eşik değerler kullanılmaktadır. İkinci örnek 2-3 hafta sonra alınmaktadır. KF olmayan hastalarda IRT düzeyi düşerken KF hastalarda yüksek kalmaya devam ediyor, bu şekilde ileri değerlendirme için yönlendirilen hasta sayısı anlamlı derecede azaltılmaktadır.

İkinci basamak olarak değerlendirmede bazı ülkeler DNA analizi kullanmaktadır. Bu değerlendirmede bölgede en sık görülen mutasyonlar taranmaktadır. Bu yöntem özellikle F508del homozigot hastaların daha erken tanı alması ve tek basamakta tarama sonucunun onaylanması açısından avantajlıdır, fakat nadir mutasyonların atlanması ve hala dahi bilinmeyen birçok mutasyonun varlığı nedeniyle negatif saptanması tanıyı dışlamamaktadır. Bazı protokoller ise bunun yerine CFTR ekzon dizilme analizinin kullanılmasını tercih etmiştir. Bu durumda saptanan yeni mutasyonların klinik anlamlılığını değerlendirmek çetrefilli olabilmektedir (10).

Türkiye’de uygulanan tarama programında 2 IRT yüksekliği saptanan hastalar ter

testi merkezlerine yönlendirilmesi, ter testi pozitif ise KF tanısı ile izlenmesi, ara değer saptananların ileri tetkik edilmesi amacı ile KF merkezlerine yönlendirilmesi önerilmektedir. Tarama testi pozitif, ter testi negatif saptanan hastaların ileride KF kliniği geliştirmesi açısından değerlendirilmesi düşünülebilir (98).

### 2.1.7.3. İzlem:

a) Hastaların tanı aldığı andan itibaren en az 2-3 aylık aralıklarla kontrolleri yapılması, bu kontrollerde büyüme ve gelişiminin değerlendirilmesi, gerektiği takdirde beslenmesinin düzenlenmesi, fizyoterapi eğitimi verilmesi gerekmektedir.

b) Akciğer parankiminin değerlendirilmesi için toraks BT etkin biçimde kullanılabilir. Toraks MR yapıyı BT kadar iyi göstermese de izlemde radyasyon yükünü azaltma amaçlı kullanılabilir. Akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için standart spirometre yöntemi erken değişiklikleri saptamada yetersizdir. İlk hasar en küçük hava yollarında başladığı için bu bölgelerin fonksiyonunu gösteren daha duyarlı akciğer klirensi endeksi (*Lung Clearance Index; LCI*) gibi yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Her poliklinik kontrolünde ve akut alevlenme sırasında hastaların AFT ile değerlendirilmesi önerilir. Hastaların aynı aralıklarla solunum yolu (balgam/orofaringeal sürüntü/sinüs aspirat/nazofarenks aspirat) kültürleri ile değerlendirilmesi önerilir. Konvansiyonel antibiyotik tedavisine rağmen iyileşmeyen akciğer alevlenmesi varlığında tüberküloz dışı mikobakteriler açısından değerlendirilmesi gerekirse BAL örneği alınması önerilir. ABPA açısından özellikle büyük çocuklarda senelik serum total IgE düzeyi takibi önerilmektedir. OSAS düşündürülen klinik bulguların varlığında polisomnografi ile değerlendirilme gerekmektedir. Polisomnografinin yapılamadığı durumlarda noktürnal SpO2 izlemi veya aktigrafi (pCO2 monitorizasyonu) kullanılabilir (10, 99).

c) Paranasal sinüs hastalığını değerlendirmede düz grafi yetersiz, BT çekilmesi önerilir. BT ile sıvı ve polipozis arasında ayırım yapılamadığı durumlarda nazal polipler endoskopik yöntemlerle görüntülene ve eksize edilebilir (100).

d) Pankreas fonksiyonu değerlendirilmesi için fekal elastaz düzeyi ekzojen enzim alımından da etkilenmemesi nedeni ile kullanışlıdır. Preterm çocuklarda veya yenidoğanlarda daha dikkatli değerlendirilmelidir. Bunun dışında senelik yağda çözünen vitamin düzeyleri değerlendirilmesi önerilir. Karaciğer hastalığı açısından rutin muayene ve senelik AST, ALT, GGT taraması, bunlarda yükseklik saptanırsa karın ultrasonografisi

ile değerlendirilmesi önerilir (101). Seçili hastaların KC biyopsisi ile değerlendirilmesi gerekebilir.

e) Tip I DM açısından özellikle büyük çocuklarda (>10 yaş) senelik OGTT yapılması önerilir, yapılamadığı durumlarda HbA1c yol gösterici olabilir (102,103). Puberte muayene ile değerlendirilir, hastanın psikososyal durumuna göre farklı yaklaşımlar uygulanabilir. Kemik hastalığı açısından >8 yaş hastalarda senelik DEXA yöntemi ile BMD ölçümü yapılması önerilir (104).

f) Obstrüktif azospermi açısından pubertal erkeklerde semen analizi yapılması, CBAVD açısından USG ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

## 2.2 Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi

### 2.2.1 Kavramlar:

1. Sağlık: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre sağlık sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik halidir (105).

2. Yaşam Kalitesi: DSÖ yaşam kalitesini “Bireyin içinde bulunduğu kültür ve değerler sistemi bağlamında ve kendi hedefleri, beklentileri, standartları ve endişelerine kıyasla hayatta bulunduğu konum algısı” olarak tanımlamaktadır (106).

3. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL): HRQOL kişinin olağan veya beklenen fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik halinin tıbbi durum veya tedaviden etkilenme ölçüsü olarak tanımlanmıştır (107).

4. İyilik hali (Well being): HRQOL ile ilintili bir başka kavram da iyilik hali kavramıdır. İyilik hali ölçekleri bireyin olumlu duyguları ve hayattan memnuniyet gibi yaşamının olumlu yönlerini değerlendirmektedir. Çoğu HRQOL ölçeği hastalığın yaşamı kısıtlayıcı yönlerini ele almakta iken iyilik hali değerlendirmeleri bireyin ilişkilerinin niteliği, olumlu duyguları, toparlanma kabiliyeti, potansiyeline ulaşma gibi hayatı ile ilgili olumlu yönlerini değerlendirmektedir. İyilik hali sağlık, iş, ailesel ve ekonomik olarak çeşitli getiriler ile ilişkilidir (108).

5. Katılım: HRQOL’i yansıtan başka bir kavram ise katılım kavramıdır. Bu kavram bireyin eğitim, çalışma hayatı, sivil ve serbest zamanlarında bulunduğu aktiviteleri

kapsamaktadır. Katılım kavramını devreye girdiğinde HRQOL işlevselliğe indirgenmemiş oluyor. İşlevsellikten bağımsız olarak bireyin eğitim hizmetlerine ulaşma düzeyi, çalışma imkanları, sosyal ortamlarda bulunma şansı yaşam kalitesini önemli ölçüde belirlemektedir (108).

Yaşam beklentisi ve ölüm nedenleri toplumsal sağlığı değerlendirmek için ana belirteçler olarak uzun süre kullanılmıştır. Bu belirteçler sağlık durumunu önemli ölçüde yansıtmakla beraber, yaşamın fiziksel ruhsal ve sosyal yönlerinin niteliği ile ilgili bilgi vermemektedir. Günümüzde uzamış yaşam beklentisi ile bağlantılı olarak sağlığın değerlendirilmesi için farklı belirteçler arama ihtiyacı doğmuştur. 1995'te DSÖ de yaşamın kalitesinin değerlendirilmesi ve iyleştirilmesinin önemini vurgulamıştır (106, 108). HRQOL hastalık veya tedavisinin yaşam kalitesi üzerinde kişisel bazda algılanmasını yansıtmaktadır. Örneğin, aynı klinik durumda olan iki hasta içinde buldukları psiko-sosyal, kültürel, ekonomik duruma göre farklı HRQOL düzeyleri bildirebilirler. HRQOL çeşitli ölçeklerle değerlendirilmekte, böylece veriler standardize edilerek analiz için uygun hale getirilmektedir. HRQOL ölçekleri değerlendirdiği değişene göre bir takım alt gruplara ayrılabilir:

1. Genel sağlık durumu ölçekleri: Sağlıklı ve hasta kişiler tarafından yanıtlanabilir, kişinin genel sağlık durumunu değerlendiren ölçekler bu grupta yer alır. Örn. SF-36 (short Form- 36), Nottingham Health Profile (NHP). Bu ölçekler sağlıklı ve hasta grupları, veya farklı yaş gruplarını karşılaştırmak için kullanılmaktadır.

2. Genel hastalık ölçekleri: Herhangi bir hastalık durumunda uygulanabilir, farklı hastalık grupları arasında veya aynı hastalık grubunda ağırlık derecesine/tedavi seçeneğine göre karşılaştırma imkanı sunar. Örn. SIP (Sickness Impact Profile), FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

3. Hastalığa özel ölçekler: Kişilerin belli hastalık (örn. kanser, diyabet), belli tedavi yöntemi (örn. kemoterapi, nakil) veya belli semptom (örn. bulantı, idrar kaçırma) ile ilgili HRQOL değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadırlar. Diğer tip ölçeklere göre belli hastalıklar açısından daha detaylı inceleme ve tedavi ilişkili değişikliklere daha duyarlı ölçüm imkanı sağlamaktadır. Örn. DQOL (*Diabetes Quality of Life instrument*).

4. Bileşik /kombine ölçekler: Bu ölçekler yukarıdaki 3 kategoriden özellikleri birleştiren çok boyutlu ölçeklerdir. örn. PROMIS (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) (109).

5. Vekaleten bildirilen HRQOL ölçümü - Küçük çocuklar, yaşlılar veya bilişsel hastalığı bulunan bireylerde kullanılan yöntemlerdir. Çoğunlukla çalışılan ölçeklerde kişinin kendi bildirdiği HRQOL ile bakıcının bildirdiği HRQOL korelasyon göstermektedir. Ancak bakıcının kendi karşılaştığı zorlukların bias oluşturabileceği akılda tutulmalıdır (109).

Erişkinlerde yaşam kalitesi çalışmaları iyi tanımlanmış ve 1960lardan itibaren geniş oranda uygulanmaya başlanmıştır, fakat çocuklarda benzer çalışmaların 1980'li yıllara kadar gecikmiş olduğunu görmekteyiz. Çocukluk çağı hastalıklarının epidemiyolojisinde baş veren değişiklikler bu konuyu daha ön plana çıkarmaktadır. Özellikle çocukluk çağı kanserleri, kistik fibroz gibi hastalıklarda yaşam süresi önemli ölçüde uzadıkça ortaya artmış engellilik, öğrenme güçlükleri, psikiyatrik sorunlar gibi durumlar çıkmaktadır. Çocuklarda HRQOL konusunda yapılan ilk çalışmalar daha çok işlevsellik üzerine yoğunlaşmak ile beraber, çocukların engellilik durumlarına uyum becerisini göstermek ve hastalık durumu ile ilgili kendi görüşlerinin önemini vurgulamak suretiyle bu tür değerlendirmelerin hasta takibi, tedavi seçiminde yaygın kullanımına önayak olmuşlardır (110). Çocuk ve erişkin hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde önemli farklar mevcuttur. Öncelikle, hastalıkların isimleri aynı olsa bile çocukluk çağında ve erişkinde hastalık etiyojisi, gelişimsel etkisi, bazen tedavi yöntemleri farklılık gösterebildiği için yaşam kalitesini farklı şekillerde etkileyebilmektedir. Bu nedenle çocuklarda HRQOL değerlendirirken çocuklara özel ölçekler kullanılması daha uygundur. Çocukların yaşam kalitesi ve bunun değerlendirilmesi yaş grubu, buldukları gelişim evresi gibi değişkenlerle yakından ilişkilidir ve birçok kronik hastalık bu gelişim basamaklarında geriliğe neden olmaktadır. Bazı durumlarda ise hastalık nedeniyle motor ve mental gelişim basamakları tamamlanamamaktadır. Gelişimsel dönemler ve özellikleri nedeniyle bir ölçek uygulanmadan önce çocuğun bilişsel ve dil gelişiminin yeterli olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalığın ortaya çıkış yaşı hastalık algısı, buna çocuğun geliştirdiği başa çıkma mekanizmaları, aile üzerinde etkisi birbiriyle yakından ilişkilidir. Örneğin, okul öncesi yaş

grubunda ortaya çıkan kanser gibi kronik hastalıklar ve uygulanan tedavi büyüme ve gelişmede geriliğe neden olmakta, bu dönemde uzun hastane yatışları kurulması gereken bağlanma duygusunun oluşmasına engel olabilmektedir. Ayrıca bu yaş grubunda çocuklar hastalığın ortaya çıkma mekanizması ile ilgili sihirli düşüncelere sahip olabilmektedir; örneğin, hastalığı yaptıkları yanlışlarla ilişkilendirerek tedaviyi ceza olarak algılayabilir, bu da uyumu etkileyebilmektedir. Okul çağı çocuklarda ortaya çıkan kronik hastalık çocuğun okuldan geri kalmasına, öğrenme güçlüklerine, sosyal ilişkilerinin kesintiye uğramasına ve düşük özgüvene neden olabilmektedir. Ergenlik çağında kronik hastalık ve tedavi nedeniyle bireyin ebeveynlerine bağıllık durumu devam etmekte, otonomisini sağlayamaması yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. Ayrıca hastane başvuruları sınavlar veya çalışmaya engel olarak ergenin gelecek ile ilgili plan yapmasını negatif etkileyebilmektedir. Ergenlik döneminde çocuklar hastalıkları ile ilgili daha detaylı bilgiye ulaşmakta, bazı durumlarda bu bilgiler nedeniyle karamsarlığa düşmektedirler (110).

Erişkinlerde ve çocuklarda yaşam kalitesini değerlendirirken sorgulanan işlevsellik ölçütleri de farklılık göstermektedir. Farklı gelişim basamaklarında işlevsellik düzeyi değişeceği için yaşam kalitesinin değerlendirilecek alt başlıkları farklılık göstermek zorundadır. Örneğin erişkinlerde işlevsellik düzeyi sorgulanırken çalışma hayatı ile ilgili, ev işlerini yapabilmek ile ilgili değerlendirme yapılırken, çocuklarda kendi kendine yemek yiyebilmek, özbakım, oyun oynayabilmek gibi daha basit işlevler sorgulanmaktadır.

Kronik hastalık varlığı sosyal işlevselliği de önemli ölçüde etkilemektedir. Hastalık nedeniyle evden çıkamamak daha sabit ilişkilere sahip yaşlı bireyleri çok rahatsız etmese de, genç erişkin, adölesan veya okul çağında çocukların yeni ilişkiler kurma, arkadaş edinme imkanlarını ciddi şekilde kısıtlamakta ve sosyal işlevselliğini etkilemektedir. Beden görünümü çocuk ve ergenlerin yaşam kalitesi algısında büyük önem arz etmektedir. KF gibi büyüme geriliği yapan nedenler, veya kanser tedavisi gibi dış görünüşte kritik değişiklikler yapan hastalıklar çocuğun/ergenin beden algısını ve bunun üzerinden sosyal işlevselliğini etkilemektedir.

Bilişsel işlevsellik çocukluk çağında hastalıklar ve tedavilerin yaşam kalitesi üzerinde etkisini değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken alt başlıklardan biridir. Farklı hastalıklar, (örn. Tip I DM'ta hipoglisemi epizodları), veya uygulanan tedavi (örn. lösemide MSS'ne ışın tedavisi) düşük IQ ve öğrenme güçlüklerine neden olmaktadır;

bu durum çocukların okul başarısında düşüklüğe, bazı hallerde ise zorbalığa maruz kalmaları ile sonuçlanmaktadır.

Ek olarak aile ilişkileri çocukların sağlık davranışlarını, hastalık semptomları veya ağrı ile başa çıkma mekanizmalarını şekillendirmektedir. Bu nedenle yaşam kalitesi değerlendirirken dikkate alınması gereken etkenlerden biridir.

Uygulanan ölçeklerde sorular genellikle kapalı uçlu (evet/hayır), Likert skalası veya görsel analog skalaları şeklinde tasarlanmıştır. Çocuğun okuma ve anlama becerilerinin gelişmişlik düzeyine göre kendi kendine veya araştırmacı tarafından uygulanabilir. Araştırmacı tarafından uygulanan ölçeklerde biasa dikkat edilmelidir. Çoğu erişkin HRQOL ölçeği tahmini olarak 13-14 yaş düzeyinde okur yazarlık düzeyi gerektirmektedir. Farklı çalışmalarda oyun ve hikaye anlatma yöntemleri ile 18 aylıktan itibaren çocukların ağrının varlığını, özelliğini ve lokalizasyonun ifade edebildiği görülmüş, ancak genellikle duygularını ifade etme becerisi 6 yaşından itibaren yeterli düzeyde saptanmıştır (111). Yaşam kalitesi ölçeklerinde sorgulanan süre bulguların hatırlama açısından önemlidir, standardize edilmiş bir süre bulunmamakla beraber adolesan ve çocuklarda bu süre genellikle 1-4 hafta arasında değişmektedir. Bunların dışında, çocuklarda uygulanan anketlerde dikkatlerini toplamak açısından yazılı metinlere görsel bilginin eşlik etmesi, soru sayısı ve içeriğinin kısa tutulması, Likert skalası kullanılan ölçeklerde seçeneklerin azaltılması, ağrı değerlendirmesinde olduğu gibi gülen/ağlayan yüz şeklinde görsel analog skalalar kullanılması, daha küçük çocuklarda soruların oyuncaklar üzerinden anlatılması yardımcı tekniklerdir.

Yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanım alanları: klinik deneylerin sonuçlarını karşılaştırma, müdahalelerin sonuçlarını değerlendirmek, tedavilerin uzun dönem sonucunu değerlendirme, palyatif bakım ve potansiyel olarak kısıtlı kaynakların yönetimini kapsamaktadır (111).

### **2.2.2 KF'da yaşam kalitesi:**

KF ile yaşamının getirdiği psikososyal zorlukların hem hastalar hem de aileleri üzerinde oldukça yıkıcı etkileri olabilir. Tam tersi, zorluklara karşı dirayet göstererek iyi yaşam kalitesine ulaşan hasta örnekleri de az değildir. Yenidoğan taramasının devreye girmesi ile henüz bulgu ortaya çıkmadan, görünürde sağlıklı bebeklerinin KF gibi kronik, yaşam süresini kısaltan bir hastalığa sahip olduğunu öğrenmek aileler için başa çıkılması



gereken ilk adımdır. Bu aşamada iyi donanımlı KF merkezlerinde multidisipliner bakım ekibi tarafından en hızlı şekilde tanının kesinleştirilmesi, aileye hastalık ile ilgili ve günümüzde KF konusunda gelinen son durum ile ilgili bilgi verilmesi, bebeğin bundan sonraki bakımı ile ilgili zaman ayrılarak, detaylı bilgi verilmesi bu dönemi atlatma açısından ve tedavi uyumu açısından önem arz etmektedir. İlerleyen dönemde hastalık progresyonu ve bakım ile ilgili çeşitli etkenler hastalar ve ailelerin yaşam kalitesini farklı ölçülerde etkilemektedir. KF bakımında son gelişmeler ile dünyada, süt çocuklarının ve okul çağındaki çocukların çoğunluğunun normal büyüme gelişme gösterdiği, minimal kronik akciğer hastalığı görüldüğü duruma gelinmiştir. Bu dönemde tedavi/bakım rolünü çoğunlukla ebeveynler üstlenmektedir. Ergenlik döneminde hastalık hakkında daha ileri bilgiye ulaşan, aynı zamanda bağımsızlığını kazanmaya çalışan hastalarda tedavi uyumu ile ilgili zorluklar ortaya çıkmaktadır. Tedavi uyumsuzluğu ve ilerleyen yaş ile ilintili olarak hastalık evresinde ilerleme daha sık hastane başvurusu/yatışı gereksinimi doğurarak, bu dönemde kurulan sosyal ilişkilere zarar verebilmektedir. Klinik durumda gerileme hastalarda akranlarına göre zayıf hissetme, kısa hissetme, ikincil cinsiyet bulgularının ortaya çıkmasında gecikme beden görünümü üzerinden hastaların sosyal işlevselliğini bozmaktadır. Bu dönemde depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik sorunların sık görüldüğü bilinmektedir. Bu gibi durumların erken farkına varılarak fasit daireyi bozmak adına müdahale edilmesi, yaşam kalitesi, tedavi uyumu ve son tahlilde hastalık progresyonu açısından oldukça önemlidir (10).

Uzamış yaşam beklentisi ve artan tedavi seçenekleri ile yaşam kalitesinin sorgulanması KF izleminde giderek önem kazanmaktadır. KF tanılı hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için bir takım jenerik ve hastalığa özel QOL ölçekleri kullanılmıştır. NHP, SIP, SF-36 gibi jenerik ölçekler hastalık tutulumunu tam kapsayıcı sorular içermediği için yetersiz kalabilmektedir. Kronik Solunumsal Hastalık Ölçeği (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*) Birleşmiş Krallıkta erişkin KF hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Çocuk KF hastalarında yaşam kalitesi değerlendirilmesi özellikle zor olabilir. Eiser ve ark.'nın (111) yaptığı derlemede bu popülasyonda jenerik ölçeklerle yapılan 19 çalışma bulunmuş, bu çalışmalarda kullanılan ölçekler *Tablo 5*'te verilmiştir.

Son yıllarda birkaç KF'a özel ölçek geliştirilmiştir. CFQ ölçeği ilk önce Henry ve ark. (119) tarafından Fransa'da geliştirilmiş, 8-13 yaş, 14+ ve ebeveyn formlarından oluşmakta idi. Sonrasında Quittner ve Modi (120) tarafından İngilizceye çevrilmiş,

güvenilirlik çalışması yapılmış ve yeniden düzenlenerek >6 yaş hastalar ve ebeveynler için Yeniden Düzenlenmiş KF Anketi (*Cystic Fibrosis Questionnaire Revised; CFQ-R*) formları oluşturulmuştur.

Ayrıca Birleşmiş krallıkta yayınlanan CFQoL (*Cystic Fibrosis Quality of Life*) ölçeğinin 14 yaş üzeri hastalarda çok iyi güvenilirlik, duyarlılık ve geçerlilik gösterdiği görülmüştür. Almanya'da FLZ-CF, Kanada'da erişkinler için ACFQ, ergenler için TCFQ gibi bazı ölçekler farklı geliştirilme aşamasındadırlar (112).

Bodnar ve ark.'nın (113) Macaristan'da 59 KF hastasında, CFQ-R ölçeği kullanılarak yaptığı çalışmada hastane yatışları, *Pseudomonas* kolonizasyonu ve malnütrisyonun hastaların sağlık ile ilişkili yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır. Aynı çalışmada hastalar ve ebeveynlerinin yanıtları arasında fiziksel işlevsellik alt başlığında güçlü korelasyon gösterilmiştir.

Gancz ve ark.'nın (114) 31 klinik olarak stabil KF hastası le CFQ-R portekizce versiyonu ile yaptığı çalışmada alt başlıklar arasında farklılıklar görülmekle beraber, genellikle iyi yaşam kalitesine sahip oldukları gösterilmiştir.

Groeneveld ve ark.'nın (115) 28 KF hastası çocuk ve ebeveynleri ile yaptığı çalışmada yaşam kalitesi ölçeği olarak CFQ-R ispanyolca versiyonu, klinik skorlama için Shwachman-Kulczycki skoru kullanılmıştır. Kızlar erkeklere göre daha kötü duygusal işlevsellik, daha ağır tedavi yükü ve daha fazla solunum sorunları bildirmişler. Cinsiyet ve yaş, HRQOL'ni ön görmede beslenme durumu veya fiziksel sağlık ilişkili değişkenlere göre daha güçlü belirteç olarak bulunmuştur.

Shoff ve ark.'nın (116) Wisconsin Yenidoğan Tarama Projesi kapsamında izlenen 9-19 yaş arası 95 KF hastasında yaptığı çalışmada HRQOL CFQ ölçeği ile değerlendirilmiş, daha iyi beslenme durumunun daha yüksek HRQOL puanı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yenidoğan taraması ile konulan erken tanı ve beslenme düzenlenmesinin yaşam kalitesini ve beden görünümünü iyileştirdiği sonucuna varılmıştır.

Helms ve ark.'nın (117) KF tanılı ergenlerde (n=42) arkadaşlık kalitesi ve bunu sağlık üzerine etkisini değerlendirdiği çalışmada hastaların KF olmayan akranları ile arkadaşlık kalitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Tablo 5. KF yaşam kalitesi çalışmalarında kullanılmış ölçekler (112).**

Ölçek türü	Erişkin ve ergenler	Çocuklar
Kullanışlı ölçekler Tek skor elde etmekte	<b>QWB (Quality of Well Being) Ölçeği</b> Fiziksel aktivite, mobilite, sosyal aktivite 27 bulgu <b>EuroQoL (EQ-5D)</b> Mobilite, özbakım, günlük aktiviteler, sosyal ilişkiler, ağrı, duygudurum	<b>QWB (Quality of Well Being) Ölçeği</b> Fiziksel aktivite, mobilite, sosyal aktivite 27 bulgu
Jenerik ölçekler skor profili elde etmekte	<b>SF-36 (Short Form 36)</b> Fiziksel işlevsellik, rol kısıtlılıkları(fiziksel ve duygusal), sosyal işlevsellik, ruh sağlığı, enerji/canlilik, ağrı, genel sağlık algısı, sağlık durumunda değişiklik <b>NHP Nottingham Health Profile</b> 1. kısım: fiziksel beceri, enerji, ağrı, duygu, uyku, sosyal tecrit 2. kısım: iş, ev (ilişkiler), sosyal hayat, ev hayatı, cinsel hayat, hobiler, tatil <b>SIP (Sickness Impact Profile)</b> Mobilite, kişisel bakım ve hareketler, iletişim, dikkat, duygu, sosyal ilişkiler, uyku ve dinlenme, beslenme, iş, ev idare etme, tatil ve boş zamanlar	<b>CHQ (Child Health Questionnaire), çocuk (&gt;11 yaş) ve ebeveyn formları</b> Fiziksel işlevsellik, role/sosyal işlevsellik (fiziksel ve duygusal), ağrı, rahatsızlık, genel davranış, ruh sağlığı, özgüven, genel sağlık algıları, ebeveyn etkisi (sosyal ve süresel), aile aktiviteleri, aile birlikteliği, sağlık durumunda değişiklik <b>PedsQL (Pediatric Quality of Life Questionnaire)</b> Fiziksel işlevsellik, psikolojik işlevsellik, sosyal işlevsellik, okul işlevleri, iyilik hali
Global değerlendirme ölçekleri	<b>Global Rate of Change Questionnaire</b> Hasta ve hekimin tıbbi durumun ilerleme gerileme açısından değerlendirilmesi	<b>Global Rate of Change Questionnaire</b> Hasta ve hekimin tıbbi durumun ilerleme gerileme açısından değerlendirilmesi
Standartlaştırılmamış ölçekler	<b>SeiQOL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life)</b> Hasta hayatında en önemli gördüğü 5 alan seçerek bu alanlarda memnuniyet düzeyini değerlendiriyor	
Solunum sistemine özel ölçekler	<b>CQRD (Chronic Respiratory Disease Questionnaire)</b> Nefes darlığı, yorgunluk, duygusal tepkiler, hastalık üzerinde hakimiyet <b>SGRD (St. Georges Respiratory Questionnaire)</b> Bulgular(Öksürük, balgam, hışıltı, nefes darlığı, Fiziksel (ev işleri, hobiler), Günlük yaşam (sosyal duygular)	
KF ilişkili ölçekler	<b>9-maddeli ölçek (DNAaz çalışmalarında kullanılmış)</b> İyilik hali: duygular, enerji, aktivite, iştah,uyku KF bulguları: öksürük sıklığı ve ağırlığı, balgam, göğüste dolgunluk	<b>9-maddeli ölçek (DNAaz çalışmalarında kullanılmış)</b> İyilik hali: duygular, enerji, aktivite, iştah,uyku KF bulguları: öksürük sıklığı ve ağırlığı, balgam, göğüste dolgunluk
KF özel ölçekler	<b>CFQOL (CF quality of life, &gt;14 yaş)</b> fiziksel, sosyal ve duygusal işlevsellik, tedavi, beden görünümü, kişisel ilişkiler, göğüs bulguları, kariyer, gelecek kaygıları, genel sağlık algısı <b>CFQ ve CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire, ve -Revised, &gt;14 yaş)</b> Fiziksel işlevsellik, duygudurum, enerji, rol kısıtlılıkları, utanç, beden görünümü, sosyal kısıtlılıklar, beslenme bozuklukları, tedavi sınırlamaları Semptom: tırtı, sindirim, solunum, sağlık algısı	<b>CFQ ve CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire; ve -Revised &gt;6 yaş ve ebeveyn)</b> Fiziksel işlevsellik, enerji, duygudurum, sosyal kısıtlılıklar, beslenme bozuklukları, tedavi sınırlamaları, beden görünümü Semptom: solunum, sindirim

Olumlu (örn., destek, yakınlık) ve olumsuz (örn., tartışma, eleştiri) arkadaşlık özelliklerinin tedaviye uyum ile negatif ilişkili olduğu, olumlu arkadaşlık özelliklerinin yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. KF ilişkili sağlığı geliştirmeye yönelik

çalışmalarda arkadaşlık ilişkilerinin tedaviye uyum ve yaşam kalitesi üzerinde etkisinden yararlanabileceği sonucuna varılmıştır (117).

TIDES (*The International Depression Epidemiological Study*) alışmasında Avrupa ve Kuzey Amerika'da 9 lke, 154 KF merkezinden toplanan verilerle 6088 12 yaş üstü hasta ve 4102 ebeveyn değerlendirilmiştir. Araştırma sonucu hem hasta, hem de ebeveynleri arasında depresyon ve anksiyete bulgularının sıklığının topluma göre 2-3 kat artmış olduğu görülmüş, bu iki grubun da yıllık psikolojik semptomlar açısından değerlendirilmesi gerektiği önerisinde bulunmuştur (118).

### **2.2.3 KF'da klinik skoraama lekleri**

Klinik skoraama ölçekleri genel olarak aynı hasta grubundaki bireyleri sayısal anlamda değerlendirmek için geliştirilmiştir. Sınıflandırma hastaların niceliksel olarak hastalık dercelerine göre değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasını mümkün kılmaktadır. KF'da ilk klinik skoraama leği 1958'de Shwachman ve Kulczycki tarafından 5 yıllık 105 hasta izleminden toplanan veriler kullanılarak geliştirilmiştir. Bu ölçeğin geçerliliği şüpheli, güvenilirliği ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Ölçek 1964 yılında değişik yaş gruplarında ve klinik durumlarda kullanım amacı ile Doershuk ve ark.(124) tarafından modifiye edilmiştir. Bu nedenle genel durum/aktivite başlığına hastanın yaşına uygun aktiviteler, fizik muayene bulgularına öksürük durumu, nutrisyonel duruma da büyüme durumu ve gaita özellikleri eklenmiştir (121-124, 129). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları ile kullanıma uygun olduğu gösterilmiştir (125). Daha sonra KF'da kullanılmak üzere geliştirilen diğer lekler *Tablo 6*'da gösterilmiştir.

Bunlar dışında sintigrafi skoru, PFT skorları ve beslenme skorları oluşturulmuştur. Radyolojik olarak çeşitli düz akciğer grafisi skoraama sistemleri (Crispin-Norman, Birmingham, Wisconsin lekleri ve s.) ve akciğer hasarını daha hassas değerlendiren HRCT lekleri oluşturulmuştur (126).

**Tablo 6. KF için geliştirilmiş klinik skorlama ölçekleri (126).**

Ölçek türü	Ölçekler	Amaç	Kısıtlılıklar
<i>Kronik hastalık ağırlık derecesi ölçekleri</i>	<b>Shwachman-Kulczycki</b> skor – SKS (Shwachman ve Kulczycki,1958)	Uzun süreli klinik değerlendirme	- Sübjektif - Kategoriler örtüşebilmekte - PFT içermiyor - Hafif hastalıkta duyarlılığı düşük
	<b>Modifiye SKS</b> (Doershuk ve ark.,1864)	Uzun süreli klinik değerlendirme	- Sübjektif - Kategoriler örtüşebilmekte - PFT içermiyor - Hafif hastalıkta duyarlılığı düşük
	<b>Sadeleştirilmiş KF skorlama ölçeği</b> (Cooperman, 1971)	Uzun süreli klinik değerlendirme için basitleştirilmiş sistem	- Süt çocuklarında kullanımı uygun değil - Sübjektif
	<b>NIH ölçeği</b> (Taussig ve ark., 1973)	Hastanın özgeçmiş, mevcut klinik durumu ve prognozunu değerlendirmek	- Çoğu madde için kesin puanlama kriterleri belirlenmemiş - Belli sürede olay sıklıkları değerlendirilmiyor - Birbiriyle çakışan durumlar farklı sorularda sorulmuş
	<b>Bernese veya Akciğer tutulumu skoru</b> (Kraemer ve ark., 1979)	Klinik bulgular, kan gazı ve solunum fonksiyon testleri arasında korelasyon değerlendirilmesi	- Sübjektif - Zaman alıcı - İnvazif (Kan gazı)
<i>Akut değişiklik veya kısa dönem değerlendirme ölçekleri</i>	<b>Huang</b> (1981)	Tedavi girişimlerinin kısa dönem değerlendirilmesi	- Çocuklarda geçerliliği tam olarak değerlendirilmemiş
	<b>Modifiye Huang</b> (1997/1999)	Erişkinler için prognoz ve uzun süreli progresyon değerlendirmesi	- Çocuklarda geçerliliği değerlendirilmemiş
<i>Akciğer alevlenmelerini değerlendirme ölçekleri</i>	<b>KF klinik ölçeği</b> (Kanga ve ark., 1999)	Küçük çocuklarda akciğer alevlenmelerin vekaleten değerlendirilmesi	- Güvenilirlik çalışması henüz yapılmamış
	<b>Rosenfeld ve ark., 2001</b>	Akciğer alevlenmelerini belirlemek	- Güvenilirlik çalışması henüz yapılmamış
	<b>Rabin ve ark., 2004</b>	Akciğer alevlenmelerini belirlemek	- Güvenilirlik çalışması henüz yapılmamış

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Hasta Seçimi

Ocak - Haziran 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalında izlenmekte olan 54 KF veya KF ilişkili hastalık tanılı hasta ve 46 ebeveyn gönüllü olarak çalışmamıza alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri aktif alevlenme döneminde olmak, son 1 ayda hastane yatışının olması, eşlik eden KF tutulumu dışında kronik hastalığın varlığı, anketin tamamlanmasına engel olacak bilişsel hastalığın varlığı ve 6 yaşın altındaki hastalar olarak belirlendi. Çalışma ileriye dönük (prospektif) olarak yürütüldü.

### 3.2 Kullanılan ölçekler

#### 3.2.1 Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi CFQ-R (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised)

Miami Üniversitesi Psikoloji Bölümünden Dr. Alexandra Quittner (120) tarafından geliştirilmiş olan ölçeğin çocuk formu (6-11 yaş, ve 12-13 yaş formları) ve ebeveyn formlarının Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yüksel ve ark. (127) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin farklı yaş gruplarına uygulanabilen 3 formu ve 1 ebeveyn formu mevcuttur.

a. CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi 6-11 yaşlarındaki çocuklar (Görüşmecinin Uygulayacağı Form): Bu form görüşmeci tarafından hastalara uygulanmıştır. Anket 2 farklı 4 puanlık Likert skalası (ölçeği) ile yanıtlanan 35 sorudan oluşmaktadır. Soruların bir kısmı çok doğru/çoğunlukla doğru/biraz doğru/hiç doğru değil şeklinde, bir kısmı ise her zaman/ sıklıkla/ bazen/ hiç şeklinde seçenekler içermektedir. Sorulara geçmeden önce 2 kart hazırlanarak örnek üzerinden seçenekler anlatıldı.

#### Örnek:

“ Şimdi bu karta bak ve benimle beraber ne yazdığını oku: her zaman/ sıklıkla/ bazen/ hiç.”

“ İşte bir örnek: Eğer sana aya her zaman mı, sıklıkla mı, bazen mi gidersin ya da hiç

gitmez misin diye sorarsam, karttaki hangi yanıtı seçerdin? Peki tatile ne kadar sıklıkta gidersin diye sorsam hangi yanıtı seçerdin?"

Son iki hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt.

	<b>Her zaman</b>	<b>Sıklıkla</b>	<b>Bazen</b>	<b>Hiç</b>
Gün içinde öksürdün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ölçek 6 QOL: *fiziksel işlevsellik* (1-6. sorular), *duygusal işlevsellik* (7-14. sorular), *sosyal işlevsellik* (20-26. sorular), *beden görünümü* (27-28, 30. sorular), *beslenme bozuklukları* (15,16,19. sorular), *tedavi yükü* (17,18,29. sorular) ve 2 semptom: *solunum* (31-34. sorular) ve *sindirim bulguları* (35. soru) alt başlıklarını değerlendirmektedir. **EK-1A**

b. Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi 12 ve 13 yaşlarındaki çocuklar CFQ-R (Hastanın Kendi Kendine Uygulayacağı Form): 6-12 yaş arası çocuk formu ile çoğunlukla aynı soruları içermektedir. Sorular çocuğun tercihine ve bilişsel düzeyine göre kendi kendine veya görüşmeci tarafından uygulandı. Değerlendirdiği alt başlıklar *fiziksel işlevsellik* (1-6. sorular), *duygusal işlevsellik* (7-14. sorular), *sosyal işlevsellik* (20-26. sorular), *beden görünümü* (27-29. sorular), *beslenme bozuklukları* (15,17,19. sorular), *tedavi yükü* (16,18,30. sorular) ve 2 semptom: *solunum* (31-34. sorular) ve *sindirim bulguları* (35. soru) aynı kapsamdadır. **(EK-1B)**

c. Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi Adölesan ve Erişkinler CFQ-R (14 yaş ve üzeri hastalar için): 50 soru içeren, hastanın kendi kendine uygulanabilen formdur. çok/biraz/çok az/hiç; her zaman/ sıklıkla/ bazen/ hiç/ çok doğru/ çoğunlukla doğru/ biraz yanlış/ çok yanlış şeklinde 3 farklı Likert skalası ile değerlendirilen 39 soru, 6 çoktan seçmeli soru içermektedir.

Örnek:

18. Şu anda sağlığının nasıl olduğunu düşünüyorsun?

1. Mükemmel
2. İyi
3. Fena değil
4. Kötü

Lütfen yanıtın için uygun kutuyu seç.

Son iki hafta içindeki sağlığını düşününce, her cümle senin için ne ölçüde doğru veya yanlış belirt.

**Çok doğru**    **Biraz doğru**    **Biraz yanlış**    **Çok yanlış**

19. Fiziksel efordan sonra               

toparlanmakta zorluk çekiyorum

Ölçek 9 QOL - *fiziksel işlevsellik* (1-5,13,19,20. sorular), *rol işlevselliği* (35-38. sorular), *canlılık (vitality)* (6,9-11. sorular), *duygusal işlevsellik* (7,8,12, 31,33. sorular), *sosyal işlevsellik* (22,23,27-30. sorular), *beden görünümü* (24-26. sorular), *beslenme bozuklukları* (14,21,50. sorular), *tedavi yükü* (15-17. sorular), *sağlık algısı* (18,32,34. sorular); ve 3 semptom - *tartı* (39. soru), *solunum* (40-42, 44-46. sorular), *sindirim bulguları* (47-49. sorular) alt başlıklarını içermektedir. **EK-1C**

d. Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi Ebeveynler/Bakıcılar CFQ-R (6-13 yaşlarındaki çocukların ebeveyn veya bakıcılarına): 44 sorudan oluşmaktadır. Çok/ biraz/ çok az/ hiç; her zaman/ sıklıkla/ bazen/ hiç; çok doğru/ çoğunlukla doğru/ biraz yanlış/ çok yanlış şeklinde 4-puanlık Likert skalası ile değerlendirilen 39 soru ve çoktan seçmeli 5 soru içermektedir. Adölesan/erişkin formu ile sosyal dışında aynı alt başlıkları kapsamaktadır: *fiziksel işlevsellik* (1-5,14-16. sorular), *okul işlevselliği* (13, 27-29. sorular), *canlılık (vitality)* (8-12. sorular), *duygusal işlevsellik* (6,7,23, 25, 26. sorular), *beden görünümü* (19-21. sorular), *beslenme bozuklukları* (17,44. sorular), *tedavi yükü* (18,30,31. sorular), *sağlık algısı* (22,24,32. sorular) ve 3 semptom - *tartı* (33. soru), *solunum* (34-36, 38-40. sorular), *sindirim bulguları* (41-43. sorular). **EK-1D**

Bütün anket formları için yanıtlar <https://cfqr-app.netlify.com/#/questionnaire> üzerinden online uygulamaya girilerek her alt başlık için 0-100 arası puan elde edilmiştir; daha yüksek puan daha iyi yaşam kalitesini göstermektedir. Çalışmamızda Yüksel ve ark. (127) tarafından çevrilmiş olan anket formları kullanılmıştır.

Anketin test/tekrar test. güvenilirliği, iç tutarlılığı çalışmalarda bildirilmiştir. Geçerlilik çalışmalarında NHP (Nottingham Health Profile) ölçeği ve klinik belirteçler



(BMI, FEV1, SKS) ile anlamlı korelasyon gösterdiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (119,120,128).

### 3.2.2 Modifiye Shwachman-Kulczycki Skoru (SKS)

1958 yılında Shwachman ve ark. (129) tarafından geliştirilmiş, sonrasında farklı yaş gruplarında kullanım amaçlı Doershuk ve ark. (124) tarafından modifiye edilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış klinik değerlendirme ölçeğidir. Genel aktivite, fizik muayene, beslenme durumu ve radyolojik bulgular (röntgen bulguları) olmak üzere 4 başlıkta klinik değerlendirme yapmaktadır. Her alt başlık 5 ila 25 arasında bir puan verilerek değerlendirilmekte, toplam puan 86-100 (çok iyi), 71-85 (iyi), 56-70 (hafif), 41-55 (orta), <40 (ağır) olarak sınıflandırılmaktadır (121-124). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları ile kullanıma uygun olduğu gösterilmiştir (125). **EK-2**

### 3.3 Uygulama

CFQ-R ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapmış olan Hasan Yüksel'den anket formlarına ulaşıldı. Çalışmaya katılan KF hastalarına araştırmacı tarafından veya kendi kendine ölçekler uygulandı. KF hastalarının ebeveynleri CFQ-R Ebeveyn Formunu çözümledi. Çalışmaya katılanların ihtiyaç olduğunda sorularını cevaplamak için her zaman bir araştırmacı vardı.

Tez yürütücüsü tarafından her hastada modifiye SK puanı değerlendirildi; ayrıca hastalara dair yaş, cinsiyet, tanı yaşı, okul-egitim durumu, hastane yatışı bilgisi, psikiyatrik destek alma durumu, hastalık seyrinde/günümüzde kullanılan ilaç bilgilerini içeren demografik bilgi formu (**EK-3**) dolduruldu. Hastaların rutin izleminde kullanılan KMD Z-skoru gibi laboratuvar veya görüntüleme bilgilerine hasta dosyası üzerinden ulaşıldı.

### 3.4 İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesinde Windows için IBM SPSS Statistics 16.0 paket programı kullanıldı.

Veriler tablo ve grafiklerle sunuldu. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p \leq 0,05$  olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler dahilindeki kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile; normal dağılım gösteren devamlı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), normal dağılıma sahip olmayan devamlı değişkenler ortanca ile ifade edildi.

Ölçeklerin güvenilirlik açısından iç tutarlılık güvenilirliği değerlendirmesinde Cronbach alfa ( $\alpha$ ) kullanıldı. Anketin Türkçe versiyonu yeni geliştirilmiş olduğundan alt başlıklar için  $\alpha > 0.6$  değeri yeterli kabul edildi. Madde-toplam korelasyon için  $R > 0.2$  yeterli kabul edildi.

Ölçeklerin geçerlilik açısından ayırt edici geçerliliğinin değerlendirilmesi için klinik değişkenler kullanıldı. İlk basamakta anket alt başlık puanları ile yaş, modifiye SK puanı, FEV1% değeri ve VKİ persentili ile Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Spearman korelasyon analizi için korelasyon katsayısı  $\rho < 0.39$  zayıf,  $0.4-0.59$  orta,  $0.6-0.79$  güçlü,  $> 0.8$  çok güçlü lineer korelasyon olarak değerlendirildi. İkinci basamakta hastalar SK puanı, VKİ persentili ve FEV1% değerinde göre iki gruba ayrılarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ebeveyn ve çocukların HRQOL alt başlıklarına göre puanları normal dağılım göstermediği için Wilcoxon signed rank testi ile karşılaştırıldı, korelasyon değerlendirilmesi Spearman korelasyon analizi ile yapıldı.

Kategorik parametreler Ki kare testi ile karşılaştırıldı; örneklem boyutunun küçük olduğu durumlarda Fisher's Exact testi kullanıldı.

### **3.5 Maddi Destek ve Onay**

Çalışma başlangıcında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulundan 05 Şubat 2019 tarihli A-09 nolu karar ile onay alındı. İleriye dönük (prospektif) olarak hasta dosyaları ve anketler üzerinden yürütülmüş olan bu çalışmada herhangi bir kurumdan maddi destek alınmadı. Tüm hastalardan ve ebeveynlerinden yazılı aydınlatılmış onam formu alındı. **(EK-4)**

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 54 KF hastasından 21'i CFQ-R Türkçe anketinin 6-11 yaş formunu, 6'sı 12-13 yaş, 27'si 14 yaş üstü ve erişkin formunu doldurdu, bunun dışında 46'sının ebeveyni ebeveyn formunu yanıtladı.

Çalışmamıza katılan hastaların 31'i erkek (%57) 23'ü kadındı (%43); 46 ebeveyninden 42'si (%93) anne, 2'si baba, sadece 1'i büyükanne idi. hastalar ve ankete katılan ebeveynler ile ilgili sosyo demografik bilgiler *Tablo 7* ve *8*'de verilmiştir.

**Tablo 7.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

<i>Değişken</i>	<i>N</i>	<i>Değer</i>
<b>Cinsiyet n(%)</b>	54	
Kadın		23 (%43)
Erkek		31 (%57)
<b>Yaş (yıl)</b>	54	
<i>Ortalama ± standart sapma</i>		13.3 ± 3.96
<i>Ortanca (min-maks)</i>		14 (7-22)
<b>Tanı yaşı (ay)</b>	54	
<i>Ortalama ± standart sapma</i>		28.9 ± 37
<i>Ortanca (min-maks)</i>		9 (1-132)
<b>Okula devam durumu</b>	54	
Okula gidiyor n(%)		40 (%74)
Okula gitmiyor n(%)		14 (%26)
1. Evde eğitim		6 (%43)
2. Açık öğretim		1 (%7)
3. Bırakmış		4 (%29)
4. Bitirmiş		3 (%21)
<b>Psikiyatrik destek n(%)</b>	54	
Alıyor		5 (%9)
Almıyor		49 (%91)
<b>Son 12 ayda hastane yatışı n(%)</b>	54	
Var		21 (%39)
Yok		33 (%61)

Hastaların yaş ortalaması  $13.3 \pm 3.96$  yıl, tanı alma yaşı ortalama  $28.9 \pm 37$  ay olarak hesaplandı. Hastaların ortalama Shwachman-Kulczycki skoru(puanı)  $71 \pm 18.7$  saptandı. Hastaların %51'i (n=28) iyi ve çok iyi klinik skorlama (puan) gruplarına

sınıflandırıldı. Hastaların kullandıkları ilaçlar *Tablo 9*'da verilmiştir.

**Tablo 8:** *Ebeveynlerin sosyo-demografik özellikleri*

<b>Değişken</b>	<b>N</b>	<b>Değer</b>
<b>Ebeveyn n(%)</b>	45	
Anne		42 (%93)
Baba		2 (%5)
Diğer		1 (%2)
<b>Ebeveyn medeni hali n(%)</b>	45	
Evli		42 (%93)
Boşanmış		2 (%5)
Yalnız/hiç evlenmemiş		1 (%2)
<b>Ebeveyn eğitim durumu n(%)</b>	45	
Lise diploması yada daha az		36 (%80)
Meslek lisesi		7 (%16)
Üniversite		1 (%2)
Yüksek lisans		1 (%2)
<b>Ebeveyn çalışma durumu n(%)</b>	45	
Çalışmıyor		37 (%82)
Çalışıyor		7 (%15)
İş arıyor		1 (%2)

**Tablo 9.** *Hastaların kullandığı tedaviler*

<b><u>Solunum fizyoterapisi n(%)</u></b>	
<u>Düzenli</u>	33 (%67)
<u>Düzensiz</u>	10 (%20)
<u>Yapmıyor</u>	6 (%13)
<b><u>İnsulin enjeksiyonu n(%)</u></b>	
<u>Yapıyor</u>	3 (%6)
<u>Yapmıyor</u>	51 (%94)
<b><u>KŞ takibi n(%)</u></b>	
<u>Yapıyor</u>	9 (%17)
<u>Yapmıyor</u>	45 (%83)
<b><u>İlaç tedavisi n(%)</u></b>	
<u>Pankreas enzim replasman tedavisi (PERT)</u>	43 (%80)
<u>ADEK vitaminler</u>	49 (%90)
<u>Dornaz alfa</u>	50 (%92)
<u>Ursodeoksikolik asit</u>	10 (%19)
<u>Proton pompa inhibitörleri</u>	15 %28
<u>İnhale kortikosteroid</u>	10 %19
<u>Nazal kortikosteroid</u>	2 (%4)
<u>Sistemik kortikosteroid</u>	1 %2
<u>Montelukast</u>	6 %11

## 4.1 Ölçek özellikleri

### 4.1.1 Güvenilirlik

Ölçeğin güvenilirlik değerlendirilmesi iç tutarlılık güvenilirliği üzerinden yapıldı. *Tablo 10*'da CFQ-R Çocuk (6-11 yaş ve 12-13 yaş formları), Ergen/Erişkin ve Ebeveyn formları için alt başlıklara göre iç tutarlılık güvenilirliği değerlendirilmesi amaçlı Cronbach alfa değeri ve her soru için madde-toplam korelasyonu (item-total correlation) için en düşük ve en yüksek R katsayı değerleri verilmiştir.

**Tablo 10.** *HRQOL alt başlıklarına göre CFQ-R anket formlarının iç tutarlılık güvenilirliğinin değerlendirmesi*

CFQ-R HRQOL alt başlıkları	CFQ-R Çocuk			CFQ-R Ergen			CFQ-R Ebeveyn		
	n	R*(min-maks)	Cronbach alfa	n	R*(min-maks)	Cronbach alfa	n	R*(min-maks)	Cronbach alfa
<u>Fiziksel işlevsellik</u>	6	0.269-0.608	<b>0.746</b>	8	0.470-0.824	<b>0.89</b>	9	0.514-0.829	<b>0.901</b>
<u>Duygusal işlevsellik</u>	8	-0.253-0.675	0.582	5	0.432-0.661	<b>0.774</b>	5	0.064-0.434	0.51
<u>Canlılık</u>	-	-	-	4	0.579-0.724	<b>0.824</b>	5	0.320-0.511	<b>0.687</b>
<u>Okul işlevselliği</u>	-	-	-	-	-	-	4	0.231-0.342	0.478
<u>Beslenme bozuklukları</u>	3	0.740-0.865	<b>0.905</b>	6	0.750-0.819	<b>0.83</b>	2	0.677	<b>0.803</b>
<u>Beden görünümü</u>	3	0.453-0.664	<b>0.738</b>	3	0.351-0.561	<b>0.664</b>	3	0.685-0.751	<b>0.854</b>
<u>Tedavi yükü</u>	3	0.038-0.343	0.262	3	0.537-0.685	<b>0.756</b>	3	0.447-0.541	<b>0.741</b>
<u>Sağlık algısı</u>	-	-	-	3	0.542-0.690	<b>0.808</b>	3	0.444-0.634	<b>0.698</b>
<u>Solunum bulguları</u>	4	-0.160-0.615	0.514	6	0.534-0.696	<b>0.842</b>	6	0.621-0.729	<b>0.867</b>
<u>Sindirim bulguları</u>	1	-	-	3	0.274-0.498	0.597	3	0.230-0.412	0.517
<u>Tartı</u>	-	-	-	1	-	-	1	-	-
<u>Sosyal işlevsellik</u>	7	-0.044-0.359	0.267	6	0.292-0.460	<b>0.629</b>	-	-	-
<u>Rol</u>	-	-	-	4	0.606-0.865	<b>0.801</b>	-	-	-
<b>Total</b>			<b>0.802</b>			<b>0.936</b>			<b>0.944</b>

\*R – madde – toplam korelasyon katsayısı

Cronbach alfa ( $\alpha$ ) değeri yeni geliştirilmiş ölçeklerde  $>0.6$ , genel olarak ie  $>0.7$  güvenilir kabul edilmektedir (130).

Tablodan da görüldüğü üzere ocuk formunda *tedavi yükü*, *sosyal işlevsellik* ve *solunum bulguları* alt başlıkları dışında geçerlilik kabul edilebilir düzeyde idi. Ergen formunda alt başlıklar iyi geçerlilik sergilemekle beraber *sindirim bulguları* alt başlığında görece düşük saptandı. Ebeveyn formu *duygusal işlevsellik*, *okul işlevselliği* ve *sindirim bulguları* alt başlıklarında düşük olmakla beraber çoğu alt başlıkta iyi güvenilirlik düzeyi gösterildi.

#### 4.1.2 Taban ve Tavan etkileri (Floor and Ceiling Effects)

Alt başlıklara göre 5 puan ve altı taban, 95 puan ve üstü tavan olarak değerlendirildi. Yanıtların %15'inden fazlasının 5'in altında veya 95'in üzerinde toplanması taban veya tavan etkisi olarak değerlendirildi (131).

ocuk formunda *beslenme bozukluğu* (%3.7) ve *beden görünümü* (%11.1) alt başlıklarında minimal taban etkisi görüldü. Tavan etkisi %14.8-44 arasında değişmekte olup *sindirim bulguları* (%44), *beslenme bozukluğu* (%37), *beden görünümü* (%18.5) alt başlıklarında belirgindi.

Ergen formunda taban etkisi 3 alt başlıkta (*canlılık*, *tedavi yükü*, *beden görünümü*) %3.7 düzeyinde, *tartı* alt başlığında ise belirgindi (%33.3). Tavan etkisine bakıldığında %3.7-55.6 arasında değişmekte olup, *fiziksel işlevsellik* (%18.5), *beslenme bozukluğu* (%55.6), *beden görünümü* (%22.2), *sağlık algısı* (%37), *tartı* (%33), *sindirim bulguları* (%40.7) ve *rol işlevselliği* (%18.5) alt başlıklarında belirgindi.

Ebeveyn formunda taban etkisi 7 alt başlıkta %2.2-34.8 arasında değişmekte olup *beden görünümü* (%17.4) ve *tartı* (%34.8) alt başlıklarında belirgin yüksekti. Tavan etkisi ise *canlılık* dışında tüm alt başlıklarda görüldü ve %4.3-37 arasında değişmekte idi. *Fiziksel işlevsellik* (%17.4), *beslenme bozukluğu* (%30), *beden görünümü* (%23.9), *tartı* (%32.6) ve *sindirim bulguları* (%37) alt başlıklarında %15 sınırının üzerinde idi.

#### 4.1.3 Geçerlilik

Ölçeğin geçerlilik değerlendirmesinde hastalık şiddetine göre ayırt ediciliği ölçüldü. Hastalık şiddetinin klinik belirteçleri olarak VKİ persentili, FEV1% değeri ve SK puanı kullanıldı. İlk basamakta HRQOL alt başlıkların klinik bulgular ile korelasyonu

değerlendirildi. Klinik parametrelerle genellikle öngörülen yönde anlamlı korelasyonu saptandı (Tablo 11,12). İkinci basamak olarak anketin ayırt ediciliğini değerlendirmek amaçlı SK puanı, FEV1 ve VKİ persentiline göre iki gruba ayrılarak alt başlıklara göre Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. SK puanı >70 (çok iyi ve iyi klinik durum) ve ≤70 (hafif, orta, ağır hastalık), VKİ'ne göre 18 yaş altı hastalar VKİ p <25p (düşük) ve ≥25p (normal), 18 yaş üstü hastalar ise VKİ <18.5 (düşük), ≥18.5 (normal), FEV1% <80 (düşük) ve ≥80 (normal) olarak 2 gruba bölünerek analiz edildi.

**Tablo 11.** CFQ-R Ergen/Erişkin ve Çocuk formunun klinik belirteçler ile korelasyonu

HRQOL alt başlıkları		VKİp	FEV1%	SKS
<u>Fiziksel işlevsellik</u>	Ergen/erişkin	-0.045	<b>0.438*</b>	<b>0.346</b>
	Çocuk	-0.011	<b>0.403</b>	<b>0.522**</b>
<u>Duygusal işlevsellik</u>	Ergen/erişkin	-0.049	0.073	0.167
	Çocuk	-0.206	0.055	-0.016
<u>Canlılık</u>	Ergen/erişkin	-0.124	-0.09	0.062
	Çocuk	-	-	-
<u>Sosyal işlevsellik</u>	Ergen/erişkin	-0.022	0.227	0.28
	Çocuk	0.061	0.090	0.151
<u>Beslenme bozukluğu</u>	Ergen/erişkin	<b>0.359</b>	<b>0.371</b>	<b>0.429*</b>
	Çocuk	0.034	0.034	-0.102
<u>Tedavi yükü</u>	Ergen/erişkin	<b>0.321</b>	<b>0.481*</b>	<b>0.547**</b>
	Çocuk	-0.154	0.199	0.175
<u>Beden görünümü</u>	Ergen/erişkin	<b>0.607**</b>	<b>0.572**</b>	<b>0.645**</b>
	Çocuk	0.178	-0.036	0.123
<u>Sağlık algısı</u>	Ergen/erişkin	0.185	0.242	<b>0.354</b>
	Çocuk	-	-	-
<u>Tartı</u>	Ergen/erişkin	<b>0.798**</b>	<b>0.475*</b>	<b>0.592**</b>
	Çocuk	-	-	-
<u>Solunum bulgusu</u>	Ergen/erişkin	0.116	<b>0.404*</b>	<b>0.449*</b>
	Çocuk	0.222	<b>0.330</b>	<b>0.518**</b>
<u>Sindirim bulgusu</u>	Ergen/erişkin	0.173	0.187	0.239
	Çocuk	0.201	0.024	<b>0.383*</b>
<u>Rol</u>	Ergen/erişkin	0.159	<b>0.361</b>	<b>0.461*</b>
	Çocuk	-	-	-

\*p<0.05 düzeyinde anlamlı

\*p<0.01 düzeyinde anlamlı

Ebeveyn formu için değerlendirmede, VKİ grupları arasında *beden görünümü*, *tartı* alt başlıkları, FEV1% grupları arasında *fiziksel işlevsellik*, *tedavi yükü*, *beden görünümü*, *sağlık algısı*, *solunum bulguları* alt başlıkları, SK puanı grupları arasında *fiziksel işlevsellik* ve *beden görünümü* alt başlıkları puanları anlamlı ( $p<0.05$ ) farklılık göstermekte idi. Çocuk formu için VKİ grupları arasında *sindirim bulguları* alt başlığı puanları anlamlı ( $p<0.05$ ) farklı saptandı. SK puanı ve FEV1% gruplarına göre her hangi alt başlıkta istatistiksel anlamlı fark saptanamadı.

Ergen/erişkin formunda ise VKİ grupları arasında *beden görünümü* ve *tartı*, FEV1% grupları arasında *tedavi yükü*, *beden görünümü* ve *solunum bulguları*, SK puanı grupları arasında *beslenme bozuklukları*, *beden görünümü* ve *tartı* alt başlıkları puanlarında anlamlı fark saptandı.

**Tablo 12.** CFQ-R Ebeveyn Formunun klinik belirteçler ile korelasyonu

HRQOL alt başlıkları	VKİ p	FEV1%	SKS
Fiziksel işlevsellik	0.107	<b>0.473**</b>	<b>0.487**</b>
Duygusal işlevsellik	0.249	0.259	<b>0.402**</b>
Canlılık	0.053	0.266	0.218
Okul işlevselliği	0.018	0.271	<b>0.327*</b>
Beslenme bozukluğu	0.062	0.079	0.121
Tedavi yükü	0.233	<b>0.452**</b>	<b>0.463**</b>
Beden görünümü	<b>0.444**</b>	<b>0.430**</b>	<b>0.518**</b>
Sağlık algısı	0.231	<b>0.328*</b>	<b>0.354*</b>
Tartı	<b>0.473**</b>	0.217	<b>0.404**</b>
Solunum bulguları	0.257	<b>0.364*</b>	<b>0.453**</b>
Sindirim bulguları	-0.199	0.027	0.069

\* $p<0.05$  düzeyinde anlamlı

\* $p<0.01$  düzeyinde anlamlı



## 4.2 Ebeveyn ve Çocuk değerlendirmesi

Ebeveynler ve hastaların anket sonuçlarının değerlendirme sonuçları *Tablo 13*'te verilmiştir. Çocuk formu ve ebeveyn formu için ortak 7 alt başlık, Ergen/erişkin formu ile Ebeveyn anketi için ortak 10 alt başlık karşılaştırıldı. Gruplar arasında farkın varlığı veri normal dağılmadığı için Wilcoxon Rank testi kullanılarak değerlendirildi. *Beslenme bozukluğu, tedavi yükü ve beden görünümü* alt başlıklarında iki grup arasında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) saptandı. Üç alt başlıkta da ebeveyn grubu çocuk grubuna göre daha düşük puan (daha düşük yaşam kalitesi) bildirmiştir. İki grup arasında alt başlıklara göre korelasyon değerlendirildiğinde ise ortak olan bütün alt başlıklarda anlamlı düzeyde korelasyon görüldü. Özellikle *fiziksel işlevsellik, beslenme bozuklukları, beden görünümü, tartı, sindirim ve solunum bulguları* gibi daha somut alt başlıklarda  $p<0.01$  düzeyinde güçlü korelasyon saptandı.

Cinsiyete göre ayrıştırılıp değerlendirmeye alındığında, kadın hastalar ( $n=23$ ) ve ebeveynlerinin ( $n=19$ ) yanıtları arasında *sağlık algısı* alt başlığında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ), *tedavi yükü* ve ergen hastalarda *tartı* alt başlıklarında korelasyon saptanmadı. Erkek hastalar ( $n=31$ ) ve ebeveynleri ( $n=27$ ) arasında *beslenme bozukluğu, tedavi yükü ve beden algısı* alt başlıklarında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ), tüm alt başlıklarda çocuklar ebeveynlere göre daha yüksek puan bildirmiştir. Spearman korelasyon analizinde *sosyal işlevsellik ve sağlık algısı* dışındaki alt başlıklar korele saptandı.

Yaşa göre 14 yaş üstü ve altı olarak ayrılıp analiz edildi. 14 yaş üstü grup ve ebeveynleri arasında tüm HRQOL alt başlıkları arasında Wilcoxon signed rank test ile anlamlı fark saptanmadı. İki grubun cevapları arasında korelasyon değerlendirildiğinde ise *duygusal işlevsellik* (Spearman  $\rho=0.388$   $p=>0.05$ ) ve *sindirim bulguları* ( $\rho=0.273$ ,  $p>0.05$ ) dışında tüm alt başlıklarda anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

14 yaş altı hastalarda ise ebeveynleri ile *beslenme bozukluğu, tedavi yükü ve beden görünümü* alt başlıklarında anlamlı fark saptandı (Wilcoxon signed rank test,  $p<0.05$ ). Üç alt başlıkta da ebeveynler daha düşük yaşam kalitesi bildirdi. Korelasyon değerlendirilmesinde ise *duygusal işlevsellik* (Spearman  $\rho=0.224$ ,  $p>0.05$ ) ve *tedavi yükü* ( $\rho=0.316$ ,  $p>0.05$ ) dışında tüm alt başlıklarda anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

## 4.3 Cinsiyete göre HRQOL değerlendirmesi

HRQOL başlıkları cinsiyete göre Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hiçbir alt başlık için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Grupların alt başlıklara göre ortanca puanları *Grafik 1*'de gösterilmiştir. Grafikten de görüldüğü üzere çoğu alt başlıkta kadın ve erkek katılımcılar aynı veya benzer yanıtlar vermiştir. Tartı alt başlığında kadınların bildirdiği ortanca puan anlamlı farklı olmamakla beraber erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir.

**Tablo 13.** Hastalar ve ebeveynler arasında yaşam kalitesi alt başlıklarının karşılaştırılması.

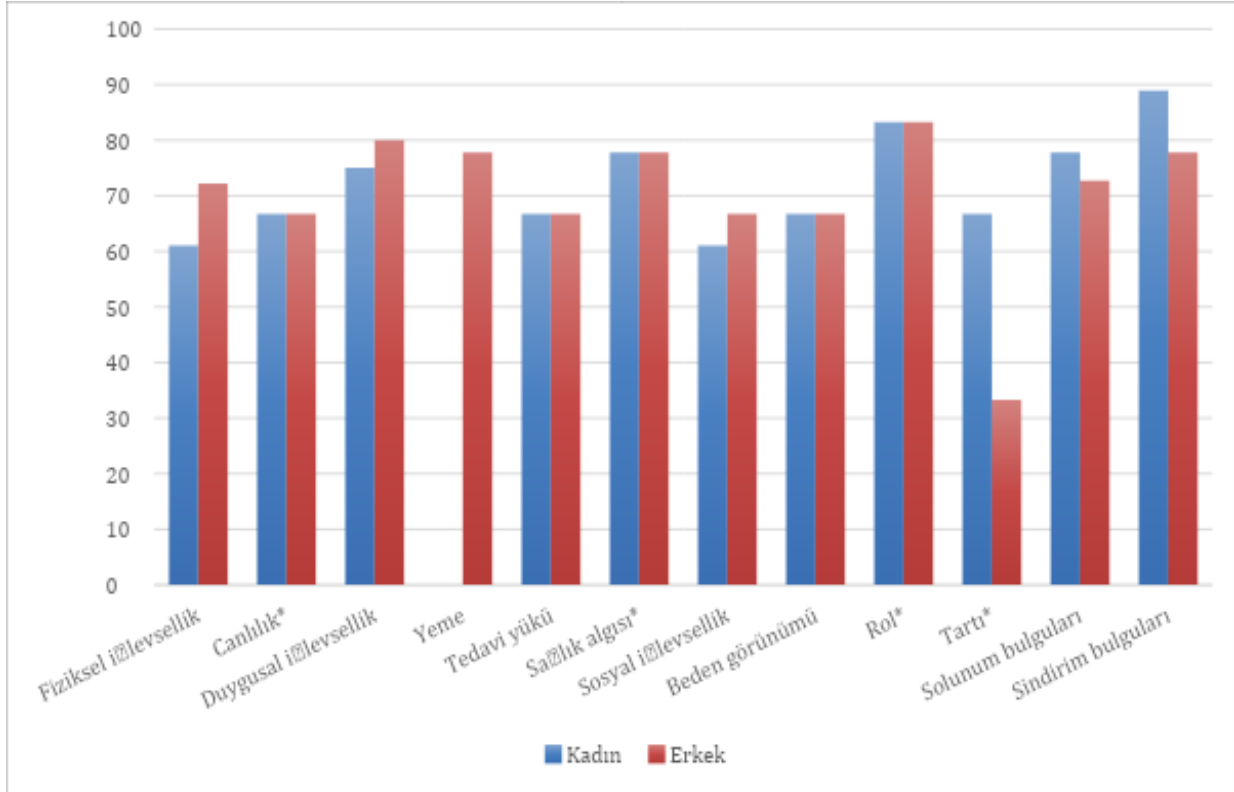
<b>HRQOL alt başlıkları</b>	<b>N</b>	<b>Hastaların median puanı (25-75 p)</b>	<b>Ebeveynlerin median puanı (25-75 p)</b>	<b>Wilcoxon Rank test p değeri</b>	<b>Spearman korelasyon rho değeri (p)</b>
Fiziksel işlevsellik	46	62,5 (48,9-89,6)	56,2 (33,3-83,3)	0,08	<b>0,684</b> (0.000) **
Canlılık	23	66,7 (41,7-83,3)	66,7 (58,3-81,7)	0,758 <sup>a</sup> (Exact 0,768)	<b>0.504</b> (0.014)*
Duygusal işlevsellik	46	79,6 (65,6-86,7)	73,3 (53,3-86,7)	0,207	<b>0.310</b> (0,036)*
Beslenme bozuklukları	46	88,9 (55,6-100)	50 (29,1-100)	<b>0.00*</b>	<b>0.633</b> (0.000) **
Tedavi yükü	46	66,7 (55,6-88,9)	44,4 (30,6-80,6)	<b>0,004*</b>	<b>0.366</b> (0.012) *
Sağlık algısı	23	77,8 (66,7-100)	72,2 (55,6-88,9)	0,123 <sup>a</sup> (Exact 0,128)	<b>0.493</b> (0.017) *
Beden görünümü	46	66,67 (44,4-88,9)	55,6 (19,4-91,7)	<b>0,008*</b>	<b>0.739</b> (0.000)* *
Tartı	23	33,3 (0-100)	33,3 (0-100)	0,682 <sup>a</sup> (Exact 0,730)	<b>0.540</b> (0.008)* *
Solunum bulguları	46	75 (57,6-88,9)	61,1 (48,6-83,3)	0,101	<b>0.650</b> (0.000)* *
Sindirim bulguları	46	88,9 (66,7-100)	88,9 (66,7-100)	0,545	<b>0.425</b> (0.003)* *

\*<0.05 düzeyinde anlamlı

<sup>a</sup> Exact testi örneklem küçüklüğü nedeni ile uygulanmıştır

\*\*<0.01 düzeyinde anlamlı

**Grafik 1.** Cinsiyete göre HRQOL alt başlıklarının karşılaştırılması



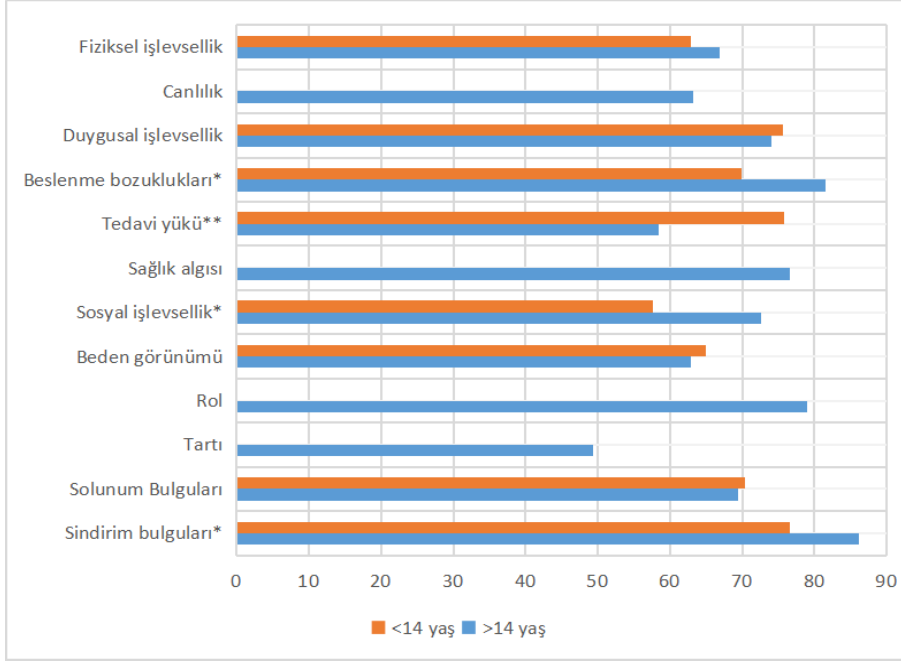
\* CFQ-R Ergen/Erişkin formu (n=23)

#### 4.4 Yaşa göre HRQOL

Hastalar yaşlarına göre 14 yaş altı ve üstü olarak ayrılarak HRQOL alt başlıklarına göre değerlendirildi. Grupların HRQOL alt başlıklarına göre ortalama puanları *Grafik 2*'de gösterilmiştir. *Tedavi yükü* alt başlığında (Ergen/erişkin grup ortanca=77.8, Çocuk grubu ortanca=55.6,  $U=219.500$ ,  $p<0.05$ ) ve *sosyal işlevsellik* (Ergen/erişkin grup ortanca=57, Çocuk grubu ortanca=72.2,  $U=205.500$ ,  $p<0.01$ ) anlamlı fark saptandı.

HRQOL alt başlığı puanları yaşa göre değerlendirildiğinde, *tedavi yükü* ile hasta yaşı negatif korele (Spearman rho = -0.443,  $p<0.01$ ), *sosyal işlevsellik* ile pozitif korelasyon (Spearman rho=0.341,  $p<0.05$ ) saptanmıştır; diğer alt başlıklar yaş ile anlamlı korelasyon gösterilemedi. Hastalık süresinin de aynı alt başlık puanları ile benzer ilişki

içinde olduğu görülmüştür (tedavi yükü için Spearman rho= -0.345, sosyal işlevsellik rho = 0.312; p>0.05).



**Grafik 2.** Yaş grubuna göre (14 yaş altı ve üstü) HRQOL alt başlıkları ortalama puan dağılımı.

\*>14 yaş hastalarda daha yüksek

\*\*<14 yaş hastalarda daha yüksek

#### 4.5 Klinik durum değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların 51'i (%95) klinik olarak KF, 3'ü (%5) KF ilişkili hastalık tanısı ile takip edilmekte idi. Hastaların diğer klinik özellikleri *Tablo 14'*te gösterilmiştir.

##### 4.5.1 Shwachman-Kulczycki skoru:

Klinik skorlama amaçlı kullanılan Shwachman-Kulczycki (SK) ölçeği sonuçları puana göre sınıflandırılmış hastaların 28'i (%51) çok iyi ve iyi klinik durum kategorisinde, geri kalan 26 hastadan 5'i (%9) ağır, 8'i (%14) orta, 13'ü (%24) hafif hastalık grubunda değerlendirildi.

SK puanı ile FEV1% değeri arasında güçlü korelasyon (Spearman rho =0.778, p<0.01) saptanmıştır.

Tanı yaşı ile SK puanı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Spearman rho= - 0.067, p>0.05). Aynı zamanda SK puanı grupları arasında tanı yaşı karşılaştırıldığında da anlamlı fark bulunamadı.

SK puanı ile yaşam kalitesi alt başlıkları veriler normal dağılmadığı için Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. *Fiziksel işlevsellik* ( $\rho=0.426$ ,  $p<0.01$ ), *tedavi yükü* ( $\rho=0.373$ ,  $p<0.01$ ), *beden algısı* ( $\rho=0.407$ ,  $p<0.01$ ), *solunum bulguları* ( $\rho=0.479$ ,  $p<0.01$ ), *sindirim bulguları* ( $\rho=0.291$ ,  $p<0.05$ ), *tartı* ( $\rho=0.592$ ,  $p<0.01$ ), *rol işlevselliği* ( $\rho=0.461$ ,  $p<0.05$ ) alt başlıkları anlamlı düzeyde SK puanı ile korele saptandı; *duygusal işlevsellik*, *beslenme bozuklukları*, *canlılık*, *sosyal işlevsellik* alt başlıklarının ise klinik skor ile korele olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14.** Hastaların klinik özellikleri

<b>Değişken</b>	<b>N</b>	<b>Değer</b>
<b>KF n(%)</b>	54	51 (%95)
<b>KFRD n(%)</b>		3 (%5)
<b>VKİ</b>	54	
<i>Ortalama ± standart sapma</i>		17.8 ± 3.57
<i>Ortanca (min-maks)</i>		17.1 (11.8-27)
<b>VKİ SDS</b>		
<i>Ortalama ± standart sapma</i>		-0.99 ± 1.46
<i>Ortanca (min-maks)</i>		-1.01 (-3,84-3)
<b>Tip I DM n(%)</b>	54	
Var		8 (%15)
Yok		46 (%85)
<b>KMD Z skor</b>	50	
<i>Ortalama ± standart sapma</i>		-1.02± 1.0
<i>Ortanca (min-maks)</i>		-1.05 (-3.5-1)
25-75 p		-1.85 - -0.2
Osteoporoz (-2,5 altı) n(%)		4 (%8)
Osteopeni (-2.5 ila -1) n(%)		21 (%39)
Normal (-1 üstü) n(%)		25 (%50)
<b>Shwachman-Kulczycki skoru</b>	54	
<i>Ortalama ± standart sapma</i>		71 ± 18,7
<i>Ortanca (min-maks)</i>		72.5 (20-100)
<b>Pankreas yetmezliği n(%)</b>	54	
Var		44 (%81)
Yok		10 (%19)

SK puanı 70 üstünde olan, iyi ve çok iyi klinik durumda olan hastalar ile <70 altında olan hastaların HRQOL puanları alt başlıklara göre Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. *Fiziksel işlevsellik*, *beden görünümü*, *tartı*, *solunum* ve *sindirim bulguları* alt başlıklarında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) saptandı.

#### 4.5.2 Solunum fonksiyon testleri (SFT)

49 hastanın SFT sonuçları Tablo 15'te verilmiştir. 15 (%28) hastanın solunum fonksiyon testlerinde obstrüksiyon göstergesi olarak beklenen FEV1 değeri <%80 altında, 34'ünde (%62) normal saptandı, 5 (%10) hasta SFT cihazına uyum gösteremediği için değerlendirilemedi.

FEV1% grubuna göre SK skorları karşılaştırıldığında FEV1% normal olan grubun (ortanca 82.5) skoru düşük olan gruba (ortanca 50) göre anlamlı yüksek saptanmıştır (U=21.000, p<0.01). Bu iki grubun tanı yaşı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

**Tablo 15.** Solunum fonksiyon testleri sonuçları

<i>Değişken</i>	<i>N</i>	<i>Ortalama ± standart sapma</i> <i>Ortanca (min-maks)</i> <i>25-75p</i>
FEV1 %	49	<b>103.5± 40.6</b> 108 (23-166) 66-138
FVC %	49	<b>109.3± 35.2</b> 120 (29-164) 82-120
FEV1/FVC	49	<b>75.9± 12.9</b> 79 (43-97) 67-85
MMEF 25-75 %	49	<b>83.1±49.4</b> 82 (7-171) 30-127

FEV1% değerine göre düşük ve normal gruplara ayrılarak HRQOL alt başlık puanları karşılaştırıldığında *fiziksel işlevsellik* (U=128.500, p<0.01), *tedavi yükü* (U=144.000, p<0.05), *beden görünümü* (U=144.500, p<0.05), *rol işlevselliği* (U=46.500, p<0.05) ve *solunum bulguları* (U=129.500, p<0.01) alt başlıklarında anlamlı fark

bulundu. Bütün alt başlıklarda FEV1% normal olan grup daha yüksek yaşam kalitesi puanı bildirmiştir.

FEV1% ile hastaların kendi bildirdikleri HRQOL puanlarının (çocuk ve ergen) korelasyonu değerlendirildiğinde *fiziksel işlevsellik* ( $\rho=0.372$ ,  $p<0.01$ ), *tedavi yükü* ( $\rho=0.411$ ,  $p<0.01$ ), *beden görünümü* ( $\rho=0.334$ ,  $p<0.05$ ), *solunum bulguları* ( $\rho=0.388$ ,  $p<0.01$ ) alt başlıkları ile orta derecede korelasyon saptandı.

#### 4.5.3 Tip I DM

Hastaların 8'inde (%14) tip I DM tanısı mevcuttu. Tip I DM tanılı hastaların yaş ortalaması  $16.5 \pm 2.4$  (12-19) idi. Tip I DM varlığına göre karşılaştırıldığında *fiziksel işlevsellik* ( $U=103.000$ ,  $p<0.05$ ), *tedavi yükü* ( $U=101.000$ ,  $p<0.05$ ) ve *solunum bulguları* ( $U=101.500$ ,  $p<0.05$ ) alt başlıklarında anlamlı fark saptandı.

Tip I DM olmayan grubun SK puanları ( $U=93.000$ ,  $p<0.05$ ) ve FEV1% değerleri ( $U=82.000$ ,  $p<0.05$ ) anlamlı yüksek saptandı. İki grup arasında VKİ, VKİ SDS ve KMD Z skoru açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4.5.4 Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Hastaların VKİ ortalaması  $17.8 \pm 3.57$  olarak hesaplandı. VKİ percentili normal ( $n=21$ ) ve düşük ( $n=33$ ) olarak iki gruba ayrılarak SK puanları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $U=153.000$ ,  $p<0.01$ ; VKİ düşük grubun ortanca=65, VKİ normal olan grubun ortanca=85). VKİ değerleri ve SK puanı arasında anlamlı orta derecede korelasyon (Spearman  $\rho=0.502$ ,  $p<0.01$ ) saptandı.

Ayrıca, VKİ percentil ve SDS değeri ile FEV1% değeri arasında anlamlı korelasyon ( $\rho=0.498$  ve  $\rho=0.444$ ,  $p<0.01$ ) saptandı; VKİ ile benzer korelasyon gösterilemedi. VKİ percentili düşük ve normal olarak ayrılarak analiz edildiğinde VKİ percentili normal olan grubun FEV1%  $>80$  olma ihtimali anlamlı yüksek saptandı (Fisher Exact testi  $p<0.05$ ). VKİ percentil grupları arasında Mann Whitney U testi ile FEV1 değerlerinde anlamlı fark (Ortanca 95 ve 123) saptanmadı.

VKİ normal olan grup ile düşük olan grup arasında son 12 ayda hastane yatışı varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı (Fisher's exact  $p>0.05$ ). Aynı şekilde pankreas yetmezliği olan ve olmayan hastaların VKİ ve VKİ p de anlamlı farklılık göstermemekte idi. VKİ percentil grupları arasında tanı yaşında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

VKİ ile HRQOL alt başlıkları korelasyonu incelendiğinde ise *beslenme bozuklukları* (0.310,  $p<0.05$ ) ve *sindirim bulguları* ( $\rho$  0.301,  $p<0.05$ ) alt başlıkları ile orta düzeyde korelasyon, *tartı* ( $\rho$  0.766,  $p<0.01$ ) alt başlığı ile güçlü düzeyde lineer korelasyon saptandı. Ayrıca, *beden görünümü* ve *tartı* alt başlıklarında hem çocuk, hem de ebeveynlerin bildirdiği yaşam kalitesi puanları ile VKİp arasında orta/güçlü düzeyde korelasyonlar saptandı (Çocuk/Ergen formu  $\rho=0.428$ ,  $\rho=0.798$ , Ebeveyn formu  $\rho=0.444$ ,  $\rho=0.473$ ).

#### 4.5.6 Pankreas yetersizliği

Hastaların 44'ünde (%81) pankreas yetersizliği mevcuttu. Pankreas yetersizliği varlığına göre karşılaştırıldığında hiçbir alt başlıkta anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

#### 4.5.7 Kemik Mineral Dansitesi (KMD)

KMD ile VKİ zayıf korele (Spearman  $\rho$  0.288,  $p<0.05$ ) saptandı. KMD normal ve -2 SDS altında olan grup arasında yaşam kalitesi alt başlık puanları karşılaştırıldığında *tedavi yükü* ( $U=140.000$ ,  $p<0.05$ ), *beden görünümü* ( $U=108.000$ ,  $p<0.01$ ), *tartı* ( $U=25.000$ , Exact  $p<0.05$ ) ve *solumun bulguları* ( $U=125.000$ ,  $p<0.05$ ) alt başlıklarında anlamlı fark saptandı.

#### 4.6 Okul durumu

Hastaların 40'ı (%74) evin dışında okula devam ediyor, 6'sı (%11) evde eğitim almakta, 1'i (%2) açık öğretime devam etmekte, 4'ü (%7) okulu bırakmış, 3'ü (%5.5) liseyi bitirmiş eğitime devam etmemekte idi. Açık öğretim alan ve evde eğitim alan gruplarda sosyal etkileşim fırsatlarının kısıtlı olacağı düşünülerek okula gitmeyen grupta değerlendirildi. Bu sınıflandırmaya göre karşılaştırıldığında okula giden ve gitmeyen gruplar arasında *fiziksel işlevsellik* ( $U=173.000$ ,  $p<0.05$ ), *tedavi yükü* ( $U=179.500$ ,  $p<0.05$ ) ve *beden görünümü* ( $U=178.000$ ,  $p<0.05$ ) kategorilerinde anlamlı fark saptandı. Her üç alt başlıkta okula giden grup daha yüksek yaşam kalitesi puanı bildirmiştir. *Sosyal işlevsellik* alt başlığında anlamlı fark saptanmadı. Okula gitmeyen grubun yaş ortalaması  $15.6 \pm 4$ , okula giden grubun yaş ortalaması ise  $12.4 \pm 3.6$  idi. Okula giden grubun SK puanı (ortanca 80) gitmeyen gruba göre (ortanca 50) anlamlı daha yüksek ( $U=54.500$ ,  $p<0.01$ ) olduğu görüldü.



#### 4.7 Hastane yatışı

Son 12 ayda hastane yatışı varlığına göre karşılaştırıldığında *fiziksel işlevsellik* (U=137.500, p<0.01), *beslenme* (U=213.000, p<0.05), *rol işlevselliği* (U=14.000, Exact test p<0.01), *solunum bulguları* (U=204.000, p<0.05) alt başlıklarında anlamlı fark saptandı. Bütün alt başlıklara göre hastane yatışı olmayanlar daha yüksek yaşam kalitesi puanı bildirmiştir. Hastane yatışı varlığına göre FEV1% karşılaştırıldığında hastane yatışı olmayan grubun FEV1% değeri (ortanca=121) hastane yatışı olan gruba göre (ortanca=54) anlamlı yüksek saptandı (U=25.500, p<0.01). Hastane yatışı olmayan grubun SK puanı (ortanca=82) diğer gruba göre (ortanca=50) anlamlı yüksek (U=20.000, p<0.01) saptandı.



## 5. TARTIŞMA

KF beyaz ırkta en sık görülen ölümcül bir genetik hastalıktır. Hastalığın Türkiye’de tahmin edilen prevalansı 1:2000-1:3500 civarındadır. KF tanı ve tedavisinde kaydedilen ilerlemeler sonucu yaşam beklentisi 40’lı yaşlara kadar uzamıştır. Dünyada KF’un artmış yaşam beklentisi ve iyileşmiş prognozu takip ve tedavide hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin de göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Bu çalışma Yüksel ve ark.’nın (127) ardından Türk KF hastalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendiren ikinci çalışmadır. 14 yaş üzeri hastaların dahil edilmesi açısından ise ilk çalışmadır. KF’un yenidoğan tarama programına dahil olması ile beraber hastalığın tanınırlığında artış ve klinik bulgu vermeden tanı alma imkanı sağlanmıştır. Böylece bu hastaların bakımı ile ilgili merkezlerin kurulması ve sorunlarının tanımlanmasının öncelikle yapılması gerekmektedir. Çalışmamıza 54 KF ve KF ilişkili hastalık tanılı hasta ve 46 ebeveyn dahil edilmiştir. Hastalara ve ebeveynlerine yeniden düzenlenmiş KF anketi uygulanmış, klinik durumları modifiye Shwachman-Kulczycki skoru ile değerlendirilmiştir.

### 5.1 Anket özellikleri

Yüksel ve ark.’nın (127) çalışmasından farklı olarak çalışmamızda CFQ-R Çocuk formunda duygusal, sosyal işlevsellik, solunum bulguları alt başlıklarında kabul edilebilir iç tutarlılık güvenilirlik düzeyi saptanamadı. Tedavi yükü alt başlığında Cronbach alfa değeri bu çalışma ile benzer olarak  $<0.6$  idi. Quittner ve ark. (132) verilerinde de bu form için sosyal işlevsellik alt başlığında iç tutarlılık beklenen düzeyin altında saptanmıştır. Schmidt ve ark.’nın (133) CFQ-R Almanca versiyonu için yaptığı çalışmada sosyal işlevsellik, beden görünümü ve tedavi yükü alt başlıklarında benzer olarak iç tutarlılık güvenilirliği düşük saptanmıştır. Ebeveyn formunda Yüksel ve ark. (127) bulguları ile uyumlu olarak okul işlevselliğinde iç tutarlılık yeterli düzeyde değildi, ek olarak duygusal işlevsellikte de Cronbach alfa düzeyi  $<0.6$  saptandı. Ergen/erişkin formunda ise sindirim bulguları ( $\alpha=0.597$ ) dışında tüm alt başlıklarda kabul edilebilir düzeyde iç tutarlılık saptandı. Quittner ve ark. (132) çalışmasında Ergen/erişkin formu için sosyal işlevsellik ve tedavi yükü alt başlıkları dışında tüm başlıklarda yeterli ( $\alpha >0.6$ ) düzeyde saptanmıştır.

Ayrıca, Yüksel ve ark. (127) çalışmasında CFQ Çocuk ve Ebeveyn formları için hiçbir alt başlıkta belirgin tavan ve taban etkileri bildirmemiştir. Bizim çalışmamızda Çocuk formunda 3 altbaşlıkta tavan etkisi görülmüştür. Ebeveynlerde 2 alt başlıkta taban,

5'inde ise tavan etkisi görüldü. Bulgularımız bu açıdan Quittner ve ark. (132) bulguları ile benzerdir. Ergen formunda Quittner ve ark. (132) verilerinden farklı olarak 2 alt başlıkta taban etkisi saptandı. 5 altbaşlıkta ise benzer olarak çeşitli düzeylerde tavan etkisi saptandı.

CFQ-R Çocuk ve Ebeveyn formlarının Türkçe versiyonlarının geçerlilik çalışması Yüksel ve ark. (127) tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda CFQ-R Ergen formu da dahil olmak üzere her üç formun hastalık şiddetine göre ayırt edici geçerliliği değerlendirildi. Çocuk formunda fiziksel işlevsellik ve solunum bulguları alt başlıkları FEV1% ve SK puanı, sindirim bulguları ise SK puanı ile iyi korelasyon göstermekte idi. Beslenme bozuklukları ile VKİp arasında korelasyon saptanamadı. Ergen/erişkin formunda beden görünümü, beslenme bozukluğu gibi beslenme durumu ile ilişkili alt başlıklar beklediği gibi VKİp ile korele saptandı. Fiziksel işlevsellik, solunum bulguları, rol işlevselliği, beden görünümü ve tedavi yükü gibi hastalık şiddeti ile ilişkili olabilecek bulgular hem FEV1, hem de SK puanı ile, sağlık algısı alt başlığı ise sadece SK puanı ile korele saptandı. Çocuk ve ergen formlarında duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik altbaşlıkları puanları hiçbir klinik belirteç ile korelasyon göstermemekte idi. Ebeveyn formunda da benzer olarak beden görünümü ve tartı altbaşlıkları VKİp ile, fiziksel işlevsellik, solunum bulguları, tedavi yükü, beden görünümü ve sağlık algısı alt başlıkları FEV1% ve SK puanı ile, okul işlevselliği alt başlığı ise sadece SK puanı ile korele saptandı. CFQ-R ölçeklerinin ana sağlık göstericileri ile genellikle iyi uyum gösterdiği görüldü. Çocuk formunda beslenme bozukluğu alt başlığı dışında tüm formlar klinik duruma göre iyi ayırt edici yapı geçerliliğe sahip olduğu sonucuna varıldı. Ergen ve Ebeveyn formları için ise solunumsal ve beslenmenin klinik bulguları ile ölçeklerin uyum içinde olduğu görüldü; bu, maddelerin (item) altta yatan yapıyı (construct) doğru yansıttığının göstergesi olarak kabul edildi. Bulgularımız bu açıdan Quittner ve ark.'nın (132) bulguları ile benzer idi.

## 5.2 Yaşa göre değerlendirme

Yaşa göre iki gruba bölünerek (<14 yaş ve >14 yaş) HRQOL alt başlık puanları karşılaştırıldığında 14 yaş altındaki grup tedavi yükü alt başlığında daha iyi yaşam kalitesi puanı bildirmiştir. Bu sonuç birkaç açıdan yorumlanmalıdır. Küçük çocukların daha büyük ergen yaşta çocuklara göre daha ebeveyn bağımlı olması, tedavi takibinin genelde ebeveyn tarafından yapılması tedavi yükünü daha az hissetmelerine neden olabilir. Aynı zamanda KF yaş ile ilerleyici hastalık olduğu için sistem tutulumunda artış, akciğer alevlenmelerinin sıklığında artış gibi tedavi miktarı/sıklığının artması da ergenlerde daha

düşük yaşam kalitesi puanını açıklayabilir. Ayrıca, 14 yaş altındaki hastalara yüz yüze anket uygulanmış olup hastaların tedaviye uyumsuzlukla suçlanacağını düşünerek ‘Son 2 hafta içinde ne kadar sıklıkta tüm tedavilerini yapabildin?’ şeklinde sorulara tam doğru cevap vermeye bileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bulgumuz Cohen ve ark. (134) Brezilyalı çocuk KF hastalarında yaptığı çalışma ile benzerdir. Cohen ve ark.(134) bulgularını küçük çocukların hastalık ile ilgili bilgilerinin kısıtlı olması, anksiyete ve depresyon sıklığının daha az olması, daha iyimser yaklaşımları olması ile ilişkilendirilmiştir. KF hastalarında depresyon ve anksiyete konusunda yapılan en büyük çalışma olan TIDES (The International Depression Epidemiological Study) çalışmasında artan yaş, kadın cinsiyet, kötü klinik durum (SFT veya VKİ ile karar verilen), son 6 ayda klinik durumda değişiklik (IV tedavi ihtiyacı veya hemoptizi gibi bulgular) risk faktörleri olarak belirlenmiştir (118).

Sosyal işlevsellik alt başlık puanı ise 14 yaş üstündeki çocuklarda diğer gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastalık süresi de sosyal işlevsellik ile orta derecede lineer korelasyon (Spearman rho=0.312, p<0.05) göstermekteydi. Bu bulguyu çocukların zamanla hastalık ile yaşamayı öğrendikleri, hastalıkla okulda ve okul dışı aktivitelerindeki günlük yaşamları ve arkadaşları ile uyum gösterecek şekilde başa çıkabildikleri şeklinde yorumladık. Quittner ve ark. (132) 2011’de yayınlanmış ABD ulusal verilerinde de ergen hasta grubu çocuklara göre daha yüksek sosyal işlevsellik puanı (ortalama 72.4 vs 67.9) bildirmiştir. Bu çalışmada 4679 ergen ve erişkin, 2068 çocuk KF hastasının sağlıklı ilgili yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. HRQOL alt başlık puanları bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında ise sağlık algısı puanı bizim ergen örneklemimizde daha yüksek (ortalama 76.5 vs 57), beslenme bozuklukları, beden görünümü ve tartı alt başlıklarında ise daha düşük saptanmıştır. Beslenme bozuklukları ve beden görünümü alt başlığında çocuk grubumuzun puanları da ABD verilerine göre daha düşük bildirilmiştir. Beslenme yetersizliği ile ilgili bulguların gelişmekte olan ülke olduğumuz ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ayrıca Macaristan çalışmasını yürüten Bodnar ve ark. (113) da tartıştığı gibi ülkemizde de PERT tedavisinin takibi çoğunlukla klinik olarak yapılmakta, objektif testler her zaman yapılamamaktadır. Sağlık algısı alt başlığında bizim hasta grubumuzun daha yüksek puan bildirmesi hastalarımızın yaş ortalamasının daha düşük olması ile açıklanabilir. Genel olarak çalışmamızın örneklem boyutunun küçük olması bu konuda kesin hüküm vermeye engel teşkil etmektedir.

### **5.3 Cinsiyete göre değerlendirme**

Çalışmamızda cinsiyete göre HRQOL puanı karşılaştırmasında hiçbir alt başlıkta iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yalnız 14 yaş üstü kadın katılımcıların *tartı* alt başlığı puanı erkeklere göre daha yüksek olduğu görüldü (ortanca 66 vs 33), fakat örneklem küçük (n=27) olduğu için anlamlı fark saptanamadığı düşünüldü. Havermans ve ark. (135), Modi ve Quittner (123), Truby ve Paxton (145) çalışmalarında benzer sonuç bildirmiştir. Bu bulgunun toplumsal güzellik algıları ile ilgili olduğu, zayıflığın kadınlarda arzulan durum olması ile açıklanması mantıklı görünüyor. Daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi kadınlarda hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Quittner ve ark. (132) çalışmasında ergen ve erişkin kadınların beklendiği üzere klinik durumu yansıtan fiziksel işlevsellik, solunum ve sindirim bulguları gibi alt başlıklarda erkeklere göre daha düşük yaşam kalitesi puanı bildirmelerine rağmen, tartı ve beden görünümü alt başlıklarında erkeklere göre daha yüksek puan bildirmişlerdir. Araştırmacılar özellikle bu yaş grubundaki kadın hastalara beslenme ve tartı alımının öneminin vurgulanması, kötü beslenme durumunun daha kötü akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu bilgisinin paylaşılması gerektiği önerisinde bulunmuşlar.

#### 5.4 Ebeveyn beyanına göre değerlendirme

Çalışmamızda kullandığımız CFQ-R Ebeveyn formu 6-14 yaş çocukların ebeveynleri için düzenlenmiştir. Çoğu çalışma da sadece bu gruptaki hastaların ebeveynlerinde kullanmıştır. Ülkemizde genel geçer sosyo-kültürel değerler doğrultusunda çocuklar genellikle 14 yaşından daha uzun süre ebeveyn himayesinde yaşamakta ve özellikle hasta çocukların ebeveynlerden bağımsızlık kazanma yaşı büyük oranda gecikmektedir. Bu nedenle çalışmamızda CFQ-R anketinin ebeveyn formunu 14 yaş üstü ailesiyle yaşayan hastaların ebeveynlerine de uyguladık. 14 yaş altı için 7, 14 yaş üstü için 10 ebeveyn anketi ile ortak alt başlık bulunmaktadır. Ebeveynlerle çocukların (Ergen ve Çocuk formu toplam) tüm ortak alt başlıklarda puanları arasında istatistiksel anlamlı lineer korelasyon saptanmıştır. Özellikle *fiziksel işlevsellik, beslenme, beden görünümü, ve solunum bulguları* gibi daha somut alt başlıklarda güçlü korelasyon ( $\rho > 0.6$ ) saptanmıştır. Havermans ve ark. (135) 14 yaş altı KF hastasında (n=47) yaptığı çalışmada da yaşam kalitesinin gözle görülebilir alt başlıklarında (solunum ve sindirim bulguları, fiziksel işlevsellik gibi) ebeveyn ve çocuk puanları arasında anlamlı korelasyon saptanmış. *Tedavi yükü* alt başlığında bu çalışmada korelasyon çok düşük saptanmış. Verilerimiz 14 yaş altı hastalar için tekrar analiz edildiğinde ebeveyn ve çocuk puanlarının bu alt başlıkta korele olmadığı ortaya çıkıyor. Yine 14 yaş altı hastalar ile

ebeveynlerinin HRQOL alt başlık puanları karşılaştırıldığında tedavi yükü, beslenme bozuklukları ve beden görünümü alt başlıklarında anlamlı fark saptanmıştır. Her üç alt başlıkta çocuklar ebeveynlerinden daha yüksek yaşam kalitesi puanı bildirmiştir. Özellikle küçük çocukların tedavileri ebeveyn tarafından gözetildiği için çocuk hastaların bu yükün farkına varmaması, veya ebeveynin kendi yükünü yansıtarak daha düşük yaşam kalitesi puanı bildirmesi ihtimaller dahilindedir. Yine bu yaş grubunda yukarıda belirtildiği gibi yüz yüze anket yapıldığı için çocuklar tedaviye uymadıkları düşünülerek yargılanmaktan korktukları için farklı cevap vermiş olabilirler. Bulgular, 14 yaş altı grubun yaşam kalitesi değerlendirilirken hem çocuğun kendi beyanı, hem de ebeveyn beyanının değerlendirilmesi gerektiğini vurgular niteliktedir. Beslenme bozuklukları ve beden görünümü alt başlıklarındaki fark ise Tluczek ve ark. (116) vardığı küçük çocukların ailelerinin beslenme konusunda daha hassas olabileceği kanısını desteklemektedir.

Yine yaş grubuna göre ayrıldığında duygusal işlevsellik alt başlığında da hem 14 yaş üstü hem de 14 yaş altı grup ile ebeveynleri arasında saptanan orta derece korelasyonun kaybolduğu görüldü. Bu bulgu da Havermans ve ark. (135) bulguları ile uyumlu olmakla beraber örneklem küçüldüğü için kesin yargıda bulunmak için daha geniş popülasyon ile değerlendirmeyi gerektirmektedir. Quittner ve ark. (132), Schmidt ve ark. (133), Havermans ve ark.'nın (135) bulguları çocukların ebeveynin algıladığından daha düşük duygusal işlevsellik bildirdiği yönündedir. 2009'da yayınlanmış FDA (*Food and Drug Administration*) kılavuzunda da ebeveyn/bakıcı beyanı ile yaşam kalitesi değerlendirilmesinin sadece gözle görülebilir () değişkenler için kullanılması önerilmektedir (146).

İki grup arasında fark bakıldığında ise ergen grup ile ebeveynleri arasında hiçbir HRQOL alt başlığında anlamlı fark saptanmadı. Tluczek ve ark. (116) yaptığı çalışmada ise ergen yaş grubundaki KF hastaları ile ebeveynleri arasında ortak 10 alt başlıktan 8'i farklılık göstermiştir (çocuklar ebeveynlerinde göre daha yüksek HRQOL puanı bildirmiştir). Cinsiyete göre ayrıldığında bu farkın daha çok ergen erkeklerden kaynaklı olduğu görülmüştür.

## **5.5 Klinik duruma göre değerlendirme**

### **5.5.1 Shwachman-Kulczycki skoruna göre (SK)**

Hastaların klinik durumunu belirlemek için kullanılan modifiye SK puanı fiziksel işlevsellik, tedavi yükü, beden algısı, solunum bulguları, sindirim bulguları, tartı gibi yaşam kalitesinin daha objektif değerlendirilebilir yönleri ile orta derece korelasyon gösteriyordu. Gancz ve ark. (114) Brezilyalı KF hastalarında yaptığı çalışmada sağlık algısı, fiziksel işlevsellik ve rol alt başlıklarında SK puanı ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bulgumuz Bodnar ve ark. (113) bulguları ile de benzer idi.

Ebeveynlerin bildirdiği HRQOL alt başlık puanları ile SK puanı korelasyonu değerlendirildiğinde beden görünümü, tedavi yükü, fiziksel işlevsellik alt başlıklarında çocuk puanlarından daha güçlü korelasyon olduğu, canlılık ve duygusal işlevsellik alt başlıklarında ise ek orta derecede korelasyon olduğu görüldü. Ebeveynlerin cevaplarındaki farkların hastalık bilgisinin çocuklara göre daha ileri olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu bulgu Tluczek ve ark. (116) ebeveyn beyanı ile ölçülen yaşam kalitesi alt başlıklarının klinik durum ile daha yakın ilişkide olacağı hipotezini kısmi olarak desteklemektedir.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalarda da bildirildiği gibi SK puanının akciğer fonksiyonu ile (FEV1%) iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu solunum fonksiyonlarının kolaylıkla değerlendirilemediği durumlarda SK puanının klinik sınıflama için kullanılabileceğini düşündürmektedir (136,137).

### **5.5.2 Solunum fonksiyon testlerine göre**

49 hastanın solunum fonksiyon testlerine ulaşılmıştır. Anket gününe en yakın (en fazla 6 ay içinde) yapılmış olan SFT değerleri kullanılmıştır. Obstrüksiyon göstergesi olarak yaşa ve cinsiyete göre beklenen FEV1 değerinin yüzdesi olan FEV1% değeri analizlerde kullanılmıştır. Çocuklar ve ebeveynlerinin bildirdiği HRQOL alt başlık puanları ile FEV1% değeri arasında korelasyon değerlendirildiğinde solunum bulguları ve tartı alt başlıklarında çocuklar, beden görünümü, sağlık algısı, tedavi yükü, fiziksel işlevsellik alt başlıklarında ise ebeveynlerin puanlarının FEV1% ile daha iyi korelasyon gösterdiği görülmüştür. Özellikle tedavi yükü ve sağlık algısı alt başlıkları daha önce de tartışıldığı gibi ebeveynlerin sahip olduğu daha ileri klinik bilgi ve bunun neden olduğu psiko-sosyal faktörler tarafından etkilenmektedir.

FEV1%  $\geq 80$ , yani normal olan ve  $< 80$ , yani düşük olan hastaları 2 gruba ayırarak karşılaştırıldığında fiziksel işlevsellik, solunum bulguları, beden görünümü ve

ergenlerde rol işlevselliği alt başlıklarında anlamlı fark saptanmıştır. Fiziksel işlevselliği büyük oranda akciğer tutulumunu belirlediğini düşünürsek bu farkı açıklayabiliriz. Aynı zamanda rol alt başlığı kişinin aile hayatı, ikili ilişkiler, iş hayatı, sosyal ilişkiler, toplum ile ilişkili yaşam olaylarına katılım olarak tanımlanmaktadır (138). Kişinin yaşam evresi, fırsatları ve seçimleri bu durumlarda oynaması gereken rolü etkilemektedir. Sağlık durumu, bu örnekte akciğer fonksiyonlarında gerilik, rol işlevselliğini bu mekanizma ile etkileyebilmektedir. Akciğer fonksiyonları düşük olan grubun daha ileri hastalık evresinde olduğu düşünülecek olursa bu grubun sık enfeksiyon geçirme, balgam çıkarma ihtiyacı, eşlik edebilecek göğüs deformitelerinin varlığı beden görünümü alt başlığındaki farkı açıklayabilir, nitekim iki grubun VKİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Groeneveld ve ark.'nın (115) yaptığı çalışmada FEV1% değeri ile HRQOL alt başlıkları arasında ilişki gösterilememiştir, ancak bulgu çalışmanın örnekleminin küçüklüğü (n=27) ve FEV1<40 olan hastaların çalışmaya alınmaması ile açıklanabilir. Çalışmacılar Kanada ve İspanya verilerine göre 18 yaş altındaki KF hastalarının sadece %3'ünün FEV1% değerinin <40 olduğu için genel popülasyonu daha iyi temsil ettiklerini savunmuşlardır (139, 140).

Quittner ve ark. (132) ise hastaları FEV1% düzeyine göre 4 hastalık şiddeti grubuna ayırarak analiz etmiş ve sindirim bulguları hariç tüm alt başlıklarda çocuk, ergen ve ebeveynlerin bildirdiği HRQOL puanları ile FEV1% grubu arasında lineer yükselme eğilimi gözlenmiştir. Benzer olarak çocuk grubunda FEV1% değişkenliği fazla olmadığı için bazı alt başlıklarda sadece uç gruplar (hafif ve ağır) arasında fark gösterilebildiği tartışılmıştır.

### **5.5.3 Beslenme durumuna göre (VKİ)**

VKİ ile SK puanı arasında anlamlı lineer pozitif korelasyon (Spearman rho=0.502, p<0.01) saptandı. FEV1 değeri ile korelasyon anlamlı değildi. Ayrıca, VKİ normal ve düşük olan gruplar arasında son 12 ayda hastane yatışı varlığı açısından anlamlı fark saptanamamıştır.

VKİ grupları arasında sindirim bulguları ve ergen hastalarda tartı alt başlığında anlamlı fark vardı. Ebeveynlerin bildirdiği HRQOL puanlarına bakıldığında ise beden görünümü, beslenme bozuklukları ve tartı alt başlıklarında fark olduğu görülmektedir. Bu



da daha önce tartışıldığı gibi ebeveyn beyanlarının klinik durum ile daha uyumlu olacağı yönündeki hipotezi desteklemektedir.

Pankreas yetmezliği olan ve olmayan grupların VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, bunun PERT tedavisi ile ilgili olduğu aşikardır.

Daha önceki çalışmalarda beslenme durumu/VKİ ile akciğer sağlığının (FEV1, akciğer alevlenmeleri sıklığı) ilişkili olduğu bildirilmiştir (113, 141). Çalışmamızda örneklem küçüklüğünden dolayı benzer ilişki saptanmamıştır.

Sawicki ve ark. (142) yaptığı çalışmada yaşa göre kilo Z skorunda artışın *beslenme bozuklukları, tartı ve beden görünümü* alt başlıklarında artış yönünde değişiklik ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Habib ve ark. (143) erişkin KF hastalarında yapılan 23 yaşam kalitesi çalışmasının meta-analizinde VKİ *beden görünümü ve tartı* alt başlıkları ile korele saptanmıştır. Groeneveld ark. (115) çalışmasında ise VKİ persantili ile yaşam kalitesi alt başlıkları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır, fakat çalışmacılar bunun örneklem küçüklüğünden kaynaklandığını ileri sürmüştür.

#### **5.5.4 Hastane yatışına göre**

Son 12 ayda hastane yatışı olan ve olmayan hastaların HRQOL karşılaştırıldığında *fiziksel işlevsellik, beslenme bozuklukları* ve adolesanlarda *rol* alt başlıklarında anlamlı fark saptanmıştır. Hastane yatışı olan grubun hem FEV1% değeri, hem de SK puanı diğer gruba göre anlamlı düşük olduğu için ileri hastalık düzeyi *fiziksel işlevsellik* ve beslenme durumu arasındaki bu farkı açıklamaktadır. İlerlemiş hastalık düzeyi ve hastane yatışlarının, ergen hastaların günlük yaşantılarının kesintiye uğramasına neden olarak okul derslerinden geri kalma, gelecek ile ilgili plan yapamama gibi sorunları da beraberinde getirerek *rol işlevselliğini* etkilemekte olduğu düşünüldü.

Quittner ve ark. (132) yaptığı ABD ulusal çalışmasının verilerine göre intravenöz tedavi ihtiyacı sıklığı ile çocuk, ergen ve ebeveynlerin bildirdiği *solunum bulguları* ve *fiziksel işlevsellik* puanları arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ebeveyn değerlendirmesinde ek olarak *sağlık algısı*; ergenlerde ise *rol, canlılık ve sağlık algısı* alt başlıkları ile IV tedavi ihtiyacı sıklığı arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

#### **5.6. Okul durumuna göre değerlendirme**

Hastaların %74'ü özgün eğitim almakta idi. Analiz yaparken açık öğretim ve evde eğitim alan hastaları yaşlıları ile sosyal etkileşimleri kısıtlı olacağı için okula gitmeyen grup içinde değerlendirdik. İki grup arasında fiziksel işlevsellik, beden görünümü ve tedavi yükü alt başlıklarında anlamlı fark saptandı. Okula giden grup üç alt başlıkta da daha yüksek yaşam kalitesi bildirmiştir. Okula gitmeyen grubun yaş ortalaması daha yüksek saptandığı için bu bulgu daha çok hastalık progresyonuna bağlı olarak değerlendirildi. Sosyal işlevsellik, duygusal işlevsellik, rol alt başlıklarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Bulgularımızın aksine Borowska ve ark. (144) yaptığı çalışmada okula giden çocuk KF hastalarının fiziksel, sosyal ve duygusal işlevsellik puanlarının evde eğitim alanlara göre daha yüksek saptandığı görülmüştür. Çalışmacı iki gruptaki hastaların klinik durumları arasında farktan bahsetmemiştir. Sosyal ve duygusal işlevsellik arasındaki fark bizim öngörümüze de uygundur ve daha büyük örneklem (n=140) olduğu için tip 2 hata oluşması ihtimali çalışmamıza göre daha düşüktür. Bu nedenle hastalar için evde eğitim kararı kişisel bazda artı ve eksileri iyi hesaplanarak verilmelidir.

### **5.7 Çalışmanın kısıtlılıkları**

İlk olarak, kullanılan anket formlarından CFQ-R Ergen/erişkin formunun Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması daha önce yapılmamıştır. Çalışmamızda bu ve diğer formların iç tutarlılık güvenilirliği ve ayırt edici geçerliliği değerlendirilmiştir. Fakat anket formlarının test tekrar test güvenilirliği değerlendirilememiştir. Formların jenerik yaşam kalitesi formları ile yapı geçerliliği analiz edilmemiştir. Ayrıca, ebeveynlerin %90'dan fazlası 'anne', eğitim durumu 'lise veya daha az', çalışma durumu 'çalışmıyor/ev hanımı' olduğu için bu değişkenlerin yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

Akut alevlenme dönemindeki hastalar çalışmaya dahil edilmediği için anketin bu açıdan ayırt edici geçerliliği çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Örneklem boyutunun küçük olması bulgularımızı genelleştirmek açısından engel teşkil etmektedir. Daha büyük örneklem ile anketin Türkçe versiyonu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılması klinikte daha yaygın kullanılabilmesi için elzemdir.

## 6. SONUÇLAR

- CFQ-R Türkçe formları genel olarak iyi iç tutarlılık güvenilirliğine sahiptir; ayrıca, hastalık şiddetine göre iyi ayırt edici yapı geçerliliği göstermektedir. Ancak daha geniş klinik kullanımı için daha büyük örneklemeler ile çalışmaların tekrarlanması gerekmektedir.
- Yaşam kalitesinin gözle görülebilen yönleri, ör. Solunum bulguları, tartı, fiziksel işlevsellik gibi, ebeveyn beyanı ile güvenilir bir şekilde değerlendirilebilir. Fakat duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik gibi subjektif yönlerinin hasta beyanına göre değerlendirilmesi uygundur.
- Ergenlik çağındaki kadın hastalarda beslenme durumunun akciğer sağlığı açısından öneminin vurgulanması elzemdir.
- Shwachman-Kulczycki skoru ve FEV1% değeri arasında güçlü korelasyon gösterilmiştir, solunum fonksiyon testlerinin kolayca yapılamadığı durumlarda hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için SK puanı kullanılabilir.
- Okula giden ve gitmeyen hastaların duygusal ve sosyal işlevsellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(2):137–145.
2. Andersen DH, Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56(2):344–399 (doi:10.1001/archpedi.1938.01980140114013)
3. Kılınç MO, Ninis VN, Dağlı E ve ark. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75 % of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2002; 113: 250-257.
4. Aydemir Ö, Kiper N, Dünyada ve Ülkemizde Kistik Fibrozis Hastalığı, Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci*. 2007;3(14 Suppl 1):S 1-3
5. Mehta G, Macek M, Mehta A ve ark. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries *J Cyst Fibros* 9 (2010) S5–S21
6. Farrell PM, The prevalence of cystic fibrosis in the European Union, *J Cyst Fibros* 7 (2008) 450–453
7. ECFPSR Annual Data Report year 2016, version 1.2018
8. Doğru D., Çakır E., Eyüboğlu Şişmanlar T. ve ark. Cystic Fibrosis in Turkey: First Data from the National Registry, *Pediatr Pulmonol*, doi: 10.1002/ppul.24561
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2017 Annual Data Report Bethesda, Maryland, ©2018 Cystic Fibrosis Foundation (CFF)
10. Hodson ME, Bush A. *Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis, 4th ed*. CRC Press, © 2016 by Taylor & Francis Group, LLC
11. Cystic Fibrosis: Genetics and pathogenesis. [https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis?search=genetics%20cystic%20fibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis?search=genetics%20cystic%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Erişim tarihi: 13.06.2019
12. Kistik Fibrozisin Genetiği, Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi (2011).
13. The UK Cystic Fibrosis Gene Therapy Consortium website [http://www.cfgenetherapy.org.uk/cysticfibrosis/article/CFTR\\_Protein\\_Structure](http://www.cfgenetherapy.org.uk/cysticfibrosis/article/CFTR_Protein_Structure) Erişim tarihi: 13.06.2019
14. Cystic Fibrosis Mutation Database <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html> Erişim tarihi: 13.06.2019
15. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL ve ark. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008;10(12):851–868. doi:10.1097/GIM.0b013e31818e55a2
16. Zielenski J, Tsui L. Cystic fibrosis: Genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 1995; 29(1): 777–807.

17. Onay T, Topaloglu O, Zielenski J ve ark. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L, and M1028I). *Hum Genet* 1998, 102:224–230.
18. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP ve ark. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening., *Hum Mutat* 2002 Jun; 19(6): 575–606. doi: 10.1002/humu.10041
19. Bozkurt-Güzel Ç, Gerçeker AA, Kistik fibrozun moleküler biyolojisi ve patogenezi, *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2006; 20 (1): 73-78
20. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD ve ark. Genetic Modifiers of Lung Disease in Cystic Fibrosis. *New Engl J Med* 2005, 353(14), 1443–1453. doi:10.1056/nejmoa051469
21. Garred P, Pressler T, Madsen HO ve ark. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 1999;104(4):431–437. *Clin Chest Med* doi: 10.1172/jci6861
22. Bruscia EM, Bonfield, TL. Innate and Adaptive Immunity in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*, 2006, 37(1), 17–29. doi:10.1016/j.ccm.2015.11.010
23. Saint-Criq V, Gray MA, Role of CFTR in epithelial physiology *Cell Mol Life Sci*. 2017 74: 93. (<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2391-y>)
24. Kistik Fibrozisin Patogenezi, Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi (2011).
25. S Rao, J Grigg, New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis, *Arch Dis Child* 2006;91:786–788. doi: 10.1136/adc.2004.069419
26. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M ve ark. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest*. 2002;109(3):317–325. doi:10.1172/JCI13870
27. Schroeder TH, Lee MM, Yacono PW ve ark CFTR is a pattern recognition molecule that extracts Pseudomonas aeruginosa LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99:6907.
28. Cystic Fibrosis: Clinical Manifestations of Pulmonary Disease <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-of-pulmonary-disease?csi=77232a67-b9cc-4974-a7d0-73aca546b217&source=contentShare> Erişim tarihi: 20.06.2019
29. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C ve ark. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms *Thorax* 2006; 61:627.
30. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181S:S4.

31. Mayell SJ, Munck A, Craig JV ve ark. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:71.
32. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Parad RB, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr* 2009; 155:S106.
33. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS ve ark. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *Pediatr.* 2005 Sep; 147(3 Suppl): S37–S41. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.034
34. Cystic Fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis [https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cystic%20fibrosis&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cystic%20fibrosis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3) Erişim tarihi: 20.06.2019
35. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD ve ark. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1567–1575.
36. Kettle AJ, Turner R, Gangell CL ve ark. AREST CF Investigators. Oxidation contributes to low glutathione in the airways of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2014;44:122–129
37. Bilton D, Canny G ve ark, Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials, *J Cyst Fibros Vol 10 Suppl 2* (2011) S79–S81
38. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH ve ark. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(10):637–42.
39. Wang EE, Prober CG, Manson B ve ark. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1984; 311: 1653–8.
40. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA ve ark. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103: 619–26.
41. Wat D, Doull I. Respiratory virus infections in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 172–7.
42. van Ewijk BE, van der Zalm MM, Wolfs TF et al. Prevalence and impact of respiratory viral infections in young children with cystic fibrosis: Prospective cohort study. *Pediatrics* 2008; 122: 1171–6.
43. Amin R, Dupois A, Aaron SD ve ark. The effect of chronic infection with *Aspergillus fumigatus* on lung function and hospitalizations in cystic fibrosis patients. *Chest* 2010; 137: 171–6.

44. Baxter CG, Dunn G, Jones AM ve ark. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 560–6.
45. de Almeida MB, Bussamra MHF, Rodrigues JC. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in paediatric cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 67–72
46. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 37-42,
47. Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis, Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi (2011).
48. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP ve ark. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37:S225–64.
49. Balfour-Lynn IM, Elborn JS, “CF asthma”: what is it and what do we do about it? *Thorax*, 2002, 57:742-748.
50. Morgan WJ, Butler SM ve ark. Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis: Design and Implementation of a Prospective, Multicenter, Observational Study of Patients With Cystic Fibrosis in the U.S. and Canada, *Pediatr Pulmonol* 28:231–241 (1999)
51. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ ve ark. Asthma and cystic fibrosis: A tangled web. *Pediatr Pulmonol*. 2014, 49(3), 205–213. doi:10.1002/ppul.22934
52. Orholm Nielsen A, Qayum S, Bouchelouche PN ve ark. Risk of asthma in heterozygous carriers for cystic fibrosis: A meta-analysis, *J Cyst Fibros*, 563 - 567.
53. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S ve ark. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:1165.
54. Katz ES, Cystic Fibrosis and Sleep, *Clin Chest Med*, 2014, 35(3), 495–504. doi:10.1016/j.ccm.2014.06.005
55. Shapiro ED, Milmoie GJ, Wald ER ve ark. Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1982 Nov;146(5): 589–93.
56. Wise SK, Kingdom TT, McKean L ve ark. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am J Rhinol* 2005 Jan–Feb; 19(1): 47–51
57. Brihaye P, Jorissen M, Clement PA. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 1997; 51(4): 323–37
58. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Hayashi RJ ve ark. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in children: Clinical, histopathologic, and imaging features. *Radiology* 2000 Oct; 217(1): 16–25.
59. Ahmed N, Corey M, Forstner G ve ark. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52:1159

60. De Boeck K, Weren M, Proesmans M ve ark. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005;115(4):e463
61. Cystic Fibrosis: Overview of gastrointestinal disease <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease?search=cystic%20fibrosis&topicRef=99126&source=see-link> Erişim tarihi 23.06.2019
62. Fakhoury K, Durie PR, Levison H ve ark. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 1992; 67:1204.
63. Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I ve ark. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 50(1): 38–42
64. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*, 2011; 10 Suppl 2:S24.
65. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR ve ark. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:85.
66. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE ve ark. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*, 1997; 52: 313–7.
67. Cystic Fibrosis: Hepatobiliary disease <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-hepatobiliary-disease?search=cystic%20fibrosis&topicRef=5858&source=see-link> Erişim tarihi: 23.06.2019
68. Debray D, Kelly D, Houwen R ve ark. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*, 2011; 10 Suppl 2:S29.
69. National Institutes of Health/Cystic Fibrosis Foundation Clinical Research Workshop, 2009. <http://rarediseases.info.nih.gov/files/cystic%20fibrosis%20%28abstract%20book%29%20client%20review.pdf> Erişim tarihi: 25.06.2019
70. van de Peppel IP, Bertolini A, Jonker JW ve ark. Diagnosis, follow-up and treatment of cystic fibrosis-related liver disease. *Curr Opin Pulm Med*, 2017; 23:562.
71. Corbett K, Kelleher S, Rowland M ve ark. Cystic fibrosis-associated liver disease: A population-based study. *J Pediatr*, 2004; 145: 327–32.
72. Colombo C, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis: Primary organ damage or innocent bystander? *J Hepatol*, 2004; 41: 041–4.
73. Colombo C, Bertolini E, Assaisso ML ve ark. Failure of ursodeoxycholic acid to dissolve radiolucent gallstones in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*, 1993; 82: 562–5.



74. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L ve ark. Genetic determination of diabetes-mellitus in patients with cystic-fibrosis. *J Pediatr*, 1995; 127(3): 441–3.
75. Koch C, Cuppens H, Rainisio M ve ark. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): Comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol*, 2001; 31(1): 1–12.
76. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR ve ark. Diabetes-mellitus associated with cystic-fibrosis. *J Pediatr*, 1988; 112(3): 373–7.
77. Lanng S. T. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151(9): 684–7.
78. Moran A, Milla C, Ducret R ve ark. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes* 2001; 50(6): 1336–43.
79. Doring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(1): 1–3.
80. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC ve ark. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61(2): 146–54.
81. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW ve ark. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002; 57(8): 719–23.
82. Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA ve ark. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5): 1674–8.
83. Neinstein LS, Stewart D, Wang CI ve ark. Menstrual dysfunction in cystic fibrosis. *J Adol Health Care* 1983; 4: 153–7.
84. Weyler RT, Altschuler SM, Reedstra WW. Regulation of neurosecretion by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CTFR). *Pediatr Pulmonol* 1998; 17(Suppl): A76.
85. Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K ve ark. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis—Single centre experience 1998-2011. *Br J Obstet Gynecol* 2013; 120: 354–61.
86. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589–95
87. Gibson L, Cooke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545–9
88. Legrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: Practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129: 892–7.

89. Massie J, Robinson P. Cystic fibrosis: The twilight zone. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 222–4.
90. Eng W, Legrys VA, Schechter MS ve ark. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 64–7
91. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J ve ark. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 1–7
92. Lebo RV, Grody WW. Variable penetrance and expressivity of the splice altering 5T sequence in the cystic fibrosis gene. *Genet Test* 2007; 11: 32–44
93. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW ve ark. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002; 347:401–7
94. Roxo-Rosa M, Xu Z, Schmidt A ve ark. Revertant mutants G550E and 4RK rescue cystic fibrosis mutants in the first nucleotide-binding domain of CFTR by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:17891–6
95. Strom CM, Crossley B, Buller-Buerkle A ve ark. Cystic fibrosis testing 8 years on: Lessons learned from carrier screening and sequencing analysis. *Genet Med* 2011; 13(2): 166–7
96. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1(8114): 472–4.
97. Sims EJ, Mugford M, Clark A ve ark. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: A cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369(9568): 1187–95.
98. Ersu R, Çakır E, Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi (2015)
99. Fauroux B, Pepin J-L, Boelle PY ve ark. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2012; 97: 960–6.
100. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *Am J Roentgenol* 1989 Dec; 153(6): 1259–64.
101. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237–67).
102. Moran A, Brunzell C, Cohen RC ve ark. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2697–708.
103. Stutchfield PR, O'Halloran S, Teale JD ve ark. Glycosylated haemoglobin and glucose intolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1987; 62(8): 805–10.

104. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabedian M ve ark. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011; 10(Suppl 2): S16–23.
105. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. 48th ed. Geneva: Basic documents of the World Health Organization; 2014
106. Kuyken W, Group TW. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41:1403–9
107. Cella DF., Measuring quality of life in palliative care. *Semin Oncol* 1995; 22:73
108. Healthy People 2020 Foundation Health Measure Report: Health-Related Quality of Life and Well-Being, Değiştirilme tarihi: Kasım 210
109. Evaluation of health-related quality of life (HRQL) in patients with a serious life-threatening illness [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-health-related-quality-of-life-hrql-in-patients-with-a-serious-life-threatening-illness?search=health%20related%20quality%20of%20life&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-health-related-quality-of-life-hrql-in-patients-with-a-serious-life-threatening-illness?search=health%20related%20quality%20of%20life&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) Erişim tarihi:03.08.2019
110. Yağcı-Küpeli B, Küpeli S, Çocukluk Çağı Kanseri ve Yaşam Kalitesi, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi . *Archives Medical Review Journal* 2015; 24(3):368-389
111. Eiser C, Morse R, Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood, *Health Technol Asses* 2001, 5(4):1-157
112. Abbott J, Gee L. Quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis: Implications for optimizing treatments and clinical trial design. *Paediatric drugs.* 2003, 5. 41-56
113. Bodnar R, Kadar L, Factors influencing quality of life and disease severity in Hungarian children and young adults with cystic fibrosis, *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:50
114. Gancz DW, Cunha MT, Quality of life amongst adolescents and young adults with cystic fibrosis: correlations with clinical outcomes, *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73:e427, doi:10.6061/clinics/2017/e427
115. Groeneveld IF, Sosa ES, Health-related quality of life of Spanish children with cystic Fibrosis, *Qual Life Res* (2012) 21:1837–1845, doi:10.1007/s11136-011-0100-8
116. Shoff SM, Tluczek A, Nutritional status is associated with health-related quality of life in children with cystic fibrosis aged 9–19 years, *J Cyst Fibros* 2013 746–753
117. Helms SW, Dellon EP, Friendship Quality and Health-Related Outcomes Among Adolescents With Cystic Fibrosis, *J Pediatr Psychol* 40(3) pp. 349–358, 2015, doi:10.1093/jpepsy/jsu063

118. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J ve ark. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014; 69:1090–1097
119. Henry B, Aussage P, Grosskopf C ve ark. Development of the cystic fibrosis questionnaire (CFQ) for assessing quality of life in pediatric and adult patients. *Qual Life Res*, 2003, 12, 63–76
120. Modi AC, Quittner AL, Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol*, 28, 535–546 (2003)
121. Khalilzadeh S, Hassanzad M, Baghaie N ve ark. Shwachman Score in Clinical Evaluation of Cystic Fibrosis. *J Compr Ped*. 2013;4(1): 82-5.
122. Stollar F, Adde FV, Cunha MT ve ark. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):979–983 (doi:10.1590/s1807-59322011000600010)
123. Kistik Fibroziste Kontrolün Değerlendirilmesi: Klinik, Radyoloji ve Yaşam Kalitesi, Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi protokolü (2011)
124. Doershuk CF, Matthews LW, Tucker AS ve ark. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964; 65: 677-93
125. Lewiston NMR, Hindi R, Rubinstein S ve ark. Interobserver variance in clinical scoring for cystic fibrosis. *Chest* 1987;91: 878–882
126. Hafen GM, Ranganathan SC, Clinical Scoring Systems in Cystic Fibrosis, *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41:602–617
127. Yüksel H, Yılmaz Ö., Reliability and validity of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised for children and parents in Turkey: cross-sectional study, *Qual Life Res*, 2013 22:409–414. doi:10.1007/s11136-012-0152-4
128. Wenninger K, Aussage P, Wahn U ve ark. German Cystic Fibrosis Questionnaire study group. The revised German Cystic Fibrosis Questionnaire: validation of a disease-specific health-related quality of life instrument. *Qual Life Res*. 2003 Feb;12(1):77-85.
129. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-Term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis: Studies Made Over a Five- to Fourteen-Year Period. *AMA Am J Dis Child*. 1958;96(1):6–15. doi:10.1001/archpedi.1958.02060060008002
130. Ware JE, Brook RH, Davies-Avery AR ve ark. Conceptualization and measurement of health for adults in the health insurance study: Vol. I, model of health and methodology. Santa Monica: Rand Corporation. Pub. no. R-1987/1-HEW (1980)

131. Terweea CB, Bota SDM, de Boer MR, Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires, *J Clin Epidemiol*, 2007 34e42
132. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A ve ark. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample, *Qual Life Res*, 2012, 21:1267–1278, doi:10.1007/s11136-011-0036-z
133. Schmidt A, Wenninger K, Niemann N ve ark. Health-related quality of life in children with cystic fibrosis: validation of the German CFQ-R. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:97, doi:10.1186/1477-7525-7-97
134. Cohen MA. Quality of life assessment in patients with cystic fibrosis by means of the Cystic Fibrosis Questionnaire *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):184-192
135. Havermans T, Vreys M, Proesmans M ve ark. Assessment of agreement between parents and children on health-related quality of life in children with cystic fibrosis, 2006, *Child Care Hlth Dev*, 32, 1, 1–7
136. Assis I, Camargos PA, Reis FJ ve ark. Assessing correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2003, 36:305–9. 23.
137. Freire ID, Abreu ESFA, Araujo MA: Comparison among pulmonary function test results, the Shwachman-Kulczycki score and the Brasfield score in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* 2008, 34:280–7.
138. Canadian cystic fibrosis patient registry report 2009. CPDR Working Group. (2011). Canada: Toronto
139. Garcia Hernandez, G., Antelo, C., Maiz, L. ve ark. Pacientes con fibrosis quística atendidos en las unidades de fibrosis quística de la Comunidad de Madrid; estudio transversal de 387 casos. *Medica Clinica (Barc)*, 2004, 122(18), 698–700
140. Anatchkova MD, Bjorner JB. Health and role functioning: the use of focus groups in the development of an item bank. *Qual Life Res*. 2010;19(1):111–123. doi:10.1007/s11136-009-9570-3
141. Simon MISDS, Paulo GCF, Marostica JC . Body mass index and albumin levels are associated with pulmonary function parameters in pediatric subjects with cystic fibrosis. *Rev Paul Pediatr*. 2019 May 9;37(4):414-418. doi: 10.1590/1984-0462/;2019;37;4;00016
142. Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullan AH ve ark. Longitudinal Assessment of Health-Related Quality of Life in an Observational Cohort of Patients With Cystic Fibrosis, *Pediatr Pulmonol*, 2011. 46:36–44
143. Al-Rahim R. Habib , Manji J., Wilcox PG, A Systematic Review of Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis, *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Mar;12(3):420-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-393OC.

144. Borawska-Kovalczyk U, Sands D, Determinants of health related quality of life in Polish patients with CF - adolescents' and parents' perspectives, *Dev Period Med*, 2015, Jan-Mar;19(1):127-36
145. Truby H, Paxton S, Body Image and Dieting Behavior in Cystic Fibrosis, *Pediatrics* June 2001, 107 (6) e92; doi: <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.e92>
146. Center for Drug Evaluation and Research (2010) Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. December 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>. Erişim tarihi: 30.10.2019.



**CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi  
6-11 yaşlarındaki çocuklar (Görüşmecinin Uygulayacağı Form)**

Bu anket görüşmeci tarafından uygulanmak üzere hazırlanmıştır.  
Lütfen bu anketi küçük çocuklar için kullanın.

Ancak soruları kendi başına okuyabilecek ve yanıtlayabilecek 12 ve 13 yaşındaki çocuklar için kendi kendine uygulayabileceği formu kullanın.

Anketin her bölümü için görüşmeci için talimatlar vardır. Çocuğa okumanız gereken talimatlar “ ” işareti ile gösterilmiştir. İzlemeniz gereken talimatların altı çizilidir ve italik yazılıdır.

**Görüşmeci:** Lütfen aşağıdaki soruları sorun.

- A. Doğum tarihin nedir?  
Tarih ...../...../.....  
Ay Gün Yıl
- B. Cinsiyetin nedir ?  
 Erkek  Kız
- C. **Son iki hafta içinde** tatile gittin mi ya da sağlığın ile ilgili olmayan nedenlerle okuldan uzak kaldın mı?  
 Evet  Hayır
- D. Aşağıdakilerden hangisi ırksal kökenini en iyi tanımlar?  
 Türk  
 Balkanlar  
 Ortadoğu kökenli  
 Orta Asya Kökenli  
 Diğer (Belirtiniz): .....  
 Bu soruya cevap vermemeyi tercih ediyorum.
- E. Şu anda kaçınıcı sınıftasın? (eğer yaz ise, en son bitirdiğin sınıf)  
 Anasınıfı  
 1. sınıf  
 2. sınıf  
 3. sınıf  
 4. sınıf  
 5. sınıf  
 6. sınıf  
 7. sınıf

**Yazar:** Alexandre L. Quittner  
Miami Üniversitesi  
**Klinisyen:** Hasan Yüksel  
Celal Bayar Üniversitesi  
**Çeviri:** Özge Yılmaz  
Celal Bayar Üniversitesi

Okula gitmiyor

**Görüşmeci:** Lütfen aşağıdakilere çocuğa okuyun.

Bu sorular senin gibi kistik fibrozis hastalığı olan çocuklar içindir. Yanıtların bizim bu hastalığın nasıl bir hastalık olduğunu ve hangi tedavinin sana iyi geleceğini anlamamıza yardım edecek. Bu nedenle, bu soruları yanıtlaman gelecekte sana ve senin gibilere yardım edecek.

Lütfen tüm soruları yanıtla. Doğru ve yanlış yanıt yoktur! Eğer nasıl yanıtlayacağını konusunda emin değilsen, senin durumuna en uygun yanıtı seç.

“ Soracağım her soru için, sana göstereceğim kartlardaki yanıtlardan birini seçebilirsin.”

Çocuğa turuncu kartı gösterin.

“ Bu karta bak ve benimle birlikte ne yazdığını oku: **çok doğru, çoğunlukla doğru, biraz doğru, hiç doğru değil.**”

“ **İşte bir örnek:** Eğer sana filler uçabilir mi diye sorsam ve bu çok doğru mu, çoğunlukla doğru mu, bazen doğru mu, hiç doğru değil mi diye sorarsam, karttaki dört yanıtta hangisini seçerdin?”

Çocuğa mavi kartı gösterin.

“ Şimdi bu karta bak ve benimle beraber ne yazdığını oku: **Her zaman/ sıklıkla/ bazen/ hiç.**”

“ **İşte bir başka örnek:** Eğer sana aya her zaman mı, sıklıkla mı, bazen mi gidersin ya da hiç gitmez misin diye sorarsam, karttaki hangi yanıtı seçerdin?”

Çocuğa turuncu kartı gösterin.

“ Şimdi sana günlük hayatınla ilgili bazı sorular soracağım.”

“ Sana okuyacağım cümlelere senin için **çok doğru, çoğunlukla doğru, biraz doğru ya da hiç doğru değil** olarak yanıt ver”

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

	Çok	Çoğunlukla	Biraz	Hiç doğru
“Son iki hafta içinde”:	doğru	doğru	doğru	değil



1. Yaşıtlarım kadar hızlı yürüyebildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Merdivenleri yaşıtlarım kadar hızlı çıkabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. İstedğin gibi koşabildin, atlayabildin ve tırmanabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Yaşıtlarım kadar hızlı ve uzun koşabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sevdiğin sporlara katılabildin (örn. Yüzme, futbol, dans etme veya diğerleri)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kitaplar, okul çantan ya da sırt-çantası gibi ağır şeyleri taşıyor ya da kaldırırken zorluk yaşadın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Görüşmec:** Çocuğa mavi kartı gösterin.

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

“Ve bu son iki hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt”:	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
7. Yorgun hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Çok kızgın hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Asık suratlı hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Endişeli hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Üzgün hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Uykuya dalmada zorluk çektin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Kötü rüya yada kabus gördün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Kendini iyi hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Yemek yemekle ilgili sorunların oldu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tedavini yapmak için senin için eğlenceli işlere ara vermek zorunda kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Yemek yemeye zorlandın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Görüşmec:** Çocuğa turuncu kartı gösterin.

“Sana okuyacağım cümlelere çok doğru, çoğunlukla doğru, biraz doğru ya da hiç doğru değil diye yanıt ver.”

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

“Son iki hafta içinde”:	Çok doğru	Çoğunlukla doğru	Biraz doğru	Hiç doğru değil
18. Tüm tedavilerini yapabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Yemeklerini iştahla yedin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Arkadaşlarınla çok bir araya geldin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Evde istediğinden çok kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Evden başka bir yerde uyurken rahat hissettin (arkadaş ya da akrabalarından birinin evi ya da başka bir yer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Kendini dışlanmış hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Eve arkadaşlarını sıklıkla davet ettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Diğer çocuklar tarafından alay edildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Diğerleri ile hastalığın hakkında konuşurken kendini rahat hissettin (öğretmen, arkadaş...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Boyunun çok kısa olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Çok zayıf olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Kendini yaşlılarından fiziksel olarak farklı olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Tedavilerini yapmak seni rahatsız etti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Görüşmeci:** Çocuğa mavi kartı yeniden gösterin

Lütfen çocuğun yanıtını belirten kutuyu işaretleyin.

Son iki hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
31. Gün içinde öksürdün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Gece öksürük nedeni ile uyandın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Balgam çıkararak öksürmek zorunda kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

34. Nefes almada zorluk çektin
35. Karnın yada miden ağrıdı

Lütfen tüm soruların yanıtladığından emin olun.

YARDIMIN İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ...

**CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi**  
**12 ve 13 yaşlarındaki çocuklar**  
**(Hastanın Kendi Kendine Uygulayacağı Form)**

**Yazar:** Alexandre L. Quittner  
Miami Üniversitesi  
**Klinisyen:** Hasan Yüksel  
Celal Bayar Üniversitesi  
**Çeviri:** Özge Yılmaz  
Celal Bayar Üniversitesi

Bu sorular senin gibi kistik fibrozis hastalığı olan çocuklar içindir. Yanıtların bizim bu hastalığın nasıl bir hastalık olduğunu anlamamıza ve hangi tedavi şeklinin senin için faydalı olabileceğini belirlememize yardım edecek. Bu nedenle, bu soruları yanıtlamak gelecekte sana ve senin gibilere yardım edecek.

Lütfen tüm soruları yanıtla. Doğru ve yanlış yanıt yoktur! Eğer nasıl yanıtlayacağını konusunda emin değilsen, senin durumuna en uygun yanıtı seç.

Lütfen senin için uygun olan yanıt yerini doldur ya da kutucuğu işaretle.

- A. Doğum tarihin nedir?  
Tarih ...../...../.....  
Ay Gün Yıl
- B. Cinsiyetin nedir ?  
 Erkek  Kız
- C. **Son iki hafta içinde** tatile gittin mi ya da **sağlığını ile ilgili olmayan** nedenlerle okuldan uzak kaldın mı?  
 Evet  Hayır
- D. Aşağıdakilerden hangisi irksal kökenini en iyi tanımlar?  
 Türk  
 Balkanlar  
 Ortadoğu kökenli  
 Orta Asya Kökenli  
 Diğer (Belirtiniz): .....  
 Bu soruya cevap vermemeyi tercih ediyorum.
- E. Şu anda kaçınıcı sınıftasın? (eğer yaz ise, en son bitirdiğin sınıfı işaretle)  
 5. sınıf  
 6. sınıf  
 7. sınıf  
 8. sınıf  
 Lise 1  
 Okula gitmiyor

Lütfen yanıtına uyan kutuyu işaretle.

	Çok doğru	Çoğunlukla doğru	Biraz doğru	Hiç doğru değil
Son iki hafta içinde:				
1. Akranlarım kadar hızlı yürüyebildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Merdivenleri akranlarım kadar hızlı çıkabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. İstedğin gibi koşabildin, atlayabildin ve tırmanabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Akranlarım kadar hızlı koşabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sevdiğin sporlara katılabildin (örn. Yüzme, futbol, dans etme vs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Kitaplar, okul çantan ya da sırt-çantası gibi ağır şeyleri taşır ya da kaldırırken zorluk yaşadın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen yanıtına uyan kutuyu işaretle.

Ve bu <b>son iki hafta içinde</b> aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
7. Yorgun hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Öfkeli hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Asık suratlı hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Endişeli hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Üzgün hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Uykuya dalmada zorluk çektin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Kötü rüya ya da kabus gördün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Kendini iyi hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Yemek yemekle ilgili sorunların oldu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tedavini yapmak için eğlenceye ara vermek zorunda kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Yemek yemeye zorlandın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen yanıtına uyan kutuyu işaretle.

<b>Son iki hafta içinde:</b>	Çok doğru	Çoğunlukla doğru	Biraz doğru	Hiç doğru değil
18. Tüm tedavilerini yapabildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Yemek yemekten keyif aldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Arkadaşlarınla birçok defa bir araya geldin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Evde istediğinden çok kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Evden farklı bir yerde uyurken rahat hissettin (arkadaş ya da akrabalarından birinin evi ya da başka bir yer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Dışlanmış hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Eve arkadaşlarını sıklıkla davet ettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Diğer çocuklar tarafından alay edildin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Diğerleri ile hastalığın hakkında konuşurken rahat hissettin ( öğretmen, arkadaş...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Çok kısa olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Çok zayıf olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Yaşlılarından fiziksel olarak farklı olduğunu düşündün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Tedavilerini yapmak seni rahatsız etti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen yanıtına uyan kutuyu işaretle.

<b>Son iki hafta içinde</b> aşağıdaki aktiviteleri hangi sıklıkta yaptığını belirt	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
31. Gün içinde öksürdün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Gece öksürük nedeni ile uyandın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Balgam çıkararak öksürmek zorunda kaldın	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Nefes almada zorluk çektin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Karın yada miden ağrıdı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen tüm soruların yanıtladığından emin ol.

YARDIMIN İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ...

**CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi**

**Adölesan ve Erişkinler (14 yaş ve üzeri hastalar için)**

**Yazar:** Alexandre L. Quittner

Miami Üniversitesi

**Klinisyen:** Hasan Yüksel

Celal Bayar Üniversitesi

**Çeviri:** Özge Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi

Sağlığınla ilgilenenlerin hastalığın ve tedavilerinin günlük hayatın üzerine etkilerini anlamaları sağlığını takip etmeleri ve tedavilerini ayarlamalarına yardım edecektir. Bu nedenle, bu anket özellikle kistik fibrozisli kişiler için hazırlanmıştır. Bu formu doldurmadaki istekliliğin için çok teşekkürler.

Açıklama: Aşağıdaki sorular senin algıladığın şekli ile sağlığının güncel durumu ile ilgilidir. Buradan elde ettiğimiz bilgi günlük yaşamında kendini nasıl hissettiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Lütfen tüm soruları yanıtla. Doğru ya da yanlış yanıt yoktur! Eğer nasıl yanıt vereceğinden emin değilsen durumuna en uygun yanıtı seç.

**Bölüm I. Demografik**

Lütfen senin için uygun olan yanıt yerini doldur yada kutucuğu işaretle.

A. Doğum tarihin nedir?

Tarih ...../...../.....

Ay Gün Yıl

B. Cinsiyetin nedir ?

Erkek  Kız

C. **Son iki hafta içinde** tatile gittin mi ya da **sağlığın ile ilgili olmayan** nedenlerle okul ya da işten uzak kaldın mı?

Evet  Hayır

D. Şu andaki evlilik durumun nedir?

Bekar/ hiç evlenmemiş

Evli

Dul

Boşanmış

Ayrı

Yeniden evlenmiş

Biriyle birlikte yaşıyor



E. Aşağıdakilerden hangisi senin ırksal kökenini en iyi tanımlar?

- Türk
- Balkanlar
- Ortadoğu kökenli
- Orta Asya Kökenli
- Diğer (Belirtiniz): .....
- Bu soruya cevap vermemeyi tercih ediyorum.

F. Okulda bitirdiğin en son sınıf hangisi?

- Lise ya da daha az
- Lise diploması
- Meslek lisesi
- Üniversite
- Yüksek lisans
- Doktora ve üstü

G. Aşağıdakilerden hangisi şu andaki iş ya da okul durumunu en iyi belirtiyor?

- Okula gidiyor
- Evde eğitim dersleri alıyor
- İş arıyor
- Tüm gün ya da yarım gün çalışıyor (ev dışı ya da evden yönetilen bir iş)
- Ev hanımı
- Sağlığım nedeni ile okula gitmiyor ya da çalışmıyor
- Başka nedenlerle çalışmıyor

## Bölüm II. Yaşam Kalitesi

Lütfen yanıtına uyan kutuyu işaretle.

<b>Son iki hafta içinde</b> şunlar dolayısıyla ne kadar zorluk çektin:	Çok	Biraz	Çok az	Hiç
1. Koşma ya da spor gibi ağır aktiviteleri yapmakta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Akranlarımla kadar hızlı yürümekte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Kitap, çanta ya da alışveriş malzemelerini taşımakta ya da kaldırmakta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Bir kat merdiven çıkmada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Merdivenleri akranlarımla kadar hızlı çıkmakta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Son iki hafta içinde hangi sıklıkta şunları hissettin	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
6. İyi hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Endişeli hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. İşe yaramaz hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Yorgun hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Enerji dolu (enerjik) hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Bitkin hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Üzgün hissettin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen yanıtına uyan seçeneği yuvarlak içine al.

Lütfen her soru için tek bir yanıt seç.

Son iki hafta içindeki sağlık durumunu düşününce:

13. Yürümek konusunda ne kadar zorluk yaşadın?

1. Yorulmadan uzun süre yürüyebilirsin
2. Uzun süre yürüyebilirsin ama yoruluyorsun
3. Uzun süre yürüyemezsin çünkü çabuk yoruluyorsun
4. Yapabildiğin zamanlarda yürümekten kaçınıyorsun çünkü senin için çok yorucu

14. Yemek yemek konusunda ne düşünüyorsun?

1. Yemekleri düşünmek bile kötü hissetmene neden oluyor
2. Yemek yemekten hiçbir zaman hoşlanmıyorsun
3. Yemek yemekten bazen hoşlanabiliyorsun
4. Yemek yemekten her zaman hoşlanıyorsun

15. Tedavilerin günlük yaşantını hangi ölçüde zorlaştırıyor?

1. Hiç
2. Biraz
3. Orta derecede
4. Çok

16. Son zamanlarda tedavilerin için her gün ne kadar zaman harcıyorsun?

1. Çok
2. Biraz
3. Çok az
4. Hemen hemen hiç

17. Her gün tedavilerini uygulamak (ilaçlar dahil olmak üzere) senin için ne kadar zor?

1. Hiç değil
2. Biraz
3. Orta derecede
4. Çok

18. Şu anda sağlığının nasıl olduğunu düşünüyorsun?

1. Mükemmel
2. İyi
3. Fena değil
4. Kötü

Lütfen yanıtın için uygun kutuyu seç.

<b>Son iki hafta içindeki</b> sağlığını düşününce, her cümle senin için ne ölçüde doğru veya yanlış belir.	Çok doğru	Biraz doğru	Biraz yanlış	Çok yanlış
19. Fiziksel efordan sonra toparlanmakta zorluk çekiyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Koşma ve spor gibi ağır aktiviteleri kısıtlamak zorundayım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Yemek yemek için kendimi zorlamam gerekiyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. İstedğimden çok evde kalmak zorundayım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Hastalığımı başkaları ile konuşurken kendimi rahat hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Çok zayıf olduğumu düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Yaşlılarımdan farklı görüdüğümü düşünüyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Dış görünüşümle ilgili kendimi kötü hissediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. İnsanlar benim bulaşıcı bir hastalığa sahip	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

olmandan korkuyorlar

- |  |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 28. Arkadaşlarımla çok bir araya geliyorum   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Öksürüğümün diğerlerini rahatsız ettiğini düşünüyorum  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Gece dışarı çıkarken kendimi rahat hissediyorum  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Kendimi sıklıkla yalnız hissediyorum   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Kendimi sağlıklı hissediyorum  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. Gelecek için kendim ile ilgili plan yapmak zor (örneğin üniversiteye gitme, evlenme, işte ilerleme vs) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Normal bir yaşam sürüyorum   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

### **Bölüm III. Okul, İş ve Günlük Aktiviteler**

35-38. Sorular okul, iş veya diğer günlük işler içindir.

35. Son iki hafta içinde okul ödevlerin, profesyonel işin ya da diğer günlük aktivitelerini yaparken ne ölçüde zorluk çektin?

1. Hiç zorluk yaşamadın
2. Yapmayı başardın ama zorluk çektin
3. Geri kaldın
4. Bu aktiviteleri hiç yapamadın

36. Son iki hafta içinde, hastalığın ya da tedavilerin nedeni ile hangi sıklıkta okul ya da işe gidemedin ya da günlük aktivitelerini tamamlayamadın?

- Her zaman       Sık       Bazen       Hiç

37. Okul, iş ya da kişisel amaçlarına ulaşmanı kistik fibrozis hastalığın hangi sıklıkta engelliyor?

- Her zaman       Sık       Bazen       Hiç

38. Alışveriş yapmak ya da bankaya gitmek gibi işlerini yapmanı kistik fibrozis hastalığın hangi sıklıkta engelliyor?

Her zaman       Sık       Bazen       Hiç

#### **Bölüm IV. Yakınmalarla ilgili zorluklar**

Lütfen yanıtını belirten kutuyu seç.

<b>Son iki hafta içinde</b> nasıl hissettiğini belirt	<b>Çok</b>	<b>Biraz</b>	<b>Çok az</b>	<b>Hiç</b>
39. Kilo almada zorlandın mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Göğsünde doluluk hissettin mi ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Gün içinde öksürdün mü?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Balgam çıkarmak zorunda kaldın mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

44. soruya  
git

43. Balgamın genelde nasıl oldu?

Berrak       Berrak-sarı       Sarımsı yeşil       Yeşil ve kanlı       Bilmiyorum

<b>Son iki hafta içinde</b> ne sıklıkta:	<b>Her zaman</b>	<b>Sıklıkla</b>	<b>Bazen</b>	<b>Hiç</b>
44. Hışıltın (hırıltın) oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. Nefes almada zorlandın?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Öksürdüğün için gece uyandı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Barsaklarında gazla ilgili problemlerin oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. İshalin oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Karın ağrın oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. Yemek yeme problemlerin oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen tüm soruların yanıtladığından emin ol.

YARDIMIN İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ...

**CFQ-R Yeniden Düzenlenmiş Kistik Fibrozis Anketi**  
**Ebeveynler/Bakıcılar (6-13 yaşlarındaki çocukların**  
**ebeveyn veya bakıcılarına)**

**Yazar:** Alexandre L. Quittner  
Miami Üniversitesi  
**Klinisyen:** Hasan Yüksel  
Celal Bayar Üniversitesi  
**Çeviri:** Özge Yılmaz  
Celal Bayar Üniversitesi

Çocuğunuzun hastalığı ve tedavilerinin onun günlük yaşamı üzerine etkilerini anlamak sağlık ekibimizin çocuğunuzun sağlığını takip etmesi ve tedavilerini düzenlemesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, özellikle kistik fibrozisli çocukların ebeveynleri için bir yaşam kalitesi anketi hazırladık. Bu formu doldurmayı kabul ettiğiniz için teşekkür ederiz.

**Açıklama:** Aşağıdaki sorular çocuğunuzun algıladığı şekli ile sağlığının güncel durumuyla ilgilidir. Bu bilgi, onun günlük yaşamında kendini nasıl hissettiğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Lütfen tüm soruları yanıtlayın. Doğru ya da yanlış yanıtlar yoktur! Eğer nasıl yanıt vereceğinizden emin değilseniz çocuğunuzun durumuna en uygun görünen yanıtı seçin.

**Bölüm I. Demografik**

Lütfen sizden istenen bilgiyi doldurun ya da yanıtını gösteren kutucuğu işaretleyin.

A. Çocuğunuzun doğum tarihi nedir?

Tarih ...../...../.....  
Ay Gün Yıl

B. Çocukla yakınlığınız nedir ?

- Anne
- Baba
- Büyükanne
- Büyükbaba
- Diğer akraba
- Koruyucu anne
- Koruyucu baba
- Diğer (lütfen açıklayın)
- Bu soruyu yanıtlamamayı tercih ediyorum.

C. Aşağıdakilerden hangisi çocuğunuzun ırksal ya da etnik kökenini en iyi tanımlar?

- Türk
- Balkanlar
- Ortadoğu kökenli

- Orta Asya Kökenli
- Diğer (Belirtiniz): .....
- Bu soruya cevap vermemeyi tercih ediyorum.

D. Son iki hafta içinde çocuğunuz tatile gitti mi ya da sağlığı ile ilgili olmayan nedenlerle okuldan uzak kaldı mı?

- Evet
- Hayır

E. Sizin doğum tarihiniz nedir?

Tarih ...../...../.....  
Ay Gün Yıl

F. Şu andaki evlilik durumunuz nedir?

- Bekar/ hiç evlenmemiş
- Evli
- Dul
- Boşanmış
- Ayrı
- Yeniden evlenmiş
- Biriyle birlikte yaşıyor

G. Okulda bitirdiğiniz en son sınıf hangisi?

- Lise ya da daha az
- Lise diploması
- Meslek lisesi
- Üniversite
- Yüksek lisans
- Doktora ve üstü

H. Aşağıdakilerden hangisi şu andaki iş ya da okul durumunuzu en iyi belirtiyor?

- İş arıyor
- Tam ya da yarım gün çalışıyor (ev dışı ya da evden yönetilen bir iş)
- Ev hanımı
- Sağlığım nedeni ile çalışmıyorum
- Başka nedenlerle çalışmıyorum

## Bölüm II. Yaşam Kalitesi

Lütfen yanıtınıza uyan kutuyu işaretleyerek çocuğunuzun son iki haftada kendini nasıl hissettiğini belirtin.

**Son iki hafta içinde** çocuğunuz şunlardan ne Çok Biraz Çok az Hiç  
kadar zorluk çekti:

1. Koşma ya da spor gibi ağır aktiviteleri

yapma

2. Yaşlıları kadar hızlı yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Merdivenleri yaşlıları kadar hızlı çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Kitap, çanta ya da sırt çantası gibi ağır cisimleri taşıma ya da kaldırma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Birkaç kat merdiven çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Lütfen yanıtınıza uyan kutuyu işaretleyin**

Son iki hafta içinde çocuğunuzun aşağıdaki durumları hangi sıklıkta yaşadığını belirtin	Her zaman	Sıklıkla	Bazen	Hiç
6. Mutlu göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Endişeli göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Yorgun göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Öfkeli göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. İyi göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Mızımız göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Enerjik göründü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Hastalığı ya da tedavileri nedeni ile okul ya da diğer aktivitelerden uzak kaldı ya da geç kaldı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Lütfen yanıtınıza uyan sayıyı yuvarlak içine alınız. Lütfen her soru için tek bir yanıt seçin.

Çocuğunuzun **geçtiğimiz iki hafta içindeki** sağlık durumunu düşününce:

14. Çocuğunuz hangi ölçüde spor yaptı ya da beden dersi gibi diğer fiziksel aktivitelere katıldı ?

1. Fiziksel aktivitelere katılmadı
2. Spora normalden daha az katıldı
3. Herzamanki kadar katıldı ama biraz zorluk çekti
4. Fiziksel aktivitelere zorluk çekmeden katıldı



15. Çocuğunuz yürümede ne kadar zorluk yaşadı?

1. Yorulmadan uzun süre yürüyebilir
2. Uzun süre yürüyebilir ama yorulur
3. Uzun süre yürüyemez çünkü çabuk yorulur
4. Yapabildiği zamanlarda yürümekten kaçınıyor çünkü onun için çok yorucu

Lütfen yanıtınızı gösteren kutuyu seçin.

Çocuğunuzun <b>son iki hafta içindeki</b> sağlığını düşününce, her cümle için ne ölçüde doğru veya yanlış belirtin.	Çok doğru	Biraz doğru	Biraz yanlış	Çok yanlış
16. Çocuğum fizik efordan sonra toparlanmakta zorluk çekiyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Yemek zamanları bir savaş	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Çocuğumun tedavileri aktivitelerini engelliyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Çocuğum yaşıtı olan diğer çocuklara göre kendini küçük hissediyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Çocuğum kendini yaşıtı olan diğer çocuklardan fiziksel olarak farklı hissediyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Çocuğum çok zayıf olduğunu düşünüyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Çocuğum kendini sağlıklı hissediyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Çocuğum içine kapanma eğiliminde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Çocuğum normal bir hayat yürütüyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Çocuğum normalden daha az eğleniyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Çocuğumun yaşıtıları ile iyi geçinmekte sorunları oluyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Çocuğum dikkatini toplamakta olmakta zorluk çekiyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Çocuğum okul ödevleri ya da yaz aktivitelerine (örn. Kamp) yetişebiliyor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Çocuğum okul yada yaz (kamp) aktivitelerinde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

normaldeki kadar iyi gitmiyor

30. Çocuğum tedavilerine her gün çok zaman harcıyor

*Lütfen yanıtınıza uyan sayıyı yuvarlak içine a.mütfen her soru için tek bir yanıt seçin.*

31. Çocuğunuz için hergün tedavilerini (ilaçlar dahil) yapmak ne kadar zor?

1. Hiç
2. Biraz
3. Orta derecede
4. Çok

32. Sizce çocuğunuzun sağlığı şimdi nasıl?

1. Mükemmel
2. İyi
3. Orta
4. Kötü

### **Bölüm III. Yakınlarla İlgili Zorlukları**

Aşağıdaki soru grubu çocuğunuzun öksürük ve nefes darlığı gibi bazı solunum zorluklarını hangi sıklıkta yaşadığını belirlemek için düzenlenmiştir.

**Son iki hafta içinde** çocuğunuzun nasıl

hissettiğini belirtin	Çok	Biraz	Çok az	Hiç
33. Çocuğum kilo almada zorlandı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Çocuğum göğsünde doluluk hissetti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Çocuğum gün içinde öksürdü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Çocuğum balgam çıkarmak zorunda kaldı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

44. soruya  
git

37. Çocuğumun balgamı genelde

Berrak  Berrak-sarı  Sarımsı yeşil  Yeşil ve kanlı  Bilmiyorum

**Son iki hafta içinde** ne sıklıkta:

Her zaman  Sıklıkla  Bazen  Hiç

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 38. Çocuğumun hışıltısı (hırılıtsı) oldu  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 39. Çocuğum nefes almada zorlandı         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 40. Çocuğum öksürdüğü için gece uyandı    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 41. Çocuğumun gazı oldu                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 42. Çocuğumun ishali oldu                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 43. Çocuğumun karın ağrısı oldu           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 50. Çocuğumun yemek yeme problemleri oldu | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Lütfen tüm soruların yanıtlandığından emin ol.

**YARDIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ...**

Total Skor	Puan	Genel aktivite	Fizik muayene	Beslenme	RadYOlojik bulgular
<b>Çok iyi (86-100)</b>	<b>25</b>	Normal fiziksel aktivite: top oynuyor, okula düzenli gidebiliyor ve s.	Normal, öksürük yok, nabız ve solunum normal, solunum sesleri doğal, postür iyi	Normal, boy/tartı >25p, normale yakın gaita, iyi kas kitlesi ve tonusu	Normal
<b>İyi (71-85)</b>	<b>20</b>	Egzersiz kapasitesi düşük: günün sonunda yoruluyor, okula devamlılığı iyi	Dinlenme halinde nabız ve solunum normal, nadir öksürük, çomak parmak yok, minimal amfizem	Boy/tartı 15-20 p, Gaita hafif anormal, kas kitlesi iyice	Bronkovasküler yapılarda minimal belirginleşme, erken havalanma artışı
<b>Hafif (56-70)</b>	<b>15</b>	Gün içinde kendiliğinden dinlenme ihtiyacı oluyor, kolay yoruluyor, okul devamlılığı orta	Ara-sıra öksürük, çoğunlukla sabah kalktığında, solunum sayısı hafif artmış, hafif amfizem, solunum sesleri kaba, nadiren yer yer kaba raller, erken dönem çomak parmak	Boy/kilo >3 p, Gaita sıklıkla anormal, minimal karın distansiyonu, azalmış kas kitlesi	Hafif havalanma artışı, Yama tarzı atelektazi, bronkoalveolar yapılarda belirginleşme
<b>Orta (41-55)</b>	<b>10</b>	Evide eğitim alıyor, kısa yürüyüşe dispneik oluyor, çok dinlenme ihtiyacı oluyor	Sık öksürük, genelde bağımlı, göğüs çekimeleri varlığı orta derecede amfizem, göğüs duvarı şekil bozukluğu olabilir, kaba raller mevcut, Çomak parmak 2-3+	Boy/tartı <3p, kötü kokulu ishal şeklinde kaka, azalmış kas kitlesi ve tonusu	Orta derece havalanma artışı, yaygın atelektazi, enfeksiyon alanları (infiltrasyon)
<b>Ağır (&lt;40)</b>	<b>5</b>	Ortopneik, yatak veya koltuk bağımlı	Ağır öksürük krizleri, taşipne ve taşikardi, yaygın göğüs şekli değişiklikleri, sağ kalp yetmezliği bulguları olabilir, çomak parmak 3-4+	Belirgin malnütrisyon, belirgin batin distansiyonu, rektal prolapsus, sık ve kötü kokulu ishal şeklinde gaita	Ağır havalanma artışı, lobar atelektazi ve bronşiektazi, nodüller/kistler, kardiomegali

### EK-3

## Kistik Fibroz Tanılı Hastalarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Çalışma Formu

**Ad, Soyad:**

**Tanı tarihi/İzlem süresi:**

**Boy:**

**Kilo:**

**VKİ:**

**Spirometre:**

FEV1 (%pred)

FVC (%pred)

(%pred)

FEV1/FVC

MMEF25-75

**Kullandığı ilaçlar**

SFT

İnsülin enjeksiyonu

Kan şekeri takibi

yapıyor/yapmıyor/düzensiz

yapıyor/yapmıyor

yapıyor/yapmıyor

**Psikiyatrik destek alıyor mu?**

Evet/Hayır

**Okula gidiyor mu?**

Evet/Hayır

Hayır, ise neden?

**Shwachman-Kulczycki skoru:** ..... Puan

**KMD Z-skoru:**

**OGTT:**

**HbA1c:**

## EK-4

### GÖNÜLLÜLERE VERİLECEK BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Çalışmamızda, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde kistik fibroz tanısı ile izlenen hastaların yaşam kalitesi ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamız anket çalışması olup, anket gönüllülere poliklinik vizitleri sırasında araştırmacı tarafından veya kendi kendine uygulanacaktır. Hastaya ait boy, kilo, solunum fonksiyon testi, akciğer grafisi bulguları gibi bilgiler dosyadan alınacak olup katılımcılardan ek tetkik istenmeyecektir.

Çalışmamıza yaklaşık 100 hasta alınması planlanmıştır. Çalışma süresi 5 ay olarak planlanmıştır.

Sizin herhangi bir sorumluluğunuz olmayacaktır. Bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret istenmeyecek, çalışmaya katıldığınız için ek ödeme de yapılmayacaktır. Bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumundan rutin tetkiklerin dışında herhangi bir ücret alınmayacaktır.

Araştırmaya katılmak sizin isteğinize bağlıdır. İsteddiğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hak kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırmamıza katılmamanız veya çekilmeniz durumunda klinik izleminiz tarafımızdan yapılmaya devam edilecektir.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunacaktır. Ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

- Araştırmamızda hastalara herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır
- Araştırmamızda hastaların fiziksel veya ruhsal bir zarar görmeyeceği öngörülmektedir.
- Araştırmaya katılan hastalarla ilgili tıbbi kayıtlara izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, bakanlık ve diğer otoriteler tarafından ulaşılan bilgilerin gizli tutulacağı koşullarla erişim olabilir.
- Araştırmaya katılan gönüllülerin kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Araştırma sonuçları yayınlansa dahi gönüllülerin kimlikleri ve kişisel bilgileri gizli tutulacaktır.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum”

“Söz konusu araştırma sonucu hastalığımda klinik değişiklik olmayabileceği konusunda bilgilendirildim. Söz konusu araştırma devam ederken, araştırmaya katılmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde kendim veya yasal temsilcimin bilgilendirileceği belirtildi.”

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Gönüllünün Adı Soyadı:

Sorumlu Araştırmacı:

Tarih:

Tarih:

İmza:

İmza: