

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALI

**2006-2013 YILLARI ARASINDA FAKÜLTEMİZ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
BÖLÜMÜNCE TANI VE TEDAVİ ALAN KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

DR. ASLIHAN ADABALI

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2014

ÖNSÖZ

Asistanlık zor bir süreç...Hele ki pediatri asistanlığı... Benim için hayatımın zorlu süreçlerden biri olan pediatri asistanlığında yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve daima yanımda olan çok değerli hocalarım Doç.Dr.Sevgi Pekcan'a, Prof.Dr. Meltem Energin'e,

Asistanlığım süresince desteklerini ve bilgilerini esirgemeyen çok değerli hocalarıma, dostluklarından ve yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana güvenen, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen aileme,

En içten duygularla sevgi ve selamlarımı sunarım.

Dr.Aslıhan Adabalı

Mart 2014

ÖZET

2006-2013 YILLARI ARASINDA FAKÜLTEMİZ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BÖLÜMÜNCE TANI VE TEDAVİ ALAN KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Aslıhan Adabalı, UZMANLIK TEZİ, KONYA 2014

Amaç: Kistik Fibrozis(KF) otozomal resesif olarak geçen, beyaz ırkta daha fazla görülen, bir den çok sistemi tutan multisistemik bir hastalıktır. Tüm dünyada 1/2000-2500 oranında görülmektedir. Ülkemizde sıklığı 1/ 3000 civarındadır. Ülkemizde geniş serili çalışmalar olmadığından ve akraba evliliği fazla olduğundan görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Mutasyon sayısı 2000 civarındadır. En sık görülen mutasyon delta F 508 mutasyonudur. Bu mutasyonun ülkemizde görülme sıklığı % 20- 30 arasında değişmektedir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği, rektal prolapsus, nazal polip, sinüzit ve infertilite en sık başvuru nedenleri arasındadır. Solunum yollarında küçük yaşlarda *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*), daha büyük yaşlarda *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) üremesi sıktır. Bronşektazi, hemoptizi, diyabet ve infertilite komplikasyonlarındandır. Klinik tabloyla beraber kardeş öyküsünün varlığı, terde klor düzeyinin yüksekliği ve genetik mutasyonun tespitiyle tanı konur. Multidisipliner yaklaşımla tedavi edilir.

Biz de bu çalışmada fakültemizde 2008 yılında çocuk göğüs hastalıklarının kurulmasıyla birlikte bu zamana kadar tanı alan, tedavi ve takibi yapılan KF' li hastaların dosyalarının geriye yönelik incelemesiyle hastaların cinsiyet, tanı yaşı, tanı bulguları, tanıdaki boy ve kilosu, anne-baba arasındaki akrabalık, benzer kardeş öyküsü, mutasyon sonuçları, mutasyon sınıfları, hastanede yatış /yıl, *S. Aeriis* ve *P.aeriginosa* üremesi ve kolonizasyonu, diğer üreyen mikroorganizmalar, mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon, bronşektazi varlığı, bronşektazi yaşı, son FEV1 değeri, osteoporoz, KF'le ilişkili diyabet gelişimi, nazal polipozis gibi özellikler tarayıp istatistiki olarak oranının belirlenmesini amaçladık.

Yöntem: 2006-2013 yılları arasında çocuk göğüs hastalıkları polikliniğimizde tanı alan, tedavi ve takibi yapılan 64 KF' li hastayı çalışmaya alındı. Bu hastalarımızın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: KF'li 64 hastamızın % 50'si (32); %50'si erkektir. Tanı yaşları minimum 7 gün, maksimum 22 yaşır. Ortalama tanı yaşı ise 25 ay'dır. En sık tanı bulgusu elektrolit imbalansı ve metabolik alkaloz tablosu (% 45,4); 2. 'si sıklıkla büyüme gelişme geriliği (% 44,8) ve 3.'sü % 40 oranında akciğer bulgularıdır. Anne-baba arasındaki akrabalık % 37,9 (21), benzer kardeş öyküsü %21 (12) olarak bulunmuştur. En sık görülen mutasyon % 33,9 (19) oranında delta F508 mutasyonudur. En sık görülen diğer mutasyonlar ise G85E % 8,9 (5), N1303K % 7,1 (4), E85X %1,7 (1), R334W %1,7 (1) , D1152H %1,7 (1) 'dir.

Hastalarımızda yaptığımız retrospektif araştırmada, intermittant kolonizasyon, son 6 ayda aralıklı üreme, kronik kolonizasyon ise son 6 ay içinde ardı ardına 3 üreme olarak tanımlanmıştır. Buna göre; intermittant *P.aeruginosa* kolonizasyonu 21 (% 36,2) hastada, intermittant *S.aerius* kolonizasyonu 5 (%8,6) hastada tespit edilmiştir. Ayrıca 11 hastada (%18,9) kronik *P.aeruginosa*, 2 hastada (%3,4) kronik *S.aerius* kolonizasyonu bulunmuştur. Hastalarımızın boğaz ve BAL kültürlerindeki mikroorganizma üremesine bakıldığında; hastalarımızda *psödomonas* üreme oranı toplamda %41,3 (24); *S.aerius* üreme oranı % 22,4 (13), *Klebsiella* üreme oranı % 29,3 (17) ; *acinetobacter* üreme oranı % 8,6 (5) ; *moraxella* üreme oranı % 3,4 (2) olarak tespit edilmiştir. En sık üreyen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *P.aeruginosa*(%41,3) , *Klebsiella*(%29) ve *S.aerius* (%22,4) 'dur.

Mekonyum ileusu 5 hasta (% 8,7), distal intestinal obstrüksiyon 3 hastada (%4,6) gözlenmiştir. Bronşektazi 15 hastada (%30,6) tespit edilmiş ve bronşektazi gelişme yaşı minimum 3, maksimum 12 yaş olarak bulunmuştur. son FEV1 gibi özellikler değerlendirilmiştir. Hastaneye en sık yatış sebebi tekrarlayan akciğer enfeksiyonu % 56(32), ishal %15,7 (9) ve beslenememe, kilo alamama % 45 (26) olarak tespit edilmiştir. Osteoporoz % 18,1 (6), diabet %1,5 (1) oranında bulunmuştur. 3 hastamız (% 4,6) oksijen bağımlıdır. Hastalarımızdan, anaokuluna 2 kız, 1 erkek; ilkokula 4 kız,7 erkek; ortaokula 2 kız, 4 erkek; liseye 1 kız,1 erkek gitmektedir. Okul başarısı genel olarak iyidir. 1 hastamız genel durumunun iyi olmaması üzerine okulu bırakmış ve evde eğitim desteği almaktadır. Hastalarımızın 1 tanesi üniversiteye gitmektedir. 25 tane (% 43,1) hastamız okul öncesi grubu oluşturmaktadır (12 kız, 13 erkek). Hastalarımızın % 86'sının kontrollere düzenli geldiği ve iyi bir şekilde takip olduğu görülmüştür. Bu bulgu ve semptomların, KF tanı, tedavi ve takibinde hastaların anamnezinin çok iyi alınması ve bunların mutlaka araştırılması gerektiği vurgulanmıştır.

Tanıda ter testi kullanılabilceğini ancak tanı için tek başına yeterli olmadığını tespit edilmiştir. En sık görülen mutasyon delta F508 olarak saptanmıştır. Hastalarda *P.aeruginosa* ve *S.aerius* kolonizasyonunu sık olduğu ve bunun prognozda etkili olduğu gösterilmiştir. Bronşektazi, pulmoner hipertansiyonun ve solunum fonksiyon testindeki değişikliklerin akciğer kapasitesini değerlendirmede önemli olduğu vurgulanmıştır.

Sonuç: Konya il genelinde çocuk göğüs hastalıkları olarak tek bir merkez olmamız sebebiyle takip ve tedavi ettiğimiz hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Ayrıca Türkiye genelinde akraba evliliğinin çok olması sebebiyle KF'li hasta sayısının daha da yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızın akraba evliliği oranının sık olmasının bizim toplumda daha sık ve fazla görüldüğünün göstergesi olduğu görülmüştür. Hastalarımızın çoğu ülkemizde tarama testi yapılmamasına rağmen % 74,8'inin 2 yaşın altında tanı aldığı tespit edilmiştir. Kusma, ishal, halsizlik ve iştahsızlığı psödobartter olarak tanımlarsak; hastalarımızın %45,4'ü (26) gibi çok büyük bir kısmının bu klinik tabloyla hastaneye geldiğini görmekteyiz. Hastalarımızın diğer geliş şikayetleri, kilo alamama %28 (16) , öksürük %26,3 (15) , sık enfeksiyon %21'(12) dir. Daha az sıklıkta ateş, ciltte tuz tadı, kabızlık, kötü kokulu yağlı gaita görülmüştür. Hastaların hemen hemen hepsinde pankreas yetmezliğine bağlı olarak gaitada yağ pozitif bulunmuştur. Hastalarımızın BMI'lerinin halen gelişmiş ülkelerden geri olduğu görülmüştür. En sık mutasyon 2.gruptaki mutasyonlardır. En sık delta F508 mutasyonu tespit edilmiştir. Daha iyi bir sonuç olarak; bizim hastalarımızda kronik pseudomonas kolonizasyonu daha azdır ve ABPA ve kistik fibrozis ilişkili diabet, atipik mycobakteri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar bizim grubumuzda az görülürken nazal polip ve osteoporoz sık gelişen komplikasyonlar olarak görülmüştür. Hastalarımızın takiplerine uyumlarının iyi olduğu ve bunun da komplikasyon gelişimini azalttığı düşünülmüştür.

Bu çalışmamızda KF hastalığının tanı, tedavi ve takibinin ne kadar önemli olduğunu ve bu konuya daha da önem verilmesi gerektiğini savunduk.

ABSTRACT

OUR SCHOOL CHILDREN BETWEEN THE YEARS 2006-2013 BY DEPARTMENT OF CHEST DISEASE CYSTIC FIBROSIS DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH AREAS OF RETROSPECTIVE STUDY

Dr. Ashhan Adabalı Master Thesis, Konya, 2014

Aim: Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder, passing more common in Caucasians, is a multisystem disease involving multiple systems. 1/2000-2500 rate is seen all over the world. In our country, the frequency is around 1/ 3,000. In our country, there are no large series of studies and the prevalence of consanguineous marriage is over is considered to be more. The number of mutations is around 2000. The most common mutation is delta F 508 mutation. The incidence of this mutation in our country, 20 - 30%, respectively. Recurrent respiratory tract infections, growth retardation, rectal prolapse, nasal polyps, sinusitis, and infertility are among the most common causes of application. In the airways, at a young age *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), at older ages *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) reproduction is common. Bronchiectasis, hemoptysis, diabetes and infertility are one of the complication. It is diagnosed by the presence of siblings with a history of clinical picture, the height of sweat chloride levels and the identification of genetic mutations. It is treated with a multidisciplinary approach. We also study our faculty in 2008 pediatric chest diseases, with the establishment until such time diagnosed, treatment and follow-KF 's patients files retrospective review of the patients, gender, age, diagnosis, symptoms, diagnosis, the size and weight, between the parents kinship, history of similar sibling, the mutation of the mutation classes, hospitalizations / year, *S.Aerius* and *P.aeriginosa* reproduction and colonization of other microorganisms grew, meconium ileus, distal intestinal obstruction, bronchiectasis assets, bronchiectasis age, last FEV1 values, osteoporosis, CF-related diabetes, nasal polyposis features such as scan a statistically significant rate aimed to determine.

Methods: Between the years 2006-2013, children in our clinic with a diagnosis of chest diseases, treatment and follow-up with 64 KF 's patients enrolled in this study. These patients were analyzed retrospectively.

Results: 50% of 64 patients with CF (32), about 50% are men. The minimum age at diagnosis, 7 days maximum is 22 years. The mean age at diagnosis is 25 months. The most common diagnostic findings electrolyte imbalance and metabolic alkalosis (45.4%); 2 percent

growth retardation often (44.8%) and 3 'are 40% lung findings. 37. Kinship between parents % 37,9 (21), a history of similar sibling 21% (12) were found. The most common mutation was 33.9% (19) percent delta F508 mutation. The other most common mutations are G85E 8.9% (5), N1303K 7.1% (4), E85X 1.7% (1), R334W 1.7% (1), D1152H 1.7% (1). In retrospective study about our patients, intermittent colonization is the reproduction in 6 months and chronic colonization is repeatedly reproduction in 6 months has been identified. Accordingly, intermittent colonization with *P.aeruginosa* at 21 (36.2%) patients, intermittent colonization with *S.aerius* 5 (8.6%) were identified . In addition, 11 patients (18.9%) with chronic *P.aeruginosa*, 2 patients (3.4%) with chronic *S.aerius* colonization was found. When we look at the reproduction of throat and BAL cultures in our patients, pseudomonas bacterial growth rate in total % 41,3; *S.aerius* growth rate of 22.4% (13), *Klebsiella* growth rate of 29.3% (17); *Acinetobacter* reproductive rate% 8.6 (5); *moraxella* proliferation rate 3.4% (2) was determined. Meconium ileus in 5 patients (8.7%), distal intestinal obstruction in 3 patients (4.6%) were observed. Bronchiectasis in 15 patients (30.6%) were identified and minimum and maximum development age of bronchiectasis was found 3 and 12. The most common reason for hospital admission, recurrent pulmonary infections 56% (32), diarrhea 15.7% (9) and inability to feed, decreased weight gain of 45% (26) were identified. Osteoporosis 18.1% (6), diabetes 1.5% (1) ratio was found. Our three patients (4.6%) were oxygen dependent. Our patients to kindergarten 2 girls, 1 boy; primary school 4 girls and 7 boys, junior high schools, two boys, 4 girls, high school, one girl, one boy has to go. School achievement is good overall. One of our patients on the general situation is not good, is left school and takes home education support. Our patients to go to college is one of them. 25 units (43.1%) patients constitute our pre-school group (12 girls, 13 boys). 86% of our patients and the controls that come on a regular follow-up was found to be in a good way. These signs and symptoms of CF diagnosis, treatment and follow-up of patients receiving very good medical history and emphasized that they do need to be investigated. Sweat test can be used for diagnosis, but the diagnosis was determined that alone is not enough. Delta F508 mutation was found to be the most common. In patients, the colonization of *P.aeruginosa* and *S.aureus* is frequently and it was shown to be effective in prognosis. Bronchiectasis, pulmonary hypertension and pulmonary function testing is important in the assessment of changes in lung capacity was emphasized.

Conclusion: In province of Konya, because of being single pediatric chest disease center, follow up and the treated number of patients are increasing. Although there are no

screening test in our country, 74,8% patients were diagnosed under the age 2. If we define that vomiting, diarrhea, weakness and loss of appetite as psödobartter, a very large population (% 45,4) of our patients come to the hospital with this clinical picture. The other complaints of our patients are, weight gain (%28), cough (%26,3), frequent infections(%21). Less frequent, fire, the taste of salt on the skin, constipation, foul-smelling oily stool was observed. Almost all of the patients in the pancreatic insufficiency due to fat in the stool were positive. Of our patients, BMI was found to be still back from the developed countries. The most common mutations were mutations in group 2. Delta F508 mutation, the most frequently detected. Better as a result, our patients with chronic pseudomonas colonization was lower and ABPA and cystic fibrosis related diabetes, atypical mycobacter infection complications such as our group less, while nasal polyps and osteoporosis are common complications were seen as. Compliance with follow-up of our patients was good and it was also thought to reduce the development of complications. In this study of the CF disease diagnosis, treatment and follow-up on this issue and how important it is argued that more attention should be given.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xvi
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kistik fibrozis.....	2
2.1.1. Etyoloji.....	3
2.1.2. Fizyopatoloji.....	4
2.1.3. Genetik.....	7
2.1.4. Kistik fibrozis tipleri.....	8
2.1.5. Kistik fibrozis ve tanı.....	9
2.1.5.1. Tanı kriterleri.....	10
2.1.5.1.1. Mutasyon analizi.....	11
2.1.5.1.2. Laboratuvar.....	12
2.1.5.1.3. Klinik bulgular.....	13
2.1.6. Klinik bulgular.....	15
2.1.6.1. Yenidoğan dönemi.....	18
2.1.6.2. Süt çocukluğu dönemi.....	18

2.1.6.3. Çocukluk dönemi.....	18
2.1.6.4. Adolesan ve erişkin dönemi.....	20
2.1.7. Kistik fibrozis ve akciğer tutulumu.....	21
2.1.7.1. Patogenezi.....	22
2.1.7.2. İnfantil,adolesan ve erişkin dönem bulguları.....	23
2.1.7.2.1. Üst solunum yolları.....	24
2.1.7.2.2. Alt solunum yolları.....	26
2.1.7.3. Klinik bulgular.....	28
2.1.7.4. Solunum semptom ve bulguları.....	28
2.1.7.5. Radyografik bulgular.....	28
2.1.8. Kistik fibrozis ve gastrointestinal sistem tutulumu.....	30
2.1.8.1. Patogenez.....	30
2.1.8.2. Klinik bulgular.....	31
2.1.8.2.1. Mekonyum ileusu.....	31
2.1.8.2.2. İnvajinasyon.....	31
2.1.8.2.3. Apandisit.....	32
2.1.8.2.4. Rektal prolapsus.....	32
2.1.8.2.5. Gastroösefajeal reflü hastalığı.....	33
2.1.8.2.6. Distal intestinal obstrüksiyon sendromu.....	33
2.1.8.2.7. Obstipasyon ve kabızlık.....	34
2.1.8.2.8. Pankreas tutulum ve yetmezliği.....	34
2.1.8.2.9. Karaciğer tutulumu.....	37
2.1.8.2.9.1. Patogenezi.....	37

2.1.8.2.9.2. Komplikasyonları.....	38
2.1.8.2.9.3. Görüntüleme yöntemleri.....	39
2.1.8.3. Gastrointestinal sistem kanserleri.....	39
2.1.8.4. Kistik fibrozisli hastalarda psödomembranöz enterokolit.....	39
2.1.8.4.1. Patofizyoloji.....	40
2.1.8.4.2. Prezantasyon.....	40
2.1.8.4.3. Tanı.....	41
2.1.8.4.4. Tedavi.....	41
2.1.9. Kistik fibrozis ve beslenme.....	41
2.1.9.1. Beslenme durumunun değerlendirilmesi.....	42
2.1.9.2. Bebeklik döneminde beslenme.....	43
2.1.9.3. Kistik fibrozisli hastalarda beslenme yönetimi.....	44
2.1.9.3.1. Pankreas enzim replasmanı.....	44
2.1.9.3.2. Yağda eriyen vitaminler.....	45
2.1.9.3.3. Suda eriyen vitaminler.....	46
2.1.9.3.4. Mineraller.....	46
2.1.9.3.5. Eser elementler.....	47
2.1.9.3.6. Poliansatüre yağ asitleri.....	48
2.1.9.3.7. Glutatyon.....	48
2.1.10. Kistik fibrozis ve kemik kırıkları.....	49
2.1.11. Kistik fibrozis ve infertilite.....	51
2.1.11.1. Erkeklerde infertilite.....	51
2.1.11.2. Bayanlarda infertilite.....	52

2.1.11.3. Tedavi.....	52
2.1.12. Kistik fibrozis ve yenidoğan taraması.....	53
2.1.12.1. IRT test analizi.....	53
2.1.12.2. DNA analizi.....	54
2.1.13. Kistik fibrozisde psödobartter sendromu ve tedavisi.....	55
2.1.14. Kistik fibrozisde tedavi.....	56
2.1.14.1. Altta yatan temel defektin düzeltilmesi.....	56
2.1.14.2. KFTR protein fonksiyonunun düzeltilmesi.....	58
2.1.14.3. Diğer tedaviler.....	59
2.1.14.3.1. Bronkodilatatörler.....	59
2.1.14.3.2. Mukolitikler.....	59
2.1.14.3.3. Antiinflamatuvar tedavi.....	60
2.1.14.3.4. Fizyoterapi.....	61
2.1.14.3.5. Akciğer transplantasyonu.....	62
2.1.14.3.6. Enfeksiyonun tedavisi.....	62
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	70
4. BULGULAR.....	72
5. TARTIŞMA.....	98
6. SONUÇLAR.....	110
7. KAYNAKLAR.....	113

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi

Tablo 2: KFTR geninde saptanan mutasyon tipleri

Tablo 3: Bazı Avrupa ülkelerindeki mutasyon oranları

Tablo 4: Toplumumuzdaki KFTR mutasyonları

Tablo 5: KF'de yaşa göre klinik bulgular

Tablo 6: KF'li hastalarda enerji açığının nedenleri

Tablo 7: KF'li hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesi

Tablo 8: Yağda eriyen vitaminler için günlük dozlar

Tablo 9: Hasta grubu cinsiyet dağılımları

Tablo 10: Hasta takip süresi

Tablo 11: Hasta grubu tanı yaşı dağılımı

Tablo 12: Hasta sayısı ve tanıdaki yaşa göre gruplandırma

Tablo 13: Hasta grubu son yaş dağılımı

Tablo 14: Hasta sayısı ve son yaşa göre dağılım

Tablo 15: Tanı kilo durumu-persentil aralığı

Tablo 16: Son kilo durumu –persentil aralığı

Tablo 17: Hastalarımızın geliş şikayetleri

Tablo 18: Hastalarımızın ilk geliş bulguları

Tablo 19: Hastalarımızın takipteki bulguları

Tablo 20: Hastalarımızın mutasyon tablosu

Tablo 21: Hastalarımızın mutasyon tipleri

Tablo 22: Bakteriyel tablo

Tablo 23: Mikroorganizma kolonizasyonu

Tablo 24: Hastadaki radyolojik bulgular ve hasta sayısı

Tablo 25: Karaciğer enzim yüksekliği ve hasta sayısı

Tablo 26: Akciğer transplantasyonu, oksijen bağımlılığı ve pulmoner hipertansiyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 7.kromozom q21-31 bölgesinin pozisyonel klonlanması ile KF geninin tanımlanması

Şekil 2: KFTR protein yapısı

Şekil 3: Normal ve KF ter kanalları

Şekil 4: KFTR mutasyon grupları

Şekil 5: KF ve ter testi

Şekil 6: Hasta yaşı-tanı yaşı dağılımı

Şekil 7: Tanı yaşları ay cinsinden ve kız-erkek dağılımı

Şekil 8: Hasta sayısı- son yaş dağılımı

Şekil 9: Hasta sayısı-tanı kilo durumu

Şekil 10: Hasta sayısı kilo durumları

Şekil 11: Kız-erkek hasta sayısı ve tanı boy persentilleri

Şekil 12: Kız- erkek hasta sayısı ve son boy persentilleri

Şekil 13: Hasta sayısı ve son BMI persentilleri

Şekil 14: Hasta sayısı ve kız-erkek mikroorganizma üremem oranları

Şekil 15: Hasta yaşı ve bronşektazi gelişim yerleri

Şekil 16: Tek ve bilateral bronşektazi- hasta sayısı

Şekil 17: Hastaların oranı ve FEV1 yüzdeleri

Şekil 18: Hastalarımızın kullandıkları ilaçlar

Şekil 19: Hasta sayısı ve kız-erkek okula gitme oranları

SİMGELER VE KISALTMALAR

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör protein

S.aureus: Staphylococcus aureus

P.aeruginosa: Psödomonas aeruginosa

H.influenzae: Haemophilus influenzae

cAMP: Siklik AMP

ABPA: Allerjik bronkopulmoner asperjillozis

BAL: Bronkoalveoler lavaj

IRT: İmmün reaktif tripsinojen

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu kontrastlı tomografi

GİS: Gastrointestinal sistem

GÜS: Genitoüriner sistem

S.maltophilia: Stephomonas maltophilia

B.cepacia: Burkholderia cepacia

NaCl: Sodyum klorür

CT: Kontrastlı tomografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

A.fumigatus: Asperjillus fumigatus

FVC: Zorlu vital kapasite

FEV: Zorlu ekspiratuar volüm

DİOS: Distal intestinal obtrüksiyon

GÖR: Gastroösefageal reflü

C.difficile: Clostridium difficile

HCO₃: Bikarbonat

PPI: Proton pompa inhibitörleri

IL-1: İnterlökin 1

TNF alfa: Tümör nekrotizan faktör alfa

PAF: Platelet aktive edici faktör

MR: Manyetik rezonans

MRCP: Kolanjiopankreatografi

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama glutamil transferaz

EKO: Ekokardiyografi

IVIG: İntravenöz immünglobulin

IUI: İntrauterin disseminasyon

IVF: İn vitro fertilizasyon

ICS: İntrasitoplazmik enjeksiyon

IVA: İdeal vücut ağırlığı

LA: Linoleik asit

DHA: Docosaheptaenoic asit

BMD: Kemik mineral dansitesi

BMI: Vücut kitle indeksi

AAV: Adeno assosiye virüsler

RSV: Respiratuar sinsityal virüs

FIV: Feline immündefinicy virüs

WEST: Yüksek frekanslı göğüs kompresyonu

M.kansasii: Mikobacterium kansasii

M.xenopi: Mikobacterium xenopi

M.malmoensa: Micobacterium malmoensa

MRSA: Metisilin rezistan staphylococcus aureus

UDKA: Ursodeoksikolik asit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik Fibrozis otozomal resesif olarak geçen, beyaz ırkta daha fazla görülen, birden çok sistemi tutan multisistemik bir hastalıktır. Tüm dünyada 1/2000-3500 oranında görülmektedir. Ülkemizde sıklığı 1/ 2000-2500 civarındadır. Ülkemizde geniş serili çalışmalar olmadığından ve akraba evliliği fazla olduğundan görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta 7q31 kromozomundaki KFTR (Kistik fibrozis regülatör protein) isimli proteini kodlayan gende mutasyonlar vardır. Mutasyon sayısı 2000 civarındadır. En sık görülen mutasyon delta F508 mutasyonudur. Bu mutasyonun ülkemizde görülme sıklığı % 20- 30 arasında değişmektedir.

KFTR proteini, normal hücrelerin endoplazmik retikulumundan salgılanmakta, golgi cisimciğinde hidrolize olmakta ve epitelyum hücresinin apikal membranına yerleşip cAMP (Siklik adenozin monofosfat) ile aktive olan klor kanalı görevini görmektedir. Mutasyonun tipine göre bu aşamaların herhangi bir basamağında KFTR 'nin yapımı etkilenmektedir ve hiç yapılmadığı gibi, kısmen fonksiyon gören bir protein de yapılabilmektedir. Özellikle solunum yolu epiteli, pankreas kanal epiteli, vas deferens, safra kanalı epiteli ve ince bağırsak epitellerindeki KFTR' nin mutant olması hastalığın kliniği belirler.

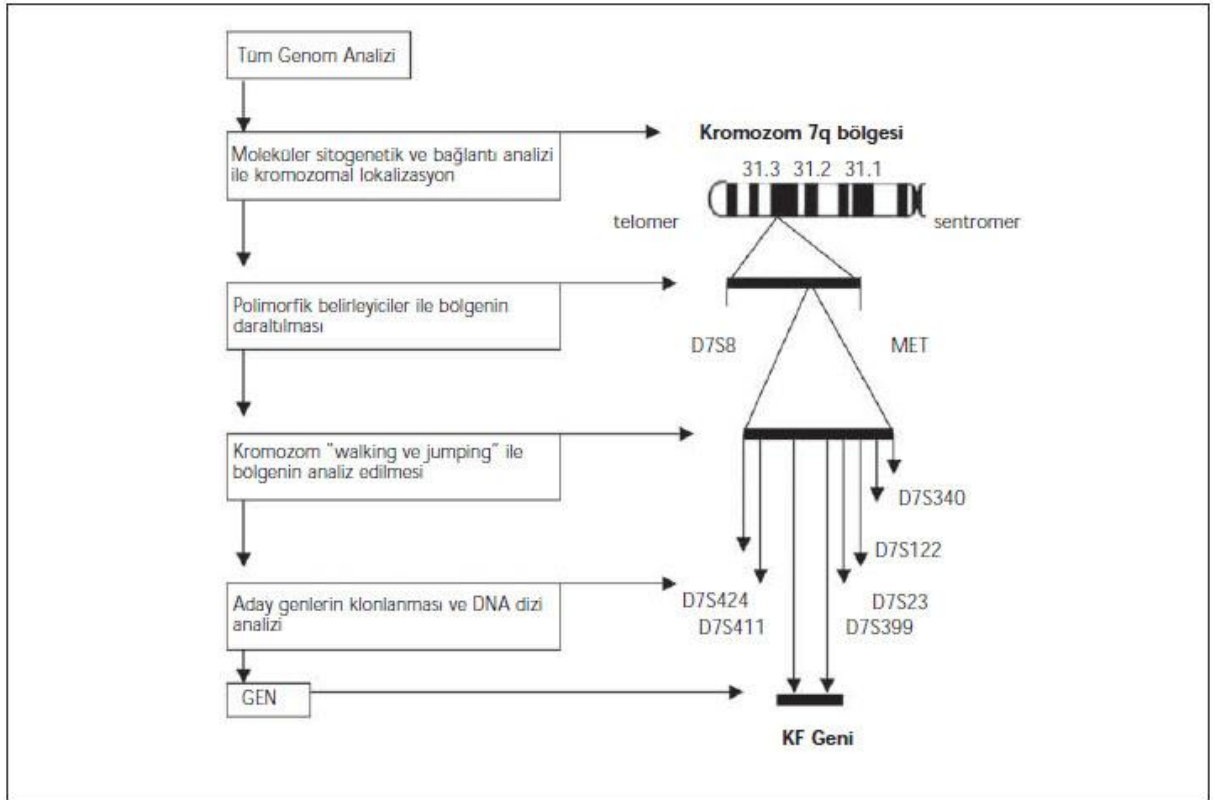
Hastalığın klinik bulguları yaşa, mutasyon tipine ve komplikasyonlara bağlı olarak büyük değişiklik gösterir. Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları, büyüme gelişme geriliği, rektal prolapsus, nazal polip, sinüzit ve infertilite en sık başvuru nedenleri arasındadır. Solunum yollarında küçük yaşlarda *S.aerius*, *H.influenza*, daha büyük yaşlarda *P.aeroginosa* üremesi sıktır. Bronşektazi, hemoptizi, diyabet ve infertilite komplikasyonlarındandır. Klinik tabloyla beraber kardeş öyküsünün varlığı, terde klor düzeyinin yüksekliği ve mutasyonun görülmesiyle tanı konur. Multidisipliner yaklaşımla tedavi edilir.

Biz de bu çalışmada fakültemizde 2008 yılında çocuk göğüs hastalıklarının kurulmasıyla birlikte bu zamana kadar tanı alan, tedavi ve takibi yapılan KF'li hastaların dosyalarının geriye yönelik incelemesiyle hastaların cinsiyet, tanı yaşı, tanı bulguları, tanıdaki boy ve kilosu, anne-baba arasındaki akrabalık, benzer kardeş öyküsü, mutasyon sonucu, hastanede yatış /yıl, *S. Aerius* ve *P.aeriginosa* üremesi ve kolonizasyonu, diğer üreyen mikroorganizmalar, mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon, bronşektazi, bronşektazi yaşı, son FEV1 değeri gibi özellikler tarayıp istatistiki olarak oranını belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

Kistik fibrozis, ter bezleri, solunum sistemi, pankreas bezi ve sindirim sisteminin diğer organları ve üreme sisteminin salgı yapan bezlerini etkileyen multisistemik ve metabolik bir hastalıktır. Otozomal resesif geçer bu yüzden akraba evliliği olan yerlerde insidansı siktir. Dünya genelindeki insidansı 1/2000-3500, taşıyıcılık 1/ 25 dolaylarındadır. Ülkemizde ise bu oran 1/ 2000-2500 dolaylarındadır. Ancak akraba evliliği ülkemizde sık olduğu için, bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Hastalık beyaz ırkta daha siktir. Hastalığın yaygınlığı popülasyonlar arası farklılıklar göstermektedir (**Romeo ve ark 1989**). Örneğin; İngilterede insidans 1/2500 ve taşıyıcılık oranı 1/25 iken Asya ve Afrikalı'larda daha nadir görülmektedir. Siyah Afrikalılarda ise hemen hiç görülmez. 1989 yılında KF aileleri ile yapılan çalışmalarla hastalıktan sorumlu gen tanımlanmıştır.

Şekil 1: KF geni



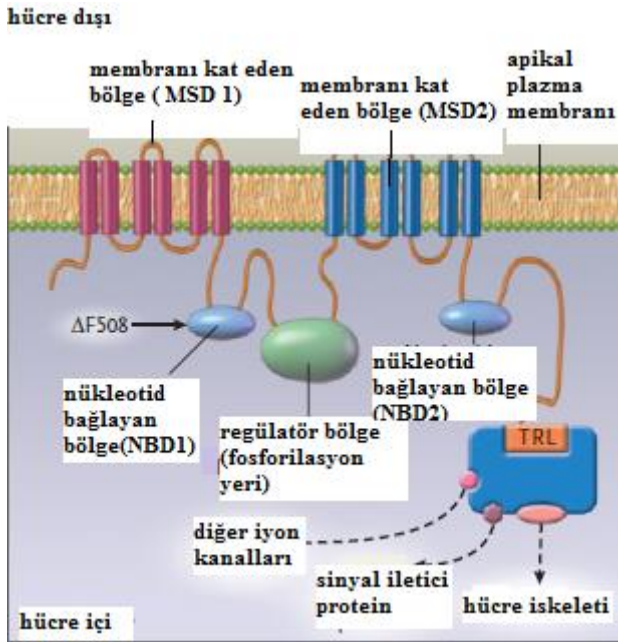
Şekil 1. 7.kromozom q22-31 bölgesinin pozisyonel klonlanması ile KF geninin tanımlanması

Umut S, Saryal S, editors. Türk Toraks Derneği Kistik fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi; 2011

Kistik fibrozis geni 7. Kromozomun q22-31 bölgesindedir. Bu genden, 1480 amino asitten oluşan, KFTR olarak adlandırılan protein sentezlenmektedir. KFTR proteini; havayolu epiteli, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır. KFTR proteini; iki transmembran domain (MSD) ,iki nükleotid bağlama domaini (NBD) bir düzenleyici R domaini olmak üzere beş domain

içerir.

Şekil 2: KFTR protein yapısı

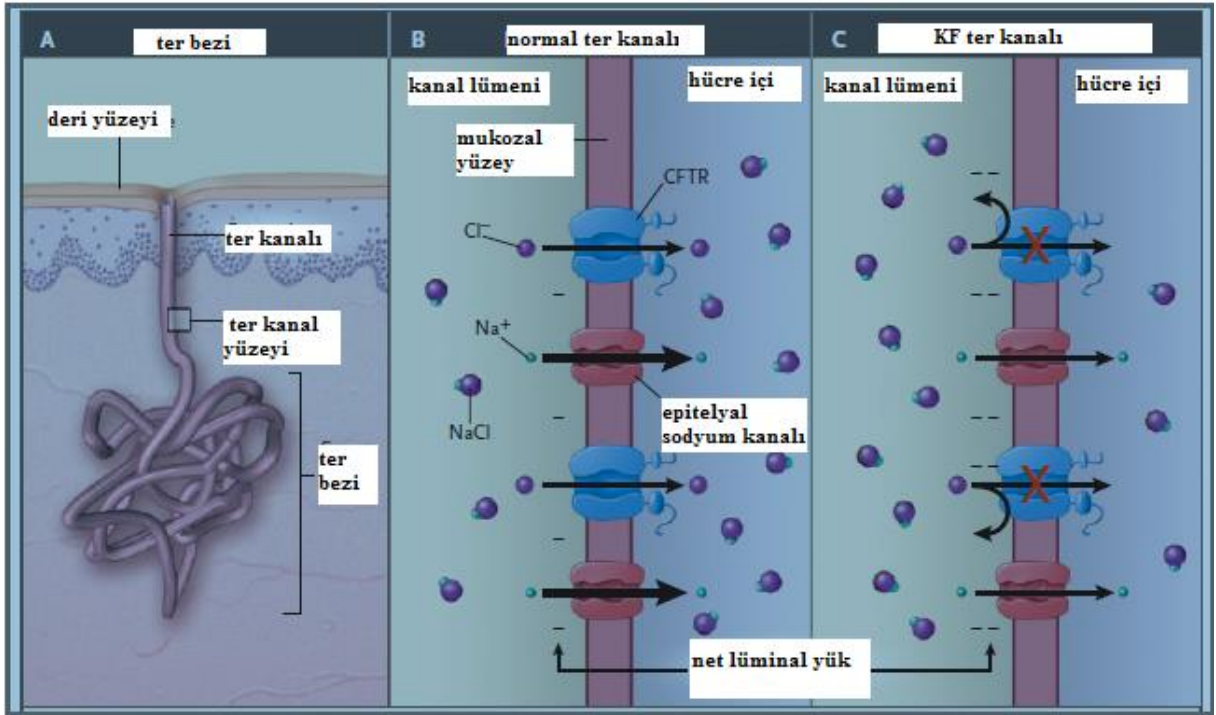


KFTR proteini epitelyum dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden birisidir (**Randak ve ark 2003**). ABC proteini, organik madde transportunda bir medyatör olarak fonksiyon görür. Örneğin multidrug rezistansını kodlayan genleri, prokaryotik ve ökaryotik küçük besin maddelerinin bir kısmını ve moleküler taşıyıcıları içerir (**Borst 2002**). Dolayısıyla KFTR, solunum yolu epitelyum hücre membranlarında klor kanalı olarak işlev yapmakta ve diğer iyonların transportunu düzenlemektedir. Epitelyum hücrelerinde Cl (Klorür) kanalı olarak işlev gören KFTR proteinin diğer hücre kanallarından ayıran belli başlı özellikler bulunmaktadır. Bunların başında küçük, tek kanallı ileti sağlamaları; akım voltaj ilişkisinin doğrusal olması; katyonlardan ziyade anyonlara özgü olması; geçişi zaman ve voltaja bağlı olmaksızın sağlamaları; aktivitelerinin cAMP bağımlı fosforilasyon ve hücre içi nükleotidler tarafından düzenlenmesi yer almaktadır. Membranı kat eden bölge (MSD)' ler Cl iyonlarına özgü porların şekillenmesine nükleotid bağlayan bölgeler (NBD) transport için gerekli olan enerji kaynaklarını oluşturmak üzere ATP'nin kendisine bağlanıp hidrolize olmasına, R bölgesinin fosforillenmesi ise kanalların aktive olup regüle edilmesine katkıda bulunmaktadır. KFTR proteinin işlev görebilmesi için öncelikle cAMP 'nin R bölgesindeki serin rezidülerini fosforillemek üzere proteinkinaz A'yı uyarması gerekmektedir.

Sağlıklı kişilerde normal olan solunum yolu epitelinde Cl iyonu dışarı salgılanırken

sodyum(Na) iyonu yavaş olarak absorbe edilmektedir. Ancak KF 'li hastalarda meydana gelen mutasyonlar sodyum iyonunun hücresel absorpsiyonunu artırırken, Cl iyonlarının sekresyonunu bloke etmektedir. Sodyum iyonunun absorpsiyonu sırasında suyun submukozaya çekilmesiyle solunum yolu salgıları dehidrate hale gelir. Salgıların dehidrate olması ve mukosilier mekanizmaların işlev görememesi hastalığın gelecekteki seyrinin pankreas yetersizliğine dönüşmesine, alt solunum yollarında tekrarlayan bakteri kaynaklarının ortaya çıkmasına ve erkeklerde kısırlığa yol açan sperm kanallarının tıkanmasına veya ortadan kalkmasına neden olur.

Şekil 3: Normal ve KF ter kanalları



KFTR proteinin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipik ifadesinde farklılıklar gözlenmektedir.

Tablo 1: KFTR protein aktivitesinin fenotipik etkisi

KFTR Aktivitesi	Kistik Fibrozisin Fenotipik İfadesi
≤%1	Klasik KF hastalığı
≤%4.5	İlerleyici akciğer hastalığı
≤%5	Ter testi bulgularında değişiklik
≤ %10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu)
%10-49	Bilinen bir anomali yok
%50-100	Bilinen bir anomali yok (asemptomatik taşıyıcılar)

KFTR geninde günümüze kadar 2000 ‘den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar, gen kodonunun yanlış okunmasına yol açan delesyon ve inversiyonlar kadar, missens ve nonsense nokta mutasyonlarını da kapsar. KFTR geninde tanımlanan mutasyon tipleri tablo 2 de verilmiştir.

Tablo 2: KFTR geninde saptanan mutasyon tipleri

Mutasyon Tipi	Sayısı	Sıklığı %
Yanlış anlamlı mutasyon	667	41.58
Çerçeve kayması	258	16.08
"Splicing"	203	12.66
Anlamsız mutasyon	153	9.54
Küçük delesyon	32	2.00
Büyük delesyon	45	2.81
Promotor	8	0.50
Nükleotid değişiklikleri	236	14.71

En sık görülen mutasyon delta F508 (fenilalanin aminoasitini kodlayan 508.kodonun delesyonudur.) mutasyonudur. Bu mutasyon, Kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkta görülürken, Güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür (**Bobadilla ve ark 2002**). Kanada‘ da bu mutasyonun taşıyıcılık oranı %90’ lara kadar çıkmaktadır (**Stephenson Anne ve ark.**). Ülkemizde ise bu mutasyonun görülme oranı % 20-30 arasındadır (**Ersöz D. 2008**).

Ülkemizde ve bazı ülkelerde en sık görülen mutasyon tipleri şöyledir:

Tablo 3: Bazı Avrupa ülkelerindeki mutasyon oranları

Bazı Avrupa ülkelerinde sıklığı %1'den fazla olan mutasyonların oranları												
	Avusturya	Belçika	Cek Cumh.	Danimarka	Estonya	Fransa	Almanya	İtalya	İspanya	Hollanda	Türkiye	İngiltere
F508del	63.7	75.5	71.6	87.2	54.0	66.8	73.2	51.1	54.4	74.4	34.8	75.3
N1303K		2.9	3.0	1.0		1.4	1.2	4.8	2.5		6.4	
G542X	2.1	2.7	2.2			3.1	1.2	4.8	7.7	1.3	2.8	1.7
W1282X		1.5						1.2				
394delTT				1.9	15.0							
G551D	1.1						1.3					3.1
1677delTA											2.8	

Tablo 4: Toplumumuzdaki KFTR mutasyonları

Toplumumuzdaki KFTR mutasyon oranları	
Mutasyonlar	Sıklığı %
delF508	25.22
1677delTA	5.22
N1303K	4.25
2789+5G-A	3.05
G85E	3.82
G542X	2.62
2183AA-G	2.07
R334W	1.4
W1282X	1.0
Diğerleri	≤ 1

Tüm gen analizi yapılamayan hastalarda KF tanısı atlanabilir.

Mutasyonlar, KTFR proteinin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin Cl aktivitesine göre 6 ana grupta toplanmıştır.

Şekil 4: KFTR mutasyon grupları

Normal	I	II	III	IV	V	VI
Fonksiyonu Tam KFTR	Fonksiyonu Olmayan KFTR	Fonksiyonu Olmayan KFTR	Defektif Kana Regülasyonu	Defektif KFTR Kanalı	Fonksiyonu Az KFTR	Azalmış KFTR Mebran Stabilitesi
Oluşmaya Başlayan KFTR	Oluşmayan KFTR	Yanlış KFTR nin Proteaz Destruksiyonu	Oluşmaya Başlayan KFTR	Oluşmaya Başlayan KFTR	Nadir Oluşan KFTR	Oluşmaya Başlayan KFTR
Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum	Endoplazmik Retikulum
Tam KFTR RNA	Stabil Olmayan Kesilmiş RNA	Tam KFTR RNA	Tam KFTR RNA	Tam KFTR RNA	Doğru RNA Hatalı RNA	Tam KFTR RNA
Çekirdek KFTR DNA	Çekirdek KFTR DNA	Çekirdek KFTR DNA	Çekirdek KFTR DNA	Çekirdek KFTR DNA	Çekirdek KFTR DNA	Çekirdek KFTR DNA
KFTR Defektif	Fonksiyonu Olmayan KFTR Proteinini	KFTR Değiş tokuş Defekti	Defektif Kanal Regülasyonu	Azalmış Kanal İletkenliği	Azalmış KFTR Sentezi	Düşük KFTR Stabilitesi
Mutasyon Tipi	Sessiz Çerçeve Mutasyonu	Yanlış, Aminoasit Değişikliği	Yanlış, Aminoasit Değişikliği	Yanlış, Aminoasit Değişikliği	Yanlış, Aminoasit Değişikliği	Yanlış, Aminoasit Değişikliği
Spesifik Mutasyon Örnekleri	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1g →T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC → T 2789+5G → A 3120+1G → A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Courtesy of Boyle, DeBoeck, Lancet Respiratory Medicine 2013, 1: 158–63

1. Grup mutasyonlar: Bu tip mutasyonlarda (anlamsız çerçeve kayma mutasyonu) stop kodonu oluşmasına neden olduğu için KFTR proteini eksik sentezlenir. Eksik olan KFTR proteini sonucunda aktivitesi, ya eksik ya da olmayan Cl kanalı oluşur. Bu gruptaki sık mutasyonlar W1282X , G542X ‘dir. Dünyadaki sıklığı %10 ‘dur. Predominant fenotip şiddetlidir.

2. Grup mutasyonlar: Bu gruptaki mutasyonda (yanlış anlamlı mutasyon), sentezlenen protein hücre içindeki trafiğin bozulmasına sebep olur. Bozuk maturasyon sonucunda, KFTR proteini membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için Cl kanalları oluşmamaktadır. Bu grupta gözlenen en sık mutasyonlar F508del, N1303K ‘ dir. Dünyada görülen mutasyonların % 70 ‘ini oluşturur. Predominant fenotipi şiddetlidir.

3. Grup mutasyonlar: Bu gruptaki mutasyonlar KFTR proteininin hücre içindeki trafiğinin aksamasına neden olur. Regülasyonda blokaj vardır. KFTR proteinleri hücrenin apikal yüzeyine ulaşabilmektedir. En sık görülen mutasyon G551D ‘ dir. Dünyada görülen mutasyonların % 3 ‘ünü oluşturur. Predominant fenotipi şiddetlidir.

4. Grup mutasyonlar: Bu gruptaki mutasyonlarda, sentezlenen KFTR proteini

hücrenin apikal yüzeyine ulaşmakta fakat Cl kanal aktivitesi tam değildir. En sık görülen mutasyonları ise R117H ve R347P 'dir. Dünyada görülen mutasyonların <2 oluşturur. Predominant fenotip orta derecededir.

5.Grup mutasyonlar: Azalmış KFTR kanal aktivitesine neden olmaktadır. Bu grupta en sık görülen mutasyonlar A455E , 3849+ 10 kb C →T 'dir. Dünyada görülen mutasyonların <1 oluşturur. Predominant fenotipi değişkendir.

6.Grup mutasyonlar: Yeni tespit edilen bir mutasyon grubudur. Burada KFTR membran stabilizasyonu azalmıştır. En sık görülen 4326delTC, Gln1412X gibi mutasyonlardır.

KF 'de fenotip (klinik bulgular) KTFR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sadece grup 1,2 ve 3 mutasyonları taşıyan hastalar, grup 4, 5 ve 6 mutasyonlarından birini taşıyan hastalara göre daha ağır seyreder. Ancak bu sınıflandırma prognozu belirlemede kullanılamaz.

TİPİK VE ATİPİK KF (KF terminoloji)

Kistik fibrozisin, klinik tezahüründe büyük heterojenite mevcuttur. Bazı hastalar, yenidoğan döneminden itibaren tüm klasik semptomlara sahip olabiliyorken diğerleri daha hafif veya atipik formda olabilir. Hastaların bu kategorileri arasında ayırım yapabilmek önemlidir.

1.Klasik veya tipik KF:

Hastalarda bir veya daha fazla fenotipik karakter varsa ve terde Cl konsantrasyonu >60 mmol/l ise klasik veya tipik KF tanısı alır. KF' in fenotipik karakterleri ise kronik sinopulmoner hastalık, spesifik veya karakteristik gastrointestinal sistem(GİS) veya besin anormallikleri, tuz kaybı sendromları ve obstrüktif azospermi ile sonuçlanan erkek genital sistem anormallikleridir. Klasik KF olan hastalarda, ekzokrin pankreas yeterliliği veya yetmezliği görülebilir. Hastalık zaman içinde hızlı progresyon izleyip şiddetli seyredebildiği gibi, çok küçük bir bozulma ile daha hafif seyredebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KTFR geninde KF' e yol açan mutasyon saptanabilir.

2.Atipik KF:

KF'in KTFR genindeki mutasyonlarla ilgili hafif formudur. Klasik semptomların yerine atipik hastalarda en azından bir KF fenotipik özelliği görülür ancak ter testi normal

veya sınırdadır (<40 mmol/l veya 40-60 mmol/l). Bu hastalara tanı konabilmesi için her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyonun gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçümü ile KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması gerekir. Atipik KF, çeşitli organ sistemlerini değişik derecelerde etkileyen bir hastalıktır. Bununla birlikte kesin klinik belirti ve semptomlar solunum, gastrointestinal sistem (GİS), endokrin, metabolik ve genitoüriner sistemi etkileyerek, doktoru KF açısından uyarır. Çocukluk çağında atipik KF 'li hastaların, tipik KF 'li hastalara göre hastanede yatışı daha azdır (**Widerman 2014**). Bazen atipik hastalar erişkin çağa kadar tanı almayabilir, erişkin çağda tanı konabilir.

Atipik KF'de respiratuar semptomlar daha hafif ve yetişkin çağa kadar olmayabilir. Ancak tipik KF 'de olduğu gibi tekrarlayan pnömoni, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik sinüzit veya nazal polipozis olabilir.

Atipik KF 'de endokrin pankreas disfonksiyonu ilk presentasyon olabilir (**Starkman ve Das 2004**). Olgularda diyabet mellitus, özellikle sıcak çarpması ve dehidratasyona bağlı olarak hipokalemik, hipokloremik metabolik alkaloz gelişebilir. Genitoüriner sistemde (GÜS) erkeklerde bilateral ductus deferens yokluğuna bağlı azospermi, bayanlarda kalınlaşan servikal mukozaya bağlı, anormal ovaryal döngü ve azalmış ovaryan rezerv olduğunu gösteren kanıt olmamasına rağmen fertilitede azalma gözlenir. Beslenme yetersizliğine bağlı gelişen dermatitler, açıklanamayan anemi de erken bulgular arasındadır.

KF DE TANI

Tanı kriterleri :

Mutasyon analizi

2 KF mutasyonu (+) tanı

Tek mutasyon (+) klinikle birlikte

Laboratuvar

Klinik değerlendirme

Laboratuvar :

Nazal potansiyel fark ölçümü

72 saatlik gaitada yağ

Serum tripsinojen düzeyi (7-8 yaş)

BAL (Bronkoalveoler lavaj) mikrobiyal florası

Yenidoğan immünreaktif tripsinojen (IRT) 14-16 dan yüksek

KFTR kanal aktivitesinin ölçümü

Atipik prezentasyonda ek tetkikler:

- 1.Toraks yüksek rezolüsyonlu kontrastlı tomografi (HRCT)
2. Paranasal sinüs görüntülemesi
- 3.Pankreatik fonksiyon testleri
 - Gaitada yağ
 - Gaitada elastaz
- 4.Solunum yolu kültürleri
- 5.Solunum fonksiyon testleri
6. Semen analizi

Yenidoğan taraması:

Serum IRT düzeyi KF'li yenidoğanlarda yüksek
Yüksek bulunanlarda ter testi ve mutasyon analizi

Prenatal tanı:

Amerikan Ulusal Sağlık enstitüsünün prenatal tanı önerileri:

Aile öyküsü pozitif olanlar

KF'li bireylerin eşleri

Gebelik planlayan ve prenatal tanı almak isteyen tüm çiftler

Konjenital bilateral vas deferens yokluğu olan ve sperm aspirasyonu yöntemiyle baba olmak isteyenler önerilmiştir.

Teknikler:

1.Mutasyon analizi

Amniyon sıvısı

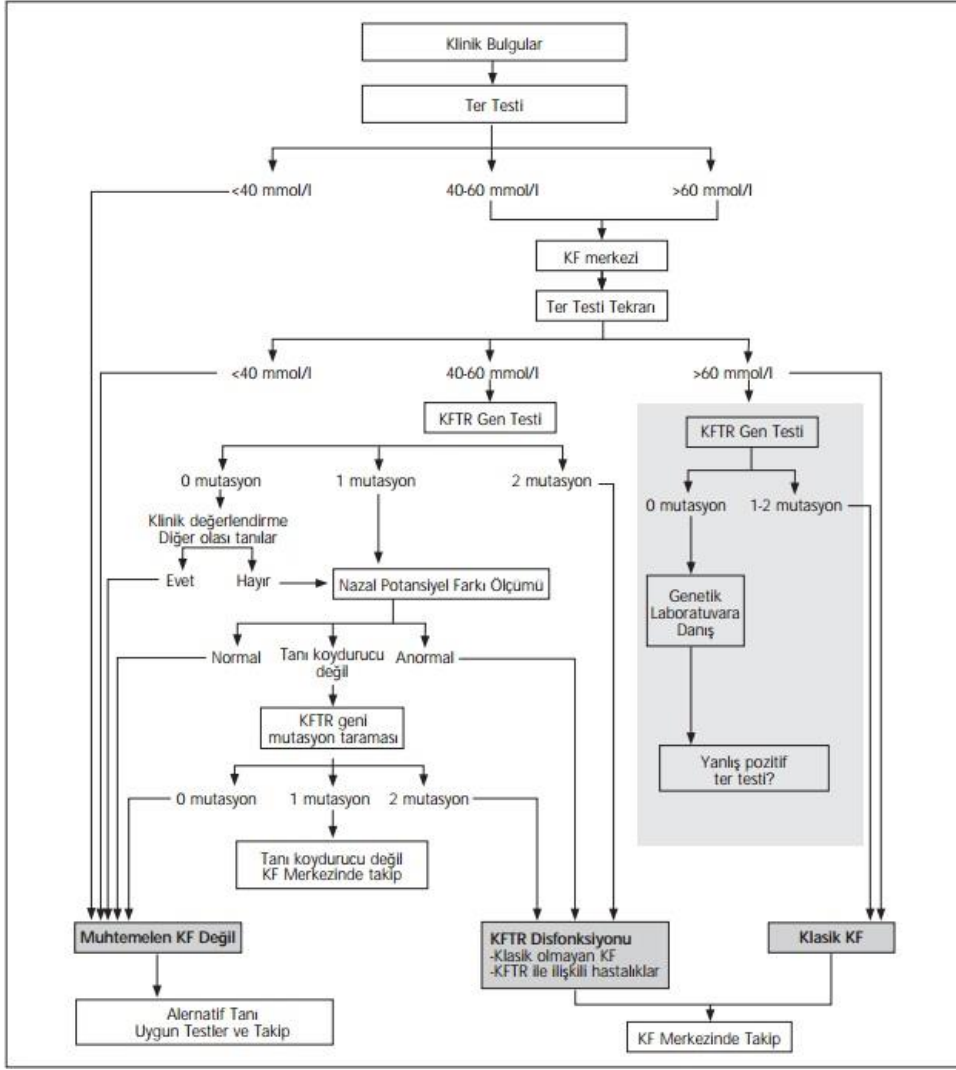
Koryon villus biyopsisi

Tanıda:

- Bir veya daha fazla fenotipik karakteristik özellik
Veya
- KF olan kardeş öyküsü
Veya
- Yenidoğan döneminde (+) tarama testi
Ve
- 2 veya daha fazla terde yüksek klor saptanması
Veya
- 2 KF mutasyon gösterilmesi
Veya
- Anormal nazal potansiyel farkı

Moleküler Tanı:

Ter testinin orta değerlerinde KFTR mutasyon metodları kullanılarak DNA analizleri yapılır ve gerekirse ter testi tekrarlanır. Birçok uzman, DNA analizini pozitif ter testi olan hastalarda epidemiyolojik ve prognostik olarak ister.



Umud S, Saryal S, editors. Türk Toraks Derneği Kistik fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi; 2011

Tablo 5: KF ve ter testi

TER TESTİ:

Spesifik mutasyon testleri, nazal potansiyel fark, immün reaktif tripsin, gaytada pankreatik enzim ve yağ tayini bazı vakalarda yararlı olmasına rağmen, terde Cl testi ana laboratuvar doğrulama testidir.

Endikasyonlar: Aşağıdaki hasta gruplarına KF tanısı için ter testi uygulanır:

- KF, yenidoğan taramalarında pozitif sonuç elde edilenler (asemptomatikse >2 yaş, >2 kg olanlara uygulanır)
- İnfantlarda KF düşündürülen bulgular (Mekonyum ileusu gibi...)
- Çocuklarda ve yetişkinlerde KF 'i düşündürülen bulgular (erkek infertilitesi, kronik

solunum yolu enfeksiyonları veya kronik sinüzit...)

- KF'li kardeş olması

Semptomatik yeni doğanlarda (örneğin mekonyum ileusu olanlarda) yeterli ter toplanamazsa, ter testi erkenden yapılmalıdır.

Yaşa göre ter klor düzeyleri:

Yenidoğan ve <6 aydan küçük olan infantlar:

- <29 mmol/L: Normal (KF olma ihtimali düşük)
- 30-59 mmol /L: Orta (KF olabilir)
- >60 mmol /L : Anormal (KF olma ihtimali yüksek)

>6 ay infantlar, çocuklar ve yetişkinler :

- <39 mmol/L: Normal (KF olma ihtimali çok düşük)
- 40-50 mmol/L : Orta (KF olabilir.)
- >60 mmol /L: Anormal (KF olma ihtimali yüksek)

Ter testi 2 yöntemle yapılır :

1. Gibson Cooke
2. Macroduct yöntemleri

Her iki yöntemde de iyontoforez ve ardından ter toplama işlemi yapılır. Gibson Cooke yönteminde toplanan terde klorün analizi titrasyonla yapılır. Macroduct yönteminde toplanan terde klorün analizi konduktivite ile ölçülür. Gibson Cooke yönteminde terde klor konsantrasyonu 0-40 mmol/l aralığında ise normal, 40-60 mmol/l aralığında ise şüpheli, 60 mmol/l ve üzerinde ise yüksek olarak yorumlanır. Terde klor konsantrasyonunun 160 mmol/l den fazla çıkması mümkün değildir. Bu sonuç yöntemde hata olduğunu gösterdiğinden tekrar edilmelidir. Macroduct yönteminde ise ölçülen değer konduktivitedir ve terde sadece klorun değil, sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu konduktivite ölçülmüş olur. Bu nedenle, bulunan konduktivite değeri 0-60 mmol/l aralığında ise normal, 60-90 mmol/l aralığında ise şüpheli, 90 mmol/l ve üzerinde ise yüksek olarak kabul edilir. Konduktivite değerleri pozitif ya da sınırdaki çıkarsa tanının desteklenmesi için Gibson-cooke yöntemiyle terdeki klor konsantrasyonunun direkt ölçümü yapılmalıdır.

Ter testinin pozitif olduğu durumlar:

1. G6PD eksikliği
2. Malnütrisyon
3. Nefrojenik diabet insipitus
4. Atopik dermatit
5. Çölyak hastalığı
6. Mukopolisakkaridoz
7. Fukosidoz
8. Tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik
9. Anoreksiya nevroza
10. Otonomik disfonksiyon
11. Ektodermal displazi
12. Egzersiz (özellikle sıcak havada)
13. Familyal kolestaz
14. Hipogamaglobulinemi
15. Ailevi hipoparatroidizm
16. Klinefelter sendromu
17. Mauriac sendromu
18. Nefroz
19. Uzun süreli prostoglandin E1 infüzyonu
20. Psödohipoaldosteronizm
21. Psikososyal büyüme geriliği

Ter testini tekrarlama endikasyonları:

1. Tüm pozitif ter testleri mutlaka tekrar edilmelidir; KF tanısı için tek bir pozitif ter testi yeterli değildir.
2. Tüm sınırdaki ter testleri tekrar edilmelidir. (40-60 mmol/L)
3. KF olduğu düşünölen ancak beklenen klinik gidişı göstermeyen hastalarda ter testi tekrar edilmelidir.

Ter testinin tekrarı, ilk testten sonraki herhangi bir zamanda yapılabilir, ancak en uygun zaman, hastanın klinik olarak stabil ve iyi hidrate olduğu, akut bir enfeksiyonunun

olmadığı ve mineralokortikoid almadığı bir dönem olmalıdır.

Ter Testinin Riskleri:

Bazı hastalarda pilokarpin ya da elektrik stimülasyonuna reaksiyon sonucu yanık ya da ürtiker olabilmektedir. İritasyonun diğer nedenleri iyontofrez 4 Ma' den daha fazla akım verilmesi ya da hasar görmüş bir elektrod yüzeyi olabilir. Ancak iyi eğitilmiş teknisyenler sayesinde bu riskleri minimuma indirmek mümkün olabilmektedir.

Nazal Potansiyel Fark Ölçümü:

Burun mukozasından 'transepitelyal potansiyel fark'ın ölçülmesi, KFTR aktivitesinin değerlendirildiği elektrofizyolojik bir testtir. KF' de epitelyum hücrelerinden iyon transportunun bozulması, normal transepitelyal elektriksel potansiyel farkının da değişmesine yol açar.

Kistik Fibrozisde Klinik Bulgular

Kistik Fibrozisde klinik bulgular, hastanın yaşına, tutulan sistemlere ve hastalığın ağırlığına göre farklılık gösterir. Semptomların ortaya çıkış zamanı hastadan hastaya değişmektedir. Hastalık birçok sistemi tutabildiği için klinik bulgular heterojendir (**Rajan ve Saiman 2002, Foweraker 2009**). Eskiden hastaların çoğuna KF tanısı semptomlara dayanılarak konuyordu. 2001 de yenidoğan taramalarıyla tanı koyma oranı <% 10 iken, 2011 de bu oran % 60 'lara kadar yükselmiştir.

Yenidoğanda ve çocuklarda semptomatik prezentasyon:

Mekonyum ileusu %20

Respiratuar semptomlar %45

Gelişme geriliği %28

Mekonyum ileusu tespit edilen hastalarda, tanı koyma süresi 2 haftadır, diğer semptomlarla presente olurlarsa tanı yaşı ortalama 14.5 aydır.

KF düşündüreren ancak daha az spesifik ve mutlak ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik bulgular da vardır. Tanıya yardımcı olan ve sık rastlanan tipik klinik bulgular aşağıda yer almaktadır.

KF için spesifik bulgular :

Gastrointestinal : Mekonyum ileusu

Ekzokrin pankreas yetmezliği

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)

Sinopulmoner : Mukoid *Pseudomonas aeruginosa* ile akciğer enfeksiyonu

Üst loblarda bronşektazi

Burkholderia cepacia ile enfeksiyon

Nazal polip

Diğer : Hipokloremik alkaloz

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu

KF düşündüren ancak daha az spesifik bulgular:

Büyüme geriliği

Radyolojik olarak

Hipoproteinemi

Kronik prodüktif öksürük

Kolelitiazis

Parmaklarda çomaklaşma

Rektal prolapsus

< 40 yaş osteopeni/osteoporoz

Tekrarlayan pankreatit

Atipik diabet

Bilier siroz

Primer sklerozan kolanjit

Portal hipertansiyon

ABPA(Allerjik bronkopulmoner asperjillozis)

Bronşektazi, atelektazi, hiperinflasyon ve persistan infiltrasyonlar

S.aureus, *H. influenza*, *P. aeruginosa* ile akciğer enfeksiyonu

KF de klinik bulgular, yaşlara göre farklılık gösterir :

Tablo 5: KF’de yaşa göre klinik bulgular

Yenidoğan dönemi	Süt çocukluğu dönemi
Öksürük, takipne, wheezing, retraksiyon	Sık ÜS YE
AC grafisinde havalanma fazlalığı	Tekrarlayan bronşiolit, AC enfeksiyonu
Segmental veya lobar atelektazi, bronşiolit benzeri tablo, solunum güçlüğü	Öksürük, hırıltı, balgam
Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi	Tekrarlayan ve kronik ishal, yağlı pis kokulu gaita , rektal prolapsus, invaginasyon
Uzamış sarılık	Büyüme geriliği, ciltte tuzlu tat, sıcak çarpması, dehidratasyon
Kilo alamama	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz
	Hipoproteinemi, ödem

Çocukluk dönemi	Adolesan / Erişkin
Tekrarlayan sinüzit, polip	Sinüzit, nazal polip
Tekrarlayan AC enfeksiyonu	Tekrarlayan AC enfeksiyonu
Üst loblarda atelektazi, bronşektazi	bronşektazi
Tedaviye dirençli astım	Hemoptizi
Göğüs ön arka çapında artma	ABPA
Parmaklarda çomaklaşma	Solunum yolu hastalığıyla birlikte atipik diabet, pankreatik yetmezlik
KF e özgü mikroorganizmaların izolasyonu	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	Gecikmiş puberte
İdyopatik tekrarlayan kronik pankreatit, kolestazis, biliyer siroz	Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi
Sklerozan kolanjit	

Prenatal Prezantasyon:

Bazı KF 'li vakalarda rutin yapılan prenatal USG' da anormal bulgular ortaya çıkar. (hiperekojenik bağırsak..) Mekonyum peritonit bulgusu (fetal periton boyunca dağınık kalsifikasyon görme), bağırsak dilatasyonu veya safra kesesi yokluğunda hastanın KF olma riski çok yüksektir. Fetal USG da bu bulgular tespit edildiğinde prenatal olarak KF taşıyıcılık taraması önerilir.

Yenidoğan Dönemi

Solunum sistemi: Akciğer doğumda genellikle normaldir ancak inflamasyon ve enfeksiyonlar hızla gelişebilir. Solunum sistemi bulgularının nedeni; koyu ve yapışkan balgamin akciğerde oluşturduğu tıkanıklıktır. Öksürük, whezing, takipne, solunum sıkıntısı, retraksiyonlar ve bunların sonucunda hipoksi gelişebilir. Akciğer grafisinde yer değiştiren atelektaziler, havalanma artışı ve pnömoniye ait görüntüler olabilir.

Gastrointestinal sistem: Mekonyum ileusu, yenidoğanda bağırsakların mekonyumla obstrüksiyonuyla karakterizedir. Yenidoğan döneminde görülen en erken bulgudur. Yaklaşık olarak olguların % 10 -20 'de görülür. Diğer taraftan premature infantlarda KF olmadan mekonyum ileusu olabilirken, mekonyum ileusu olan infantların %80-90 da KF vardır.

Mekonyum ileusu tespit edilen hastalar KF yönünden araştırılmalıdır. İleus sonucunda batında distansiyon, perforasyon, peritonit ve intestinal atrezi görülebilir. Pankreatik yetmezlik KF' li olguların yaklaşık % 85-90 'ında görülür. Yenidoğan döneminde yağlı kötü kokulu gayta, gaz problemleri ve beslenme intoleransı gelişir. Bunun sonucunda malabsorbsiyon ve kilo alamama problemi ortaya çıkar.

Visköz safranin safra yollarını tıkanmasıyla birlikte sarılık görülebilir. Olguların % 0,7 'sinde gözlenir. Neonatal kolestazis saptanan olgularda KF araştırılmalıdır.

Süt Çocukluğu Ve Çocukluk Dönemi

Üst solunum yolu: Kfli hastaların yaklaşık olarak yarısında kronik rinosinüzit ve nazal polip bulunur. Bunların bulunması, üst solunum yolunda disfonksiyona, solunan havanın filtre edilememesine, nemlendirilememesine, ısıtılamamasına nihayetinde ilave patolojilere ve yaşam kalitesinde bozulmaya sebep olur (**Wiatrak ve ark 1993, Ryan 2008, Elmas 2002**). Üst solunum yolu, fırsatçı mikroorganizmaların ilk kolonizasyon yeri

ve rezervuarıdır. Bu yüzden erken dönemde tedavi hastalığın alt solunum yoluna ilerlemesini engeller.

KF ' li hastalarda allerji olmadan nazal polip siktir. Bu yüzden nazal polibi olan çocuklar KF yönünden araştırılmalıdır. Nazal polipler sıklıkla çok miktardadır ve çoğu zaman cerrahi olarak çıkarılsa bile tekrar eder (**Yung 2002, Mainz 2009**). Frontal ve sfenoid sinüslerin aplazik veya hipoplazik olması KF 'de sık rastlanan bir bulgudur (**Elmas 2002**). >8 ay hastaların %90-100 radyografide paranasal sinüslerde opasifikasyon meydana gelir.

Mukosel varlığı çocuklarda nadir bir bulgudur ve KF düşündürmelidir. KF' de sıklıkla pansinüzit gözlenir (**Wiatrak 1993, Elmas 2002**). Kronik rinosinüzitte sıklıkla burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma duyusunda azalma ve sinüslerde dolgunluk hissi vardır. Diğer semptomlar arasında baş ağrısı, öksürük, kulaklarda dolgunluk hissi, ağızda kötü koku, yorgunluk, huzursuzluk, horlama, ağızdan nefes alma, burundan konuşma ve beslenme zorlukları sayılabilir (**Elmas 2002, Mainz ve Koitschev 2009**). KF'de sinüzite neden olan mikroorganizmalarla alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan mikroorganizma spektrumu aynıdır bu nedenle tedavide özellikle KF' e özel patojenleri kapsayan, P. aeroginosa'yı da içeren antibiyotik tedavisi 3-6 hafta süreyle verilmelidir (**Mainz ve Koitschev 2009**).

Alt solunum yolu: KF de sık tutulan organlardan biri de akciğerlerdir. Akciğer hasarının şiddeti, hastanın yaşam kalitesini ve süresini etkiler. KFTR genotipinin farklılıklarından ve diğer bireysel farklılıklardan dolayı, klinik semptomlar çok geniştir ancak bu semptomlar yokluğunda pulmoner anormallikler tespit edilebilir.

En sık görülen semptom öksürüktür. Öksürük başlangıçta kuru iken sonradan balgamlı bir karakter kazanır. Balgamlı öksürük, sabahları ve aktivite sonrasında daha belirgin ve pürülan niteliktedir. Bu hastalar erken yaşlarda düzelmeyen ya da tekrar eden wheezing atakları, pnömoni, kronik öksürük gibi nedenlerle başvurabilirler. Akciğer enfeksiyonların sayısı ve şiddeti arttıkça bronşektazi, atelektazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu ve solunum yetmezliği gibi bulgular tabloya eklenir (**Balfour ve Elborn 2007, Davis 2006, Ratjen ve Doring 2003, Knowles ve Durie 2002**).

Fizik muayenede göğüs ön-arka çapında artış, yaygın ve lokalize raller, wheezing saptanır. Siyanoz ve çomak parmak geç bulgudur. Atelektazi, hemoptizi, bronşektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale gibi komplikasyonlar 1.dekattan sonra ortaya çıkar. Radyolojik olarak erken dönemde, bilateral havalanma artışı ve peribronşial kalınlaşmalar görülürken,

komplasyonlara ait bulgular geç dönemde saptanır. Özellikle st loblarda görülen bilateral bronşektazi KF için tipik ancak geç bir bulgudur.

Gastrointestinal sistem: Pankreatik yetmezlik hastaların büyük bir kısmında görülür. Malabsorbsiyonuna bağlı batında distansiyon, yağlı kötü kokulu gaita, büyüme geime geriliği bu dönemde de rastlanan bulgulardandır. Olguların % 15 ‘ inde rastlanması nedeniyle rektal prolapsus varlığında KF araştırılmalıdır (**Ryan 2008, Mainz ve Koitschev 2009, Lykavieris ve ark 1996**). Bu durum kabızlık ve pankreatik enzim tedavisi almadığında daha sık olur.

Pankreatik yetmezlik, tekrarlayan pankreatit atakları, yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) eksikliklerine bağlı anemi, kanama diyatezi, ciltte döküntüler, rikets ve keratokonjonktivit gibi göz komplasyonları geiebilir. Ayrıca protein emilimindeki bozukluk sonucu hipoproteinemi ve dem görülebilir.

Su ve elektrolit kaybı özellikle süt çocuklarında ve sıcak havalarda önemli sorunlara neden olabilir. Terden fazla miktarda tuz kaybı olması nedeniyle oral tuz alımının yeterli olmadığı durumlarda dehidratasyon, hipokloremik, hiponatremik, metabolik alkaloz (psödo-Bartter sendromu) geiebilir.

Adolesan Ve Erişkin Dönem:

Farklı mutasyon tiplerinin tanımlanması ve klinik bulguların daha hafif olduğu olgular bu dönemde tanı alabilmektedir. Yine erken tanı ve tedavi yöntemleri ile KF’li hastaların yaşam süreleri uzamakta ve erişkin döneme ulaşabilmektedirler.

Solunum Sistemi:

Tekrarlayan /kronik sinüzitis, pansinzitis ve nazal polipler bu yaş grubunda siktir. Tekrarlayan AC enfeksiyonları, bronşektazi bu dönemde de görülebilmektedir. ABPA olguların % 1-15 ‘ inde görülür ve ABPA varlığında KF mutlaka araştırılmalıdır. ABPA diğer AC bulgularının da ağırlaşmasına neden olabilir (**Mastella ve ark 2000**).

Gastrointestinal Sistem:

İntrahepatik kanallarının obstrüksiyonu sonucu geien fokal bilier siroz hastaların % 5 ‘ inde görülür ve genellikle 15 yaşından sonra bulgu verir. Bilier siroz portal hipertansiyona ve ösefagus kanamalarına sebep olabilir. Primer sklerozan kolanjit diğer bir bulgudur.

Endokrin Sistem:

25 yaşın üzerindeki hastalarda KF le ilişkili diabet görülmektedir. Diabet gelişmemiş adolesanlarda da %40 oranında glukoz intoleransında bozukluk görülmektedir (**Ryan 2008**). Vitamin D eksikliğine bağlı osteoporoz oluşabilir.

Ürogenital Sistem:

Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve buna bağlı gelişen azospermi sonucu erkek hastaların %90-95' inde infertilite görülür. Spermatogenez etkilenmemiş olmasına rağmen sperm transportunda defekt vardır. Hastaların çoğunda inkomplet wolf kanalları ve vas deferens yokluğu mevcuttur. Bu da gösteriyor ki KFTR geni bu yapıların organogenesisinde önemli rol üstleniyor. Konjenital vas deferens yokluğu ve normal AC fonksiyonu olan erkeklerin yaklaşık olarak yarısında KFTR ile ilgili 2 mutasyonun olduğu tespit edilmiştir. Mikrocerrahi olarak sperm aspirasyonu ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonuyla, hastaların çocuk sahibi olmaları mümkündür.

Kadınlarda koyu yapışkan mukus nedeniyle kronik servisit ve fertilitate bozuklukları görülebilir. İnfertilite oranı % 20 civarındadır.

Bunların dışında osteoporoz, kifoskolyoz ve bunlara bağlı kırıklarla birlikte, rekürren venöz tromboz, nefrokalsinozis ve nefrolitiazis görülebilir.

AKCİĞER TUTULUMU

KF sindirim sistemi, ter bezleri, üst ve alt hava yolları ve üreme sistemini etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Ancak progresif akciğer hastalığı, mortalite ve morbiditenin ana nedenidir (**Ratjen ve Döring 2003**). KF'de hastaların >%90 ölüm nedeni akciğer hastalığına bağlı solunum yetmezliğidir. Bu nedenle akciğer ve solunum yolu tutulumu hastaların klinik ağırlığını, yaşam süre ve kalitelerini belirleyen ana sistem tutulumunu oluşturur. KF' li bebeklerin akciğerlerinin intrauterin dönemde etkilenmediği, ancak doğumdan hemen sonra değişikliklerin başladığı kabul edilmektedir.

KF, solunum yolu epitelinde anormal Cl ve Na transportuyla karakterizedir. Bunun sonucunda kalın, yapışkan hava yolu sekresyonu oluşur (**Rowe ve Miller 2005**). Doğumdan sonraki değişen zamanlarda, hastaların solunum yollarında kronik enfeksiyonlar gelişir (**Gibson ve ark 2003**). Sonuç olarak solunum yetmezliği oluşur.

Progresyon ise genetik faktörlerde olduğu gibi çevresel faktörlere bağlıdır. Çeşitli tedavi yöntemleri vardır. (Mekanik hava yolu temizliği, antimikrobiyaller, bronkodilatatörler, oksijen desteği, mukolitikler ...gibi.)

Pulmoner Hastalığının Gelişimi:

KF, 7.kromozomda KFTR proteinini kodlayan gende mutasyon sonucu oluşur (**Rommens ve ark 1989**). KFTR, Cl kanal düzenleyicisi olarak görev yapar. Bu da hücre yüzeyindeki Na ve Cl kanal aktivitelerini regüle eder. Buradaki defekt sonucu hava yolları koyu ve yapışkan bir hal alır (**Wine 1999**).

Patogenez :

Akciğerlerdeki problem esas olarak kronik enflamasyon sonucu gelişir ve bu enflamasyon sonucunda ileri dönemde üst lobları tutan yaygın bronşektazik alanlar oluşur. Akciğerdeki zedelenmesinin artmasıyla birlikte fibrozis oluşur ve solunum yetmezliği gelişir. Hava yollarının kalın visköz sekresyonlarla dolması kronik hava yolu obstrüksiyonuna ve bu da patojenik bakterilerle kolonizasyona neden olur. Küçük yaşlarda *S. aerius* ve *H. influenza* , daha büyük yaşlarda ise daha sık olarak *P.aeruginosa* üremesi sık görülür. Ayrıca Metisilin rezistans *S.aerius*, *Stenotrophomonas maltophilia* (*S.maltophilia*), *Burkholderia cepacia* (*B.cepacia*) da görülen bakteriler arasındadır. Nontüberküloz mikobakteri, *Asperillus* gibi mantarlar bazı hastaların kliniğine katkıda bulunur. Yaş ilerledikçe bu mikroorganizmalarla kolonizasyon riski artar. Hastaların bir kısmında *Asperillus* kolonizasyonu ile hipersensitivite reaksiyonu gelişir (ABPA). Bunun sonucunda akut veya subakut olarak akciğer fonksiyonlarında bozulma gözlenir.

KF'li hastalarda solunum yollarındaki savunma mekanizmalarını açıklamak için bazı teoriler üretilmiştir. Normal solunum yollarının yüzey epitelinde defensin, lizozim, laktoferrin gibi anti bakteriyel koruyucu proteinler mevcuttur ve bunlar, solunum yollarındaki tuz miktarından etkilenirler. Normalde solunum yollarındaki NaCl düzeyi <50 mikrometre düzeyindedir. KF'de ise bu oran artmıştır. Bu proteinlerin aktivitesinin bozulmasıyla kronik bakteriyel enfeksiyon riski artar. Diğer hipotezde ise; esas sorunun mekanik savunmada olduğunu ileri sürülmüştür. Perisilier sıvısının fonksiyonunu sürdürebilmesi için izotonik olması gerektiği belirtilmiştir. Kistik fibrozisde Na fazla emilmesi, Cl sekresyonunun azalması ile perisilier aktivitenin bozulduğu ve bunun sonucunda silier aktivitenin azaldığı düşünülmektedir (**Matsui ve ark 1998**). Perisilier sıvısının azalması hem silier hem de öksürük ile mukusun temizlenmesini azaltmaktadır.

Buna karşın goblet hücrelerinde müsin salınımı devam etmekte ve KF'li hastaların balgamları plaklar haline gelmektedir. Mukus tabakasının vizkositesinin artmasıyla perisilier tabaka çöker ve mukus tabakası epitelyum hücre yüzeyiyle doğrudan temas eder. Müsin salgısının hipersekresyonu bu tabakayı kalınlaştırır ve böylece hava yolu obstrüksiyonuna yol açar. Bu musin tabakası koyu ve yapışkandır ve epitelyum yüzeyinde biyofilm tabakası oluşturarak ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini azaltır. Hem mukus plakları hem ortamdaki oksijenin kullanılması ortamın oksijen konsantrasyonunu azaltır ve bakterilerin kolayca yerleşmesine sebep olur (**Worlitsch ve ark 2002**).

Birçok antibiyotiğin etkisi anaerobik ortamda azalır . Bakteriler, azalan klerens nedeniyle kolayca temizlenemezler ve vücudun savunma mekanizmalarından korunurlar. KF'li hastalarda *P. aeroginosa* üremesine bağlı anaerobik ortamda biyofilm tabakası oluşur ve böylece antibiyotiklerin etkisi azalır, kronik enflamasyon oluşur. Bu enflamasyon polimorfonükleer hücrelerin baskın olduğu bir enflamasyondur. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda yapılan bronkoskopi ve alınan BAL 'da bakteri üremesi olmamış ancak enflamasyon bulguları tespit edilmiştir (**Khan ve ark 1995**). Ortamda lökotrien B4, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinler artar ve bunlar kemotraktan etkiyle polimorfonükleer lökositlerin göçünü artırır ve bu hücrelerden elastaz başta olmak üzere proteolitik enzimler salgılanır. Elastaz direkt olarak solunum yollarında bulunan elastini ve diğer yapısal proteinleri parçalar ve bronşektazi oluşumuna sebep olur. Ayrıca bu hücrelerden salgılanan serbest oksijen radikallerinde zedeleyici etkisi vardır. Polimorfonükleer lökositlerin parçalanmasıyla ortamda DNA miktarı artar. Bu da mukusun daha koyu olmasına katkıda bulunur ve klerensi bozar.

Ayrıca KF'nin hava yolu makrofajlarında artmış olan TNF alfa, kaşeksi ve kilo kaybına neden olur ve düzeyleri FEV1 ile ters ilişkilidir.

Solunum sistemi infantil dönemden itibaren :

Üst solunum yolları:

- Pansinüzit
- Nazal polipozis

Alt solunum yolları:

- Yineleyen bronşiolit (wheezing)

- Bronşit
- Bronş hiperreaktivitesi
- Bronşektazi
- Yineleyen pnömoni
- Atelektazi
- Pnömotoraks
- Hemoptizi
- ABPA
- Solunum yetersizliği

Üst Solunum Yolları:

Pansinüzit:

KF'li hastalarda solunum yolu epitelinin etkilenmesinden dolayı inflamasyon, enfeksiyon yıkıcı olur ve KF'li hastaların büyük çoğunluğunda sinüzit semptomları oluşur. İnsidansı bilinmemekle birlikte en sık 5-14 yaşları arasında gelişir. Sinüs hastalığının semptomları:

- Baş ağrısı, yüz ağrısı
- Postnazal akıntı
- Nazal konjesyon
- Öksürükte artış (şiddetli gece öksürüğü)
- Ateş' dir.

Baş ağrısı yetişkinlerde ve adolesanlarda sıktır ve tipik ağrı kesicilere cevap vermez. KF'li hastalarındaki sinüzitin KF'olmayanlara göre fiziksel ve radyolojik bulguları farklıdır. Nazal polip fiziksel bulgular içinde en ayırıcı özelliştir. Lokalizasyon ve boyutlarına göre problemlere yol açar. Frontal sinüs agenezisi ve anatomik bozukluğu KF'li hastalarda yaygındır ve düz radyografide gözlenebilir.

KF'de sinüzite en sık yol açan mikroorganizmalar :

- *Staphylococcus aerius*
- *Haemophilus influenza*

- *Psödomonas aeruginosa*
- *Burcholderia cepacia*
- *Achromobacter xylosoxidans*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

KF sinüzitlerinde non-bakteriyel infeksiyon ajanları da bulunabilir. Aspergillus yetişkinlerin %40 'ında semptomsuz olarak sinüslerde kolonize olur. KF'li hastalar, sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonları açısından KF olmayanlara göre daha kolay etkilenmez, dayanıksız değildirler. KF'e bağlı sinüzitin tespiti, esas semptomlara dayanır. Nazal sürüntü ve aspiratların bakteriyel kültürü antibiyotik seçiminde yardımcı olur.

Tedavide:

- Antibiyotikler
- Nazal steroidler
- Salin ve antibiyotiklerle mekanik temizlik, antihistaminik ve dekonjestanlar
- Cerrahi müdahale kullanılır.

Nazal Polipozis:

Okul öncesi dönemden itibaren KF'li hastaların hayatları boyunca nazal polip görülme oranı %50 'lere varan oranlarda görülür ki bu KF olmayan çocuklarda daha azdır. Nazal polipozisin KF' de patojenik faktörleri çok açık değildir. Bununla birlikte, mukozal glandlardan defektif epitelyal iyon transportu KF' de ana rol oynar. Visköz sıvı mukosilier klerensi bozar. Kronik patojen kolonizasyonu ve nötrofil ağırlıklı kronik inflamasyonu artırır. Mukus 30-60 kez daha koyu kıvamlıdır. Burun tıkanıklığı, postnazal drenaj, ağır fasyal ağrı, horlama, oküler kaşıntı, hapşırma ve rinore gibi şikayetlere neden olur. Nadiren de olsa epistaksis ve uyku apne sendromu yapma riski vardır. Hali hazırda KF'de nazal polipozis küratif değildir. Polipler genellikle steroid ve basit cerrahi işlemlerle tedavi edilir. Cerrahi risk olarak; kanama, beyin ve gözlerde etkilenme gözlenebilir. Majör faydaları ise koku duyusunun artması, nazal, fasyal ağrı ve konjesyonun azalmasıdır. Nazal polipozisten korunma önerileri:

- Nazal inflamasyonu azaltmak için oral ya da nazal steroid kullanmak
- Alerjiyi kontrol etmek için antihistaminikler, sinüs enfeksiyonlarını engellemek için

antibiyotik kullanmak

- Sinüsleri tuzlu suyla temizlemek

Bronşektazi

KF' li hastalarda bronşektazi erken dönemde meydana gelir ve yenidoğanlarda hayatın 10.haftasında tespit edilebilir. Kalıcı ve progresif bir seyir izler. Hayatın erken döneminde BAL sıvısında nötrofil elastaz aktivitesinin olması KF'li hastalarda erken bronşektazi oluşumuyla ilgilidir. KF' in meydana getirdiği hastalık ve ölüm, bronşektazi ve solunum yetmezliği ile karakterize, progresif seyreden yıkıcı akciğer hasarı sonucu oluşur. Kompüterize tomografi (CT), bronşektazi sonucu oluşan akciğer değişikliklerini tespit edebilir. KF'li çocuklarda bronşektazi prevalansı tam olarak bilinmiyor ancak Australian Respiratory Early Surveillance Team for cystic fibrosis (AREST CF) ve Australasian cystic fibrosis Bronkoalveoler Lavage (ARESTFCF) çalışma grubu tarafından yapılan çalışmalara göre; yaşamın ilk 3-5 yaşları arasındaki KF'li çocuklarda CT 'nin tespit ettiği bronşektazik alanlar mevcuttur (**Stick ve ark 2009, Wainwright ve ark 20011**). Ancak verilen en iyi tedaviyle bile çocukların yaklaşık olarak %75'inde kalıcı ve progresif bronşektazi meydana gelir (**Mott ve ark 2012**).

Bronşektazi için risk faktörleri:

- Vücut kitle indeksinde (VKİ) Z skorunun düşük olması
- Erkek cinsiyet
- Mekonyum ileusu
- Pankreas yetmezliği
- Şiddetli genotip
- CT ve BAL la birlikte respiratuar semptomlar
- Pozitif nötrofil elastaz aktivitesi
- Enfeksiyonlar (S. aureus, P. aeruginosa..)
- Hava hapsinin olması (gas trapping)

Kronik enflamasyon sonucu; akciğer hasarı, bronşektazi ve solunum yetmezliği gelişir. Erozyon alanlarında metaplazi ve hiperplazi oluşur. Solunum yolu lümeninde mukoid plaklar ve inflamatuvar hücreler birikir. Çalışmalarda KF'li çocukların %50-75' inde tomografi ile 3-5 yaşları arasında bronşektazi geliştiği tespit edilmiştir. Özellikle üst loblarda bilateral görülen bronşektazi, KF için patognomiktir.

Atelektazi

KF'de yaygın bronşektazi komplikasyonu sonucu oluşur. Lober atelektazi %4.1, segmental atelektazi %0.8 oranında görülür. Özellikle sağ üst ve orta lobda daha sıktır. Pulmoner semptomlarda artış, plevral ağrı ve dispnede artışla karakterizedir.

Pnömotoraks :

Spontan pnömotoraks, KF'da uzun süreli komplikasyonlardan biridir. Sıklığı %2.8- 8.9 arasındadır. Subplevral bleblerin visseral plevraya rüptüre olmasıyla oluşur. Akut başlangıçlı göğüs ağrısı solunum sıkıntısına neden olur.

Hemoptizi:

KF'li hastaların %1 'inde yılda bir kez hemoptizi oluşur. Masif hemoptizi %5-7 oranında görülür. Genişlemiş olan bronşial arterlerin enfeksiyon ve öksürüğe bağlı olarak rüptüre olmasıyla gelişir.

Solunum Yetmezliği:

İlerlemiş akciğer harabiyeti olanlarda düzelmeyen hipoksemi ve hiperkapni meydana gelir. Egzersiz intoleransı, uykuya meyil ve baş ağrısı oluşur. Oksijen tedavisi, invaziv, non invaziv mekanik ventilasyon ve akciğer transplantasyonu gibi yöntemlerle tedavi edilir.

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis:

Akciğerlerde *Aspergillus fumigatus* (A.fumigatus) karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonudur. Tip 1 ve tip 3 hipersensitivite ile oluşur. Spesifik Ig G ve Ig E cevabı vardır. İnflamatuvar ve obstrüktif bronkopulmoner hasar meydana gelir. Sonuçta da fibrozis gelişir.

ABPA'da tanı kriterleri:

- Başka bir nedeni belirlenemeyen akut ya da subakut klinik kötüleşme
- Serum total Ig E > 1000 IU/ml
- *A. fumigatus* cilt testi pozitifliği veya spesifik Ig E varlığı

- *A. fumigatus* presipitan antikor veya serum *Aspergillus fumigatus* Ig G varlığı
- Radyolojik olarak yeni çıkan infiltrasyon, konsolidasyon, mukus plakları veya santral bronşektazi

Klinik Bulgular

KF'in solunum yolu semptomları, hayatın erken dönemlerinde başlar. Kalıcı akciğer hasarı 2.-3. dekada oluşur. Pulmoner hastalık, KF'lilerin %40'ında primer semptom olarak ortaya çıkar.

Solunum semptom ve bulguları

KF'de solunum yolu semptomları tekrarlayan öksürükler halinde başlar ve daha sonra persistan bir hal alır. Yenidoğanlarda, takipne ve hışıltıyla birlikte, uzun veya tekrarlayıcı epizotları olan bronşiolitler halinde gözlenebilir. Başlangıçta öksürük hafifken sonradan produktif ve sıklıkla paroksizmal hal alır.

Kronik enfeksiyon ve inflamasyon, hava yollarında progresif doku hasarına sebep olur. Nötrofilleren salınan lizozomal enzimler, hava yollarındaki progresif destrüksiyona katkıda bulunur. Hastalık ilerledikçe göğüs ön arka çapının artmasıyla fiçi göğüs gelişir. Geç komplikasyon olarak pnömotoraks ve masif hemoptizi oluşabilir.

KF 'li genç hastalar, yaşitlarına göre obstrüktif uyku apnesi oluşumu bakımından daha yüksek riske sahiptirler. İkisi arasındaki ilişki tam olarak tanımlanamamasına rağmen, inflamasyon ve nazofarengeal obtrüksiyonun rol alabileceği düşünülüyor.

Radyografik Bulgular

Hafif akciğer hastalığı olan hastalarda, akciğer grafisi senelerce normal gözükebilir ancak hastaların çoğunda hafif radyografik bulgular, hayatın 1. dekadında ortaya çıkar. İlk görülebilir değişiklik akciğer filminde aşırı havalanmadır. Bu da akut enfeksiyon tedavisiyle düzelir. Hastalık ilerlerse, aşırı havalanma (hiperinflasyon) kalıcı bir hal alır ve bronkovasküler yapılar belirginleşir. Değişiklikler ilkin üst loblarda daha sonra alt loblarda görülür. Bronkovasküler yapılar genişlemeye devam ederse zamanla bronşektazik ve kistik alanlar oluşur. Aşırı havalanmanın artmasıyla diyafragmada düzleşme, retrosternal boşlukta genişleme ve hastalığın son döneminde kifoz oluşur. Daha sonra özellikle üst loblarda bulunan ince duvarlı kistler, akciğer yüzeyine ulaşır ve sonuçta pnömotoraks gelişebilir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, göğüs radyografisi arasında ya çok az korelasyon vardır ya da hiç yoktur.

Tomografik Bulgular

Toraks tomografisi bazı hastalarda, bronşektazinin derecesini belirlemede yardımcı olabilir. Lokal lezyonu olan hastalarda cerrahi rezeksiyon yerini belirlemede kullanılabilir. Tomografi ile takip atipik mikobakteri tarafından oluşturulan hastalığın durumu veya progresyonunu belirlemede yardımcı olabilir. Tomografideki bronşektazinin derecesi, P.aeroginosa enfeksiyonuyla ilişkilidir. Bununla birlikte pulmoner fonksiyon ve egzersiz performansı arasında belirgin bir korelasyon yoktur. Seri, yüksek rezolusyonlu tomografi, progresif şiddetli hastalığı, stabil pulmoner fonksiyonlara rağmen sıklıkla gösterir (**Letuve ve ark 2008 ,Kuraki ve ark 2002**). Yani pulmoner fonksiyonlardaki değişiklik, tomografi anormalliğinin ardından daha geç fark edilir. KF' li hastaları değerlendirmede seri tomografi taramasını tanımlamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kontrastlı bronkografi: Tomografi çıktığından beri yapılmıyor.

Pulmoner fonksiyonlar: KF'li yeni doğanlarda, akciğer yapı ve fonksiyonlarındaki geç fark edilen değişiklikler hastalığın klinik bulguları gözlenmeden tespit edilebilir. Yenidoğanlarda zorlu ekspirasyon tekniği kullanılarak yapılan pulmoner fonksiyon testleri onaylanmıştır. KF'li infantlarda, yenidoğan taramalarında tanı anında test tipik olarak normaldir. 6 ay civarında akciğer fonksiyonları kötüleşmeye başlar. Yenidoğanların akciğer fonksiyonlarındaki azalma, pulmoner inflamasyon ve enfeksiyon bulgularıyla ilgilidir (**Pillarsetti ve ark 2011**). Zamanla KF'li hastaların çoğunda solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif bir patern gelişir. Erken hava yolu obstrüksiyonunun en sensitif ölçüsü; rezidüel volüm ve total akciğer kapasitesi oranındaki artış ve FEF 25-75 deki azalmadır. Hastalık ilerledikçe, spiromete FEV1 ve FEV/FVC 'deki düşmeyi ortaya çıkarır (**Kuraki ve ark 2002**).

Hiperinflasyon ilerlediğinden dolayı akciğer volümleri, total akciğer kapasitesi ve rezidüel volümdeki artmayı gösterir.

FEV1 değeri, KF 'li hastaların surveyi ile koreledir. Yapılan çalışmalarda; FEV1 değerinin düşüşü, beslenme durumu, P.aeroginosa enfeksiyonu, fizik muayenede kalıcı crackle ve pulmoner alevlenmenin derecesine bağlıdır. FEV1 deki hızlı düşüş veya FEV1 deki beklenen değerin %30 dan daha fazla düşüşü, KF'li hastalarda transplant ihtiyacının indikatörü olabilir. Yapılan çalışmalarda FEV1-beklenen % <30, PaO2 <55 mmHg, PaCO2 >50 mmHg ise iki yıllık ölüm ihtimalinin %50 nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. FEV1

değerinin ölüm riski ve sağ kalımı belirlemede önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır.

KF'li hastalarda hipoksemi ve hiperkapninin görülmesiyle, pulmoner damarlarda ve sağ ventrikülde hipertrofi gelişir. Kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliği meydana gelir. KF'de erken dönem akciğer hastalığında, tedavinin etkinliği ve takibinde manyetik rezonans çalışmaları radyasyon olmadığı için belirli aralarla uygulanmaya başlanmıştır. **(Wielpütz ve ark. 2014)**

KİSTİK FİBROZİSDE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

KFTR, hepatobilier ve pankreatik sistemini de içine alan gastrointestinal sistem epiteli boyunca bulunur. KF' de gastrointestinal sistem tutulumu esas olarak yapışkan ve koyulaşmış luminal sekresyonlara bağlı gelişmekte olup, gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumu ön plandadır.

KF de gastrointestinal belirtiler yenidoğan döneminde mekonyum ileusu ve bağırsak obstrüksiyonu şeklinde bulgu verir. KF'li hastaların çoğunda pankreas yetmezliği, hayatın erken dönemlerinde özellikle delta F508 ve diğer şiddetli mutasyonu olanlarda gözlenir. Genotip ve respiratuar fenotip arasında korelasyon olmamasına rağmen, genotip, pankreatik durumu şiddetli etkiler.

KF'in en erken gastrointestinal bulgusu mekonyum ileusu ve bağırsak obstrüksiyonudur. Bunlarda olan mutasyon genelde şiddetli mutasyonlardır (F508 del, G542X, W1282X, R553X , G551D).

KF de karaciğer hastalığını tespit etmek zor olmasına rağmen, siroz prevalansı %2-15 arasındadır **(Colombo ve ark 2006, Lindblad ve ark 1999)**. Pankreas yetmezliğinde belirgin mutasyonlar olmasına rağmen, KF ' e bağlı KC hastalığında spesifik bir mutasyon yoktur **(Wilschanski ve ark 1999)** . SERPİN1 Z aleli gibi modifiye genler, KF 'e bağlı KC hastalığı riskini artırır ancak bu etkilenen hastaların çoğunda önemli değildir.

GİS tutulumunda intestinal obstrüksiyona bağlı olan veya olmayan değişik klinik tablolar görülmektedir **(Agrons ve ark 1996)**.

İntestinal obstrüksiyona neden olan tablolar:

- Mekonyum ileusu
- Jejunal, ileal atrezi-stenoz, volvulus
- Mekonyum tıkaç sendromu
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS)
- Gastroösefajeal reflü

- Gastrit, duodonit, ülser
- Apandisit
- İnvajinasyon
- Fibrozan kolonopati
- Malabsorbsiyon
- Rektal prolapsus

Mekonyum İleusu:

KF' de görülen en erken bulgudur. %10-20 oranında gözlenir. Mekonyum ileusu olan bebeklerde KF mutlaka düşünülmelidir. Pankreatik yetmezlik ve delta F508 mutasyonu ile arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. İlk çocukta mekonyum ileusu varsa daha sonraki çocuklarda görülme sıklığı artar. Yapışkan ve koyulaşmış mekonyuma bağlı olarak proksimal ince bağırsakta tıkanma, distalinde ise incelmeye olur. Kolona mekonyum geçişi olmaması kolonun normal kalibrasyonda gelişimini engelleyerek mikrokolon gelişimine yol açmaktadır.

Klinik olarak yenidoğanda karın şişliği, safralı kusma ve ilk 48 saatte mekonyum çıkışının olmamasıyla kendini gösterir. Vakaların yaklaşık yarısında durum komplike olur. Nekroz, perforasyon, iskemi, volvulus ve mekonyum peritoniti gelişir. Peritona yayılan mekonyum skrotuma inerek mekonyum hidroseline yol açabilir.

İnvajinasyon:

KF'li hastalarda görülme oranı % 1 dir. İdyopatik olanlar 2 yaş civarında görülürken, KF de 4 yaşından sonra, ortalama 10 yaş civarında görülür. Genelde ileokolik olup, terminal ileumda yapışkan fekal artık ve büyümüş lenfoid foliküllere bağlı gelişmektedir. Yine kronik genişlemiş, şiş apendiks de invajinasyona yol açabilir. Klinikte kramp tarzı karın ağrısı ve kanlı gaita görülür. Abdominal grafilerde hastaların %50-60' ında anormal intestinal gaz dağılımı ile birlikte yumuşak doku kitlesi görülür. İnce bağırsak obstrüksiyon bulguları % 25 hastada görülür. Ultrasonda transvers kesitlerde target görünümü, longitudinal kesitlerde yalancı böbrek görünümü invajinasyon için karakteristiktir. Tedavide floroskopi eşliğinde hava veya kontrastlı madde ile redüksiyon uygulanır. Düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi gereklidir.

Apendisit:

KF'li hastaların çoğunda apendiksde koyulaşmış mukoid sekresyon birikmesine bağlı distansiyon görülür. Bu nedenle rutin ultrasonografilerde inflamasyon ve lokal hassasiyet olmadan genişlemiş apendiks sık rastlanmaktadır. Ancak akut apandisit insidansı %1-2 genel popülasyona (%7) oranla daha düşüktür. Koyulaşmış sekresyonların apendisite karşı koruyucu olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte KF'li hastalardaki sık antibiyotik kullanımı ve apandisit semptomlarının distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) veya invajinasyona benzemesi sıklıkla tanı gecikmesi, perforasyon ve apse gelişimine yol açmaktadır (**Lardenoye ve ark 2004, Constantine ve ark 2004**).

Rektal Prolapsus:

KF'in tanı koydurucu ilk bulgusu olabilir. Görülme sıklığı %20 olup >3 yaş en siktir. Anal kanaldan dışarı çıkan koyu kırmızı, mukuslu bazen kanlı bir kitle görünümündedir. (sadece mukoza ya da tüm duvar)

Nedenleri:

- Pankreatik yetmezliğe bağlı sık ve hacimli gaita yapma
- Malnütrisyon
- Kas tonusunda azalma
- Öksürük ve defekasyon sırasında karın içi basıncın artması
- Tuvalet eğitimi sırasında gaitayı tutma

Tedavi:

- Medikal (enzim dozunu ayarlama, laktasifler, lif takviyesi)
- Redüksiyon (parmakla, cerrahi)
- Rektuma sklerozan madde enjeksiyonu (**Demir ve özen 2007, Agrons ve ark 1996**).

Gastroösefajeal Reflü Hastalığı (GÖR):

KF' li yetişkinlerin %30'unda GÖR rapor edilmiştir. Klinik semptomlar aynıdır. (Mide ekşimesi, dispepsi, disfaji..) GÖR' de gecikmiş mide boşalmasıyla birlikte ösefagusa, mide asiti ve safra sekresyonu meydana gelir. Öksürük ile abdominal basıncın artması, uygulanan postural drenaj – fizyoterapi ve kullanılan ilaçlar reflü gelişimini kolaylaştırır (**Scott ve ark 1985**).

GÖR'ün diğer komplikasyonları özafajit, Barret ösafagusu ve özefajeal

yapışıklıklardır. Tedavide gastrik asit sekresyonunu azaltmak için PPI ve histamin (H2 reseptör blokörü) kullanılır. Bununla gastrointestinal semptomlarda ve yağ absorpsiyonunda iyileşme gözlenir. Yapılan bir çalışmada KF' li ve reflüsü olan çocuklarda gastrik asit supresyonunu sağlamak için ilaç kullanıldığında solunum yollarının Psödomonas ve Staphylococcus ile kolonizasyonunu erken olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte AC fonksiyonları, gastrik asit supresyonu alanlarda daha iyidir. Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımıyla Clostridium difficile (C.difficile) enfeksiyon insidansı da artar. Ancak PPI kullanımına bağlı olmaksızın hastaların % 50 'inin gaitasında C.difficile tespit edilebilir. Fundoplikasyon, reflü kontrolü ve asit supresyonu için alternatif bir yoldur.

Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DİOS) :

DİOS, KF' li yetişkinler ve büyük çocuklarda %10-20 oranında görülmekte olup, yapışkan ve koyulaşmış gaitaya bağlı gelişen distal intestinal obstrüksiyondur. Koyulaşmış intestinal sekresyonlar, pankreatik yetmezlik, sindirilmemiş gıda artıkları, dehidratasyon ve fekal staza bağlı gelişmektedir. Yapışkan fekal materyalin villus ve kript mukozasında birikmesiyle karakterize bir sendromdur. DİOS akut yada kronik olabilir. Semptomlar: Özellikle sağ alt kadranda kramp tarzı karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı, abdominal distansiyon ve gazdır. DİOS daha çok pankreas yetmezliği olan, mekonyum ileus ve DİOS epizot hikayesi olan hastalarda gözlenir. KF'li yetişkinlerde, KF'li çocuklara göre 7 kat daha fazla gözlenir (**Andersen ve ark 1990**). Ayrıca intestinal dismotilite, mukozal inflamasyon, doku hipertrofisi, yağ malabsorpsiyonu ve defektif Cl ve su sekresyonu DİOS oluşumuna katkıda bulunur.

Parsiyel ve komplet obstrüksiyona bağlı olarak tedavi değişir. Tam tıkanmalarda tekrarlayan safralı kusma ve peritoneal irritasyon mevcuttur. Bu durumda cerrahi konsültasyon istenir. Nazogastrik sonda takılıp mide içeriği boşaltılır ve oral alım kesilir, damar yolu açılır. Tam tıkanmalarda baryum olmayan Gastrografin gibi hiperozmolar maddeyle gaita içeriği temizlenir. Yine kontrastlı madde ile birlikte 1:1 veya 2: 1 oranında %10 ' luk N-asetil sistein içeren enemalar obstrüksiyonun açılmasında kullanılmaktadır (**Andersen ve ark 1990**). Cerrahi operasyon ise medikal tedaviye cevap vermeyen ve iskemi oluşan durumlarda uygulanır. Kronik tedavide oral polietilen glikol solüsyonları, gaita yumuşatıcıları ve lif takviyesi vardır (**Wyllie 1999**). Cerrahi girişim, medikal tedaviye cevapsızlık ve bağırsak iskemisinin olduğu durumlarda uygulanır. DİOS 'lu hastalar, gastrointestinal kanser ve C. difficile enterokoliti olarak

yanlış tanı alabilirler.

Obstipasyon ve Kabızlık :

Kabızlık KF'li hastaların sık şikayet ettiği bir konudur. DİOS mekanizmasıyla birlikte KF'deki gen defekti sonucu gelişen dismotilite ve düşük su sekresyonu sonucu oluşur. Obstipasyon ise şiddetli olur. Konstipasyon obstrüktif bir durumdur. Sigmoid kolon ve yukarisından başlar. İkiisi beraber veya ayrı ayrı oluşabilir. KF'deki kabızlık oranı normal popülasyonla hemen hemen aynıdır (%32, %34-37). Pankreas yetmezliği olanlarda, olmayanlara göre 1.5 kat daha fazladır (**Sinaasappel ve ark 2002**). Bütün bunlara rağmen pankreas yetmezliği olanlarda pankreas enzim düzeyleri ve kabızlık arasında korelasyon yoktur.

KF'li hastalarda, kabızlığa medikal yaklaşım normal popülasyonla aynıdır. Ancak AC hastalığı olanlarda mineral yağlardan kaçınılır. Ozmotik laktasifler ilk planda uygulanır. KF'li hastalarda, kalın mukus tabakasıyla birlikte bağırsak dismotilitesi, antiasitler, azitromisinin uzun süreli kullanımı, bağırsaklarda bakterilerin aşırı üretilmesinin nedenlerindendir ve bakteriyel aşırı üretim % 30-55 arasında gözlenir (**Lewindon ve ark 1998, Fridge ve ark 2007**). KF'li hastalarda bağırsaklardaki aşırı çoğalmada rifampin ve metronidazol kullanılır. Predispozan nedenlerden uzak durmak faydalıdır.

Pankreas Tutulumu ve Yetmezlik:

Pankreas tutulumunda; pankretik yetmezlik, pankreatik kist ve pankreatit görülmektedir. Pankreatik hastalık intrauterin dönemde başlar. Ekzokrin pankreas yetmezlik yenidoğan döneminde %40-50, 1 yaşında %85-90 oranında görülrken zamanla pankreasın endokrin fonksiyonları da bozularak diyabet gelişebilmektedir (%8-18). Patolojisinde 'pankreasın kistik fibrozisi mevcut olup, koyulaşmış eozinofilik sekresyonlara bağlı pankreatik kanallarda obstrüksiyon ve fokal dilatasyon ile asiner hücrelerde yaygın hasar ile yerini yağ ve fibröz doku alması görülr (**Krysa ve Steger 2007**).

Pankreatik yetmezlikte genotip-fenotip ilişkisi belirgindir. Her iki allelde fonksiyon kaybına yol ačan mutasyon (sınıf 1-3) varsa >%95 de pankreatik yetmezlik gelişir. (Delta F508, G542X, R553X ..) Parsiyel fonksiyon gösteren mutasyon varsa (sınıf 4,5, 6) pankreas yeterlidir (R117H, R334W , A455E , R347P ..).

Klinikte:

- Yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı karın şişliği
- Sık, yağlı, büyük hacimli gaita yapma
- Malnütrisyon, yağda eriyen vitamin (ADEK) eksikliği
- Esansiyel yağ asidi ve mineral (çinko, selenyum) eksikliği gözlenir.

Pankreatik yetmezlikte besinlerin sindirimi ve absorbsiyonunda bozukluk vardır. Bunlardan Viamin E eksikliği ile pulmoner fonksiyonlarda daha hızlı azalma ve kognitif fonksiyonlarda etkilenme görülür. Pankreatik yetmezliği olan hastaların hayat boyu pankreatik enzim replasmanına ihtiyacı vardır. Bu yüzden pankreasın durumunu tanımlamak önemlidir. Geçmişte pankreasın fonksiyonel durumunu belirlemek için invazif yöntemler kullanılırdı. (panreatik stimülasyon testi gibi...) Bu testte sekretin, kolesistokinin uyarısı sonrası duedonal sıvıda volüm , bikarbonat (HCO₃) ve enzim tayini yapılırdı. KF'li hastalarda fekal elastaz çok iyi bir belirleyicidir. (duyarlılık %98-100, özgüllük %93-100) Azalmış olması KF lehinedir (**Walkowiak 2000, Beharry ve ark 2002**).

- 72 saatlik dışkıda yağ tayini; <6 aylıktan küçüklerde >%15 ve bebeklik dönemi sonrası >%7 den fazlasının dışkı ile kaybı
- Fekal kemotripsinin azalmış olması (>8 yaş)
- Serum IRT'nin yenidoğan bebeklerde artmış olması
- 7-10 yaşından sonra pankreatik yetmezlik, tanıda kullanılan diğer testlerdir.

Pankreatik yetmezliğinde, pankreatik enzimler her yemekte 2500 lipaz ünite/kg ya da 4000 lipaz /gündür. Kilo bazlı enzim dozu > 4 yaş de 500 lipaz Ü/kg/ yemek 'tir (**Borowitz ve ark 1995**). Genellikle standart dozun yarısı, ara öğünlerde verilir. KF'li hastalarda PPI ile gastrik asit supresyonu, malabsorbsiyonu azaltarak pankreas yetmezliğinin azalmasına yardımcı olur.

Pankreatik Yeterlilik Ve Pankreatit :

Pankreatik yeterlilikte KFTR genotipinde daha hafif mutasyonlar vardır. Bu hastalar daha geç yaşta tanı alır, daha düşük ter Cl düzeyine sahiptir. Ayrıca pulmoner fonksiyonları daha iyidir. Ama bunlarda da pankreatit gelişme riski vardır. Pulmoner yeterliliği olan hastalarda, pankreatik asiner doku korunmuştur ancak düşük kanal akışı

vardır (**Kopelman ve ark 1989**). Akış daha da azalırse duktal obstrüksiyon oluşur. Bu da tripsin aktivasyonu ile IL-1 (İnterlökin 1), TNF alfa (Tümör nekrotizan faktör), platelet aktivasyon faktörü (PAF) birlikte oluşan lokal inflamasyonla birlikte enzimatik bozukluk yapar. Karaciğer kupfer hücrelerinde ve diğer organlarda sistemik inflamasyon sonucu sitokinler salgılanır. Bunun sonucunda multisistem organ yetmezliği gelişir.

Ekzokrin pankreas fonksiyonları yeterli olan hastalarda %0.5-1.7 oranında akut tekrarlayan ve kronik pankreatit gelişebilir (**Scwachman ve ark 1975, Durno ve ark 2002**). Sıklıkla adolesan ve erişkinlerde görülür. Klinikte epigastrik, sol üst kadranda ağrısı, iştahsızlık, kusma ve serum amilaz- lipaz yüksekliği görülür. Kronik pankreatit ile KFTR gen mutasyonu arasında ilişki mevcut olup ,

- Kronik pankreatitli hastalarda KFTR gen mutasyonunun gösterilmesi
- KFTR disfonksiyonunun kronik pankreatite yatkınlığa yol açması
- KF gen hastalığının tek bulgusunun pankreatit olabilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir (**Tzetis ve ark 2007, Sharer ve ark 1998**).

KF'de pankreatik parankimin yağ dokusuyla glandüler atrofiyle beraber ya da atrofisiz yer değiştirmesi yetişkin insanlarda yaygın bir bulgudur. (%56-93) Yağ dokusunun oluşması için ortalama yaş 17 'dir. Diğer radyolojik bulgular pankreatik kalsifikasyonlar (%7), kistik formasyonlar, pankreatik kanal anormallikleri, (daralma, dilatasyon, obstrüksiyon..) Pankreatik atrofi ve yağ dokusunun oluşumuyla giden durumlarda pankreatik kanalları göstermede ultrasonografi yetersizdir. En iyi manyetik rezonans (MR), kolanjiopankreatografi (MRCP) veya endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ile gösterilir. Görüntülemenin ekzokrin pankreas fonksiyonlarını göstermede etkisi yoktur ancak pankreatik adenokarsinomayı tespit etmede yardımcıdır.

KF' li hastalardaki rekürren akut ve kronik pankreatit tedavisi, KF olmayanlardakine benzerdir. Hidrasyon, ağrıyı kesmek için non –narkotik analjeziklere tercih edilir. Narkotik analjezikler, obstipasyon ve distal obstrüksiyon sendromunun gelişimini hızlandırır. Sadece yağdan fakir diyet başlangıçta uygulanabilir ancak uzun dönemde bu yöntem uygulanmaz. Safra kesesi orjinli taşlar, pankreatik kanalları tıkayıp veya pankreatik kanallarda reflü yapıp pankreatite sebep olabilir. Ursodeoksikolik asitle farmakolojik müdahale safra kesesinde kolesterol çökmesi ve taş formasyonunu azaltır.

Asemptomatik KF'li hastalarda pankreatik kistler gözlenebilir. Çapları 1-3 mm olup, nadiren 1 cm 'yi geçer. Pankreasın tümüyle kistle kaplanması ise nadir olarak görülür. Ancak bunları drene etmek gerekmez. ERCP, kolesistektomi gibi cerrahi müdahalelerin

faydasına dair net bir bilgi yoktur. KF'li ve pankreas yetmezliği olan yetişkinler semptomların artmaması ve komplikasyonların oluşmaması için alkolden uzak durmalıdır.

Karaciğer Tutulumu

Karaciğer hastalığı erken gelişen bir komplikasyondur. KF'e bağlı karaciğer hastalığı hayatın ilk 10 yılı içinde en yksek insidansa sahiptir (%25-35). KF mortalitesinin %2.5'unu oluşturur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli olm nedenidir (**Colombo 1999**). KF 'de karaciğer hastalığına anormal KFTR'nin bilier sistemde bulunması yol aılmaktadır. KFTR sadece intra ve ekstrahepatik safra kanalları ve safra kesesini dōseyen epitelyum hcrelerin apikal yzeylerinde bulunur. Hepatosit ve diğer karaciğer hcrelerinde KFTR bulunmaz (**Cohn ve ark 1993**). KFTR fonksiyonunu olmaması veya azalması safranın akışkanlığını ve alkalizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmış safra ile tıkanmasına, toksik safra asitleri-sitokinlerin aığığa ıkmasına yol aar (**Colombo 2007, Colombo ve ark 2006**). Oluşan kolestaz, hepatositlerde hasara dolayısıyla karaciğer enzimlerinde yksekliğe neden olur.

Patogeneze:

- Modifiye genler üzerinde yapılan ılmalarda şiddetli karaciğer hastalığıyla ve portal hipertansiyonla SERPİNA 1 alelinin arasındaki ilişki en bryk risktir. Ancak spesifik bir mutasyon bulunmamaktadır.
- Genetik modifiye edici faktrler (Proteaz inhibitr gen, mannoz-bağlayıcı lektin 2, TNF beta)
- Çevresel faktrler
- İyatrojenik faktrler (İlaç hepatotoksitesi, total parenteral nutrisyon)
- Antioksidan eksikliği
- Beslenme bozukluğu

Hayatın ilk 10 yılında, KF'li hastaların %5-10'unda karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon, ösefagus ve mide kanamalarının komplikasyonu olarak gelişir.

KF'li hastalarda hepatobilier hastalık spektrumu, safra kesesi, kolelitiazis, safra kanalı taşları, sklerozan kolanjit, karaciğer yağlanması, nodüler rejeneratif hiperplazi, fokal bilier siroz ve portal hipertansiyonu içerir. Karaciğer hastalığı olan KF'li hastalarda daha az grrlen komplikasyonlar karaciğer sirozu, hepatopulmoner sendrom ve pulmoner

hipertansiyondur. İntrapulmoner kapillerlerin dilatasyonu ile hepatopulmoner sendromda hipoksiyle beraber dispne görülebilir.

Cystic fibrosis registry' e göre 2008-2010 arasındaki karaciğere bağlı mortalite oranı %28 artmıştır. Ancak bu akciğer yetersizliğiyle kıyaslandığında küçük bir rakamdır. 12 yaşına vardıklarında KF'li hastaların %41 'inde karaciğer transaminazlarında yükseklik mevcuttur (**Lamireau ve ark 2004**). Ancak karaciğerin biyokimyasal belirteçlerinden olan aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilier inflamasyon belirteçleriyle birlikte ,alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) hepatik hastalığın histolojik kanıtlarına rağmen normal aralıkta olabilir. Bununla birlikte, yüksek transaminaz seviyeleriyle, portal hipertansiyon veya fokal bilier siroz gelişimi arasında korelasyon yoktur (**Woodruff ve ark 2007**).

Karaciğer tutulumunda asemptomatik transaminazemiden karaciğer yetmezliğine kadar farklı klinik tablolar görülmekte olup, fokal bilier siroz KF'in spesifik lezyonudur. KF'li hastalarda karaciğer hastalığı klinik bulgularının patolojik değişiklikler belirginleştikten sonra ortaya çıkması ve sadece erken lezyonların geri dönebilir olması nedeniyle erken tanı önemlidir. Hastaların 6-8 haftada bir ayrıntılı kontrollerinin yapılması ve yılda bir kez karaciğer fonksiyon testlerine (AST, ALT, GGT, ALP ve bilirubin) bakılması gereklidir (**Diawakar ve ark 2001, Sokol ve Durie 1999**). Karaciğer-safra yollarının yapı ve fonksiyonlarını göstermede görüntüleme yöntemlerinden;

- Ultrasonografi
- Hepatobilier sintigrafi
- ERCP, MRCP
- Komputerize tomografi
- Karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır.

Karaciğer biyopsisi, hepatik doku hasarı, inflamasyon derecesi, fibrozis, kolestaz ve bilier sirozu değerlendirmede altın standarttır. Kardiyak ve pulmoner tutulumun tespitinde ekokardiyografi (EKO) ve sintigrafi kullanılabilir.

Tedavi rejimi, hastanın yaşına ve karaciğer tutulumunun durumuna bağlıdır. Normal beslenmenin sağlanması çok önemlidir. Kolestazı olan bebeklerde orta zincirli yağ asitlerini içeren mamalar, daha büyük çocuklarda orta zincirli yağ asitlerinin kullanımı diyetdeki lipitin bağırsaktaki emilimini artırır. Protein alımı, dekompanze karaciğer yetmezliği olmadıkça kısıtlanmamalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin (vitamin A,D,E,K) durumu 6-12 ay ara ile değerlendirilmeli ve tüm vitamin dozları yemekle ve pankreatik

enzimlerle birlikte verilmelidir (Sokol ve Durie 1999, Aurora 2004).

Kolestatik durumda farmakolojik tercihler sınırlıdır. Ursodeoksikolik asit en yaygın kullanılanıdır. KF’de sirozun komplikasyonları olan varis kanaması, asit, spontan bakteriyel peritonit, hepatorenal sendrom, ensefalopati, malnütrisyon gibi durumların yönetimi diğer hastalarda olduğu gibidir.

KF ‘de son dönem karaciğer tutulumunun tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Karaciğer transplantasyonu, akciğer fonksiyonlarını geliştirmez ya da etkilemez. Transplant endikasyonları ise; sirozla komplike olmuş sarılık, asit, ensefalopati, vitamin K ya karşı cevapsız koagülopati, hipoalbuminemi, hepatorenal sendrom, malnütrisyon ve pulmoner fonksiyonlarda kötüleşmedir.

Gastrointestinal Kanserler

KF’li hastalarda ösefagus, mide, hepatobilier, safra kesesi, ince bağırsak ve kolon kanseri riski artmıştır (Neglia ve ark 1995). Gastrointestinal kanserlerin artmış prevalansı, organ spesifik KFTR gen ekspresyonuyla koreledir. Defektif KFTR gen ekspresyonu ile inflamasyon ve hücre turnoverı artar. Bunun sonucunda da anormal hücreler çoğalır.

KF’ li hastalarda gastrointestinal kanserleri artıran diğer faktörler, defektif mide mukus sekresyonu, aşırı asit üretimi, CA19-9, karsinoembriyjenik antijenin artması ve antioksidan (omega 3 yağ asiti, vitamin E) eksikliğidir (Alexander ve ark 2008).

Eğer hasta, akciğer ya da karaciğer transplantı olmuşsa, immünesupresif tedavi alıyorsa kanser riski artar. Kanser riski yüksek olmasına rağmen kanserli hasta sayısı azdır. Tedavi genel popülasyonla aynıdır. Her ikisinde kesin tanı ve takip en kritik noktadır.

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA PSÖDOMEMBRANÖZ ENTEROKOLİT

Clostridium difficile sporlu, anaerobik, gram pozitif bir basildir. İlk kez 1935 yılında sağlıklı term infantlarda tespit edilmiştir. Antibiyotik ilişkili diyare, kolit ve hastane kaynaklı enfeksiyonlardan sorumludur. Sağlıklı yenidoğanların 2/3’ ü ve yetişkinlerin %3 ‘ü asemptomatik taşıyıcıdır. *C.difficile*’ye bağlı diyare daha geç yaştaki hastaları etkileyen nazokomiyal bir enfeksiyondur. Psödomembranöz enterokolit, *C.difficile*ye bağlı bir komplikasyon olarak 1970 yılında tespit edilmiştir. Enfeksiyon fekal-oral bulaşır. Klinik belirme toksin aracılıdır. KF’li hastaların %50‘ si taşıyıcı olmasına rağmen psödomembranöz kolit, KF’ li hastalarda nadirdir. Semptomatik enfeksiyonların çoğu yetişkin KF’li hastalarda, özellikle akciğer transplantı sonrası görülür.

Patofizyoloji

C.difficile gastrointestinal semptomlardan sorumlu olan toksin A ve toksin B adlı iki önemli toksin üretir. Toksin A bir enterotoksindir ve intestinal fırçamsı yüzeye yapışır. Sıvı sekresyonundan ve hücrel hasardan sorumludur. Toksin B ise bir sitotoksindir ve intestinal mukoza hücre hasarından sorumludur. Taşıyıcı olan bu kişilerin çoğunda bu toksinlere karşı antikor bulunur. Antibiyotik kullanımı normal bağırsak florasını değiştirir ve bu da *C.difficile*'nin çoğalıp toksin üretmesine neden olur. Şiddetli vakalarda fibrin, bakteri, hücrel komponentler, inflamatuvar hücreler, geniş bağırsak mukozası üzerinde psödomembran formasyonuna neden olur.

Geç yaş, immüsupresyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, uzun süre antibiyotik kullanımı ve uzun süre/sık hastanede yatma, *C.difficile* kolitinin gelişmesinde ana risk faktörleridir. *C.difficile*ye bağlı şiddetli hastalık KF'li çocuklarda sık antibiyotik kullanmalarına rağmen nadirdir.

Bağırsak florasında enterokok ve laktobasillus gibi mikroorganizmaların bulunması *C.difficile*'nin çoğalmasını inhibe eder. KF'deki gen defektinden dolayı oluşan iyon transport değişikliği bağırsak PH'ını değiştirir ve bu da toksin üretimini engelleyebilir. KF'li çocuk hastalarda PPI kullanımı, *C.difficile* enfeksiyon riskiyle bağlantılı değildir. Klinik prezentasyon değişkendir. (karın ağrısı, ishal, kabızlık, ateş, kırıklık, iştahsızlık...) Hastaların az bir kısmında fulminan kolit, toksik megakolon veya intestinal perforasyon gelişebilir. Protein kaybettiren enteropati ve artrit de diğer nadir bulgulardandır. Ayırıcı tanıda DİOS, apandisit, pankreatit, bağırsaklarda daralma ve intussuption' a dikkat edilmelidir. Kesin tanı, gaita örneğinde toksin A ve B 'nin tesbitidir. Klinik olarak şüphe fazlaysa tanıyı doğrulamak için bu test tekrarlanabilir. Kan sayımında beyaz küre ve CRP yüksek olabilir. Düz karın grafisi, ileus, dilate kolon veya mukozal ödemi gösterebilir (başparmak belirtisi).

Abdominal tomografi, KF'li çocuklarda şiddetli abdominal semptomlar olduğunda ve tanı kesin konamadığında kullanılabilir. Sigmoidoskopi psödomembranları (sarı-beyaz plaklar) veya şiddetli vakalarda kolit bulgularını gösterebilir. Sigmoidoskopi hastalık hafifse normal çıkabilir.

C.difficile enfeksiyonunun yönetimi, enfeksiyonun şiddetine bağlıdır. Asemptomatik ve gaita testi pozitif olan hastalar tedavi edilmez. Semptomu olanlarda ise antibiyotik, sıvı tedavisive ağrı tedavisi uygulanır. Spesifik tedavi olarak metronidazol ve vankomisin kullanılır. İlimli hastalıkta oral metronidazolün 14 gün kullanılması vankomisin kadar etkilidir. Şiddetli hastalıkta ise oral vankomisin ilk tercihtir. IV

metronidazol de kullanılır. Yetişkinlerde dirençli vakalarda fusidik asit, teikoplanin ve rifampin kullanılır.

Probiyotikler, antibiyotik ilişkili diyarede faydalı olabilir. Dirençli vakalarda IVIG kullanılabilir. Şiddetli vakalarda kolektomi hayat kurtarıcı olabilir. Tekrarlayan kolitler, özellikle transplant sonrası KF'li yetişkinlerde gözlenebilir. Anti-klostridyal tedavi, kolit varlığında, gaita sonuçlarını beklerken başlanabilir.

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARDA BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BESLENME YÖNETİMİ

KF'li hastalarda büyüme geriliği ve malnütrisyon sık görülen bir sorundur. Bu, hastaların akciğer sağlığını ve diğer sistem fonksiyonlarını da etkiler. Beslenme durumu kötüleştikçe akciğer fonksiyonları kötüleşir, akciğer fonksiyonları kötüleştikçe beslenme daha da bozulur. Başlangıçtaki yağ dokusunun kaybını kas kütle kaybı izler ve kas kütle kaybı ile birlikte solunum ve koyu sekresyonu atmak için gerekli olan öksürük kuvveti azalır. Bu nedenle tanı konmasından itibaren büyüme ve gelişme için hasta desteklenmelidir. KF'li hastaların çoğu başlangıçta normal boy ve ağırlığa sahiptirler. Ancak tanı anında tarama programları ile ilk birkaç hafta ya da ay içinde tanı alanların bile çoğunda, tanı anında malnütrisyon tespit edilir.

KF'li hastalarda enerji alımı ve tüketimi arasında dengesizlik vardır. Dolayısıyla enerji açığı artmıştır.

Tablo 6: KF hastalarında enerji açığının nedenler

Artmış enerji kaybı	<ul style="list-style-type: none">• Pankreatik yetmezlik; enzim tedavisine rağmen hastaların çoğunda emilim normal düzeye ulaşmamaktadır.• KF'e bağlı diyabet varlığı ve glukozüri ile kayıp• Siroz ve kolestazis varlığı, safra tuzu yetersizliği• Absorpsiyon bozukluğu• Hücresel düzeyde enerji kullanımında bozukluk?
Artmış gereksinim	<ul style="list-style-type: none">• REE normalden %10-30 daha yüksektir• Enfeksiyon varlığı ve akciğer hastalığının ağırlığı gereksinimi artırır• Tedavide kullanılan ilaçlar (β-adrenerjikler) da REE'i artırır
Azalmış enerji alımı	<ul style="list-style-type: none">• Akciğer enfeksiyonu, iştahsızlık• Gastroözofageal reflü, kusma, ösefajit• Abdominal gaz ve şişkinlik• Safra kesesi ve yollarında taş ağrı nedeniyle alımı azaltır• Tuz eksikliği ve elektrolit dengesizlikleri• Depresyon• Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DIOS) ve karın ağrısı

Emilim bozukluğunun tek nedeni enzim eksikliği değildir. Pankreasdan HCO₃ salgısı da azalmıştır ve sonuçta duodenumda oluşan asidik ortam endojen/egzojen enzimlerin aktivasyonunun azalmasına ve safra tuzlarının presipitasyonuna neden olur. Emilmeyen safra tuzları protein ve nötral lipidlerle bağlanarak onların emilimini engeller. Visköz ve kalın mukus tabakası da besin emilimini engeller.

Genetik defekt, mukozal iyon transportunu bozarak su ve elektrolit dengesizliklerine neden olur. Motilite değişiklikleri ve geçirilmiş cerrahi girişimler (rezeksiyon, striktür oluşumu...gibi) de malabsorpsiyon nedeni olabilir. Mekonyum ileusu nedeniyle rezeksiyon geçiren hastalar veya uzamış neonatal kolestazisi olan hastalarda emilim sorunları ayrıca artar.

Yaşamın ilk aylarında daha sık olmak üzere hastalar, tercihen 3 ayda bir çağrılıp, değerlendirilmelidir. Beslenme durumunu değerlendirmek için yetişkinlerde kullanılan parametre VKİ'dir. Çocuklarda normal değerlerin yaşa göre değişmesi ve henüz riskli sınırların belirlenmemiş olması nedeniyle VKİ'in tek parametre olarak kullanılması tartışmalıdır. Bu nedenle İVA% (ideal vücut ağırlığı yüzdesi) ile birlikte kullanılması önerilmektedir. Antropometrik ölçümlere göre beslenmenin değerlendirilmesi (tablo 7)

Tablo 7: KF’li hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi

Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve önerilen beslenme önlemleri [5,7,12,14]						
Beslenme durumu	Boy	İVA% (tüm yaşlar)	BGA* pers. (0-2 yaş)	BMI* pers. (2-20 yaş)	BMI* (erişkin)	Tutum
Normal	Normal	≥%90	> 25	> 25	22 (K) 23 (E)	İzle
Riskte	Genetik potansiyelinde değil	≥%90 fakat kilo kaybı/ almama#	10-25	10-25	19-22 (K)E 19-23 (E)E	Diyet önerileri, destek tedavisini değerlendir
Yetersiz beslenme	<5 pers	<%90	<10	<10	<19 (18,5E)	İnvazif besin desteği

*İVA%; ideal vücut ağırlığının yüzdesi, BGA: Boya göre ağırlık, BMI: Vücut kütle indeksi, #Erişkinlerde ağırlık kaybı olması; <5 yaş için 3 ay, >5 yaş için 6 aydan uzun süredir ağırlık artışı olmaması, EAvrupa uzlaşısında BMI<18,5 olarak kabul edilir, **Sağlıklı erişkinler için normal BMI değeri 18,5-24,9 arası kabul edilmektedir

KF’li hastalarda dinlenme sırasındaki enerji tüketimi (REE) %7-35 arasında artmıştır. Bu da total enerji tüketiminin %60-70 ‘ine eş değerdir. Total enerji tüketimi, hastanın aktivitesine, enfeksiyon varlığına göre değişir. Dinlenme sırasındaki enerji tüketim artışını belirleyen en önemli faktör ise akciğer hastalığının varlığı ve derecesidir. En iyisi hastanın ağırlık ve diğer antropometrik ölçümlerini yakından izleyerek kalori gereksiniminin ayarlanmasıdır. KF’li hastalarda enerjinin %15-20 ‘si proteinden, %35-45 ‘i yağdan ve kalanı karbohidrattan gelmelidir. Alınan enerji arttıkça ağırlık kazanımı daha iyidir. Ağırlık defisiti olan çocuk ve erişkinlere davranış tedavisi, diyet danışımı, oral ve enteral destek tedavisi başlanmalıdır.

Bebeklik Döneminde Beslenme:

Bu dönem enerji gereksiniminin fazla ve büyüme hızının yüksek olduğu bir dönemdir. Bebeklerin %25 ‘inde doğumda pankreas yetmezliği vardır. Yenidoğan döneminde en ideal besin anne sütüdür. İlk 4-6 ay sadece emzirme yeterli olabilir ve emzirmeye ilk 12 ay devam edilmelidir. Anne sütünün yetersiz olduğu durumlarda (yeterli ağırlık artışının olmaması) tamamlayıcı olarak mamalar ve diğer besin öğeleri ile desteklenmelidir. Verilen besinlerle birlikte pankreas enzim desteği sağlanmalı, dozu, gaitadaki yağ miktarına, çocuğun büyüme hızına bağlı olarak ayarlanmalıdır. Pankreas enzim dozu başlangıçta 250-500 ünite/kg‘ dır. Ara öğünlerde de yarı dozda enzim verilmelidir. Ek gıdalara 4-6 ay arası başlanmalıdır. Verilecek formulaların içeriği açısından polimerize veya hidrolize mamaların farkı yoktur. Ancak hastada inek sütü protein alerjisi, kolestaz veya rezeksiyona bağlı kısa bağırsak gibi durumlar varsa özel

formula mamalar kullanılabilir. Sütten kesme döneminde verilen gıdalar kalorili olmalıdır. Yağ emilimi düzeltilemeyen çocuklara taurin desteği verilebilir. Taurin bebeklik döneminde esansiyeldir ve taurinle konjuge safra tuzları daha iyi çözünürler ve yağ emilimini daha fazla artırırlar. Yiyeceklerle yeterli kalori alamayan ya da ağırlık kaybı gözlenen vakalarda oral destek ürünleri verilebilir. Tercihen akciğer fonksiyonları bozulmadan (FEV1 <%40 olmadan) başlanmalıdır. Kalori yoğun standart mamalar tercih edilir.

KF ‘ Lİ HASTALARDA BESLENME YÖNETİMİ

KF teşhisi, infant ve çocukluk döneminde pulmoner hastalık veya gastrointestinal semptomlar başlayana kadar pek konmaz. Hastalarda büyüme geriliği ve beslenme bozukluğu gözlenir. Düşük kilo alımı, vitamin ve mineral eksikliği, pankreas enzim replasmanı ve vitamin, mineral desteğiyle düzeltilir.

Pankreatik hasar, intrauterin başlayabilir. Yaklaşık olarak bebeklerin tanı anında %80’ de pankreatik yetmezlik mevcuttur. Pankreatik yetmezliği olanlarda ise pankreatik enzim replasman tedavisi uygulanır. İnfantlar için pankreatik enzim replasman tedavisinde 2000-5000 lipaz ünite her beslenmede, tüm pankreatik yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi her yemekte 2500 lipaz ünite /kg (10000 lipaz ünite/kg/gün geçmeyecek şekilde) olmalıdır. Başlangıçta pankreası yeterli çalışan hastalar, pankreas yetmezliğine gidebilir. Bundan dolayı pankreatik fonksiyonlar özellikle de pankreatik yetmezlikle ilgili olduğu bilinen genetik mutasyonlara sahip olanlarda dikkatle izlenmelidir **(Borowitz ve ark 2009)**.

Pankreas yetmezliğinin klinik semptomları maldigestion, malabsorbsiyon, diare, kilo kaybı, yavaş büyüme ve beslenme eksiklikleridir. Karaciğer hastalıkları ve ince bağırsak hastalıkları KF de görülen beslenme problemlerine katkıda bulunur. Bu eksiklikler; yağ ve suda eriyen vitaminler, mineraller, esansiyel yağ asitleri ve iz elementleri içerir. Bu da yetersiz alım, maldigestion, artan kayıp, artan ihtiyaç, oksidatif stresler ve hücre düzeyinde olası metabolik anormallikler sonucu oluşur. Beslenme durumu, boy ve kiloyla değerlendirilir bu da surveyle bağlantılıdır **(Corey ve ark 1988, Beker ve ark 2001, Sharma ve ark 2001)**. VKİ persentili ile FEV1 arasında ilişki vardır.

KF’ li hastalarda enerji ihtiyacını belirlemek zordur. Bireysel değişiklikler, maldigestion, malabsorbsiyon, pulmoner alevlenme, pulmoner fonksiyon, cinsiyet, pubertal durum, genetik mutasyon, yaş, medikal komplikasyonlar, karaciğer hastalığı ya da

KF'e bağlı diyabetle ilişkilidir. KF'li hastalarda gerekli enerji daha fazla yağ alımıyla sağlanır. (enerjinin % 35-40)

YAğDA ERİYEN VİTAMİNLER ; A,E,D,K

Vitamin A, hücre sel bütünlük, büyüme ve immün fonksiyonlar için önemlidir. Aşırı retinol alımı ve yüksek serum düzeyleri, karaciğere olası toksisite ve kemiklerde yan etkilere sebep olur (**Michaelsson ve ark 2003**). Vitamin A düzeyi, serum retinol düzeyiyle değerlendirilir. Bu da serum retinol binding protein ölçümü ve fonksiyonel testlerle yapılır. Serum retinol düzeyi akut enflamasyon durumunda düşer ancak bu, hastalığın şiddetiyle ilgili değildir (**Hakim ve ark 2007, Duggan ve ark 1996**).

Vitamin E, sekiz tane benzer bileşii içinde barındırır. Ana komponenti alfa – tokoferol'dür. Bu, normal gelişme, membran stabilizasyonu ve hemolizi önlemek için gereklidir. Aynı zamanda antioksidandır. Oksidatif stres ve diyetinde yüksek poliunsatüre yağ asit alımı, KF'li hastalarda vitamin E ihtiyacını artırır (**Wood ve ark 2003**). Uzun dönem eksikliğinde kognitif fonksiyonlar üzerine zararlı etkileri mevcuttur (**Koscik ve ark 2005**). Serum / plazma vitamin E düzeyleri, serum lipid düzeylerine bağlıdır.

Vitamin D' nin kemik sağlığıyla olan bağlantısı çok iyi biliniyor ancak hastalığı önlemedeki rolü hala araştırılıyor. KF'li hastalarda vitamin D eksikliği yaygındır. Yenidoğan taramalarında, infantlarda, çocuklarda ve genç erişkinlerde tespit edilebilir. Genel popülasyonda ve KF'de, vitamin D durumunu etkileyen faktörler, mevsim, ten rengi, güneş ışığının azlığı, coğrafik lokalizasyon, ek besin ve yetersiz alım gibi nedenlerdir. KF'li hastalarda, pankreas yetmezliğine bağlı absorpsiyonda azalma ve hepatobilier disfonksiyon , ilaca bağlı katabolizmada artma (glikokortikoid gibi..) gözlenebilir. 25 OH Vit D' nin bioaktif formu olan 1,25 (OH)₂ D 'ye dönüşme kapasitesinde düşmeye sebep olur (**Aris ve ark 2005, Speeckaert ve ark 2008**). Yağ kütlesi düşük olan hastalarda depolama azalır ve vitamin D bağlayıcı protein oranı da düşer. KF'li hastalarda 25 OH Vit D düzeyleri < 30 ng/ml 'dir. Vitamin D 'in Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve Vitamin D₂ (ergokalsiferol) olarak 2 formu mevcuttur. Vitamin D₃ 'ün biyoyararlanımı daha yüksektir. Maldigestion, pankreas yetmezliği sonucunda ortaya çıkan malabsorpsiyon, safra tuzu eksikliği, karaciğer hastalığı, ince bağırsak rezeksiyonu, bakteriyel aşırı çoğalma, antibiyotikler, aşırı vitamin E desteği, KF'li hastalarda vitamin K eksikliğine sebep olur. K vitaminin en iyi bilinene etkisi koagülasyon üzerinedir ve aynı zamanda kemik metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Vitamin K eksikliği, düşük kemik yoğunluğuna

bağlı olarak kemik formasyonunu azaltır agresif vitamin desteğiyle kemik formasyonu düzelir (Nicoladidou ve ark 2006, Fewtrell ve ark 2008). Dolaşımdaki K1 düzeyi geçmiş diyet durumunu ve alınan vitamin desteğini yansıtır. Protrombin (veya faktör2) ve osteokalsin vitamin K bağımlı proteinlerdir. Protrombin hepatik vitamin K eksikliğinin geç bir belirteçidir. Önerilen vitamin K desteği 0,3-0,5 mg/günlük, 1-10 mg/haftalıktır. KF’li çocuklar için ortalama vitamin K dozu belli değildir.

Tablo 8: Yağda eriyen vitaminler için günlük dozlar

Yaş	Günlük doz önerisi			
	A (IU)*	E (IU)*	D (IU)#	K (mg)*
0-12 ay	1.500	40-50	400	0.3-0.5
1-3 yıl	5.000	80-150	400-800	0.3-0.5
4-8 yıl	5-10.000	100-200	400-800	0.3-0.5
>8 yıl	10.000	200-400	400-800	0.3-0.5

*Serum düzeyleri normale vermeye gerek yok. #Yeterli güneş alan kimselerde gerek yok

SUDA ERİYEN VİTAMİNLER

MİNERALLER: NaCl, Ca ve Magnezyum

Tuzlu deri ile tipik KF arasındaki ilişki 1650 yıllarında fark edilmiştir. Sodyum ve Cl; KF’in tanısında ve yönetiminde kilit role sahiptir. KF’li hastalar, deri yoluyla aşırı tuz kaybına uğrarlar, bu da KF tanısında kullanılan pilokarpın stimulated ter testinin temelini oluşturur. Anne sütü ve formula mamalar, KF’li infantların ihtiyacını karşılayacak kadar tuz içermez. İnfantların yemeğinden tuzu çıkardığımız zaman elektrolit imbalansı ve dehidratasyon riski vardır. KF’li hastalarda elektrolit anormalliklerinden korunmak için yüksek tuzlu diyet tüketilmesi önerilir.

Kalsiyum ve magnezyum, kemik sağlığındaki rolleri nedeniyle KF’li hastalarda önemlidir. Yeterli olmasında birçok değişken önemlidir. (Vitamin D, K eksikliği, yetersiz diyet alımı, safra tuzu eksiklikleri ve karaciğer hastalıkları) KF’ li çocuk hastalarda kalsiyum alımı , yaşa göre ayarlanmalıdır. Renal yetersizlikle düşük kemik mineral yoğunluğu, KF’le ilişkili diyabet, aminoglikozit kullanımıyla birlikte serum magnezyum düzeyleri, KF’li çocuklarda önemlidir.

ESER ELEMENTLER: Çinko, Demir, Selenyum ve Bakır

Çinko mineralinin, vücutta 300'den fazla fonksiyonu vardır. Pulmoner sağlık, immünite ve büyümede görevlidir. Çinko'nun, iştahsızlık, tat bozukluğu, büyüme geriliği, immün fonksiyonlarda azalma gibi nonspesifik belirti ve semptomları vardır (**Mocchegiani ve ark 1995**). Absorbsiyonu, diyetteki beslenme içeriği ve yağ malabsorbsiyonundan etkilenir. KF'li hastalarda çinko eksikliğine bağlı akrodermatitis enteropatika görülebilir. Laboratuvarların klinik metod ve çinko eksikliğinde referans değerlerin eksikliği, çinko eksikliğinin tanımlanmasını güçleştirir. Çinko, plazmada normal referans aralığında olsa bile çinko eksikliğine bağlı semptomları görülebilir. Çinko deposunun büyük bir kısmı hücre içidir ve alyuvarlar içindeki çinko, çinkonun daha iyi bir indikatörüdür. KF'li gelişme geriliği, vitamin A eksikliği ve vitamin A'ya bağlı gece körlüğü olan çocuklara da 6 ay ampirik çinko kullanılması önerilmektedir (**Borowitz ve ark 2002, Tinley ve ark 2008**).

KF'li hastalarda anemi, vitamin eksikliğine ve zayıf akciğer fonksiyonlarıyla ilgili olarak sıkça görülür. KF'li daha büyük çocuklarda demir eksikliği anemi prevalansı %33-74 arasında değişir. Anemi, demir eksikliğine veya kronik hastalık anemisine bağlı olabilir. Demir eksikliğinin etyolojisi diyet alımı, balgam ve gastrointestinal yolda kaybın artması ve supuratif akciğer enfeksiyonunun şiddetiyle ilişkili olabilir.

P.aeruginosa, konakçının hava yolundaki proteinden demir elde eder ve siderophores sekrete eder. Sonuçta inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine bağlı kronik hastalık anemisi oluşur. KF'li hastalarda demir eksikliği anemisini, kronik hastalık anemisinden ayırt etmek güçtür. Demir, transferin ve ferritin düzeylerinin kontrol edilmesine ilaveten transferin reseptör düzeylerine bakılması önerilir (**Khalid ve ark 2007**). Hastada demir eksikliği varsa tedavi edilmelidir. İnflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi de tedavi edilmelidir ancak bu tedavide demir verilmez.

Selenyum antioksidan bir madde olarak bilinir. KF'li hastalarda düşük selenyum düzeyleri görülebilir. Düşük düzeyde olmasının nedeni, diyetle alım, absorpsiyon ve metabolizmadaki anormallikler ve artmış oksidatif strese bağlıdır. Selenyumun tek başına verilmesinin etkili olmadığı gösterilmiştir.

KF'li hastalarda bakır metabolizması tam olarak bilinmiyor. Demir tedavisine cevapsız dirençli aneminin sebebi, bakır eksikliği olabilir. KF'li hastalarda serum bakır ve seruloplazmin düzeyleri değişken bulunmuştur. Çünkü inflamasyon, bakır ve

seruloplazmin düzeylerini yükseltir. KF'li hastalarda sitokrom oksidaz ve bakır-çinko süperoksit dismutaz gibi bakır enzim aktivite düzeyleri nötrofil ve monositlerde düşüktür.

POLİANSATURE VE ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ

Linoleik asit (LA) (w-6) ve alfa linoleik asit(w-3) insanlarda sentez edilemeyen esansiyel yağ asitleridir. Vücuttaki yeterliliği diyetle bağımlıdır. Esansiyel yağ asitlerinin ve uzun zincirli poliansature yağ asitlerinin hayat döngüsünde çeşitli yapısal ve fonksiyonel rolleri vardır. Esansiyel yağ asitleri yokluğu, tanı anında kendini alopesi, deride soyulma ve gelişme geriliği şeklinde gösterir. Ancak iyi beslenen çocuklarda da görülebilir. Etyoloji genellikle multifaktöriyeldir. Anormal metabolizma ve membran parçalanması yağ malabsorbsiyonu sonucu gelişebilir (**Freedman ve ark 1999**). Esansiyel yağ asitlerinin yokluğunu, ceramide yokluğuyla, KF genotip ve pankreas durumuyla ilişkisi gösterilmiştir. KF'de tanımlanan poliansature yağ anormallikleri sıklıkla alfa linoleik asit yokluğu ve docosahexaenoic asit (DHA) düşüklüğüdür. Serum linoleik asit durumu, pulmoner ve büyüme sonucuyla klinik olarak önemli bir ilişkiye sahiptir. Aynı zamanda retinal ve beyin gelişimi için önemlidir. Eikosanoid aracılı inflamatuvar cevabı, proinflamatuvar etkiye sahip araşidonik aside göre daha çok down regüle eder.

Çeşitli kısa dönem DHA desteği denemeleri günümüzde yapılmıştır. Destek tedavisi yan etkisi olmadan çok iyi tolere edilmiştir. Bunun sonucunda serum ve doku DHA durumu gelişmiş ve araşidonik asit düzeyi azalmıştır. Ayrıca araştırmacılar, DHA desteği yapılmış KF'li hastalarda lökotrien B4 ve diğer antiinflamatuvar eikozanoidlerin ve sitokinlerin arttığını gözlemlemiştir, KF'li hastalarda esansiyel yağ asit eksikliği ve poliansature yağ asidi anormalliklerin nutrisyonel yönetimindeki ana amaç eksikliği önlemek ve yeterliliği sağlamaktır.

GLUTATYON

Glutasyon hücre diferansiyasyonu, proliferasyonu, apoptozis, antioksidan gibi redoks reaksiyonlarında, fosfolipid metabolizmasında, immün sistem fonksiyonları gibi çeşitli hücrel süreçlerde rol alır. KF'li hastalarda akciğer yüzey epitelyum sıvısındaki glutasyon konsantrasyonu sağlıklı insanlarınkinden düşüktür. Bu da viskozite ve diğer doku kompartmanlarında antiinflamatuvar cevabı etkiler. Düşük glutasyon konsantrasyonu, KFTR anormallikleriyle, oksidatif stres ve inflamasyon artışından dolayı artan tüketimle ilgili

olabilir. KF'li hastalarda kolin desteği ile glutatyon oranının arttığı gösterilmiştir.

Ayrıca N-asetil sistein verilmesi kandaki n6trofillerdeki glutatyon konsantrasyonunda artışa ve balgamdaki elastaz aktivitesinde d6şmeye sebep olur (Tirouvanziam ve ark 2006). Aerosolize glutatyon, bununla birlikte bronşial sıvılardaki proinflamatuvar olan prostoglandin E2 konsantrasyonundaki azalmayla da ilişkilidir. Tedaviden sonra KF'li hastalarda akciğer fonksiyonlarında iyileşmeye sebep olur (**Hartl ve ark 2005**). S-nitrosoglutatyon ise normal olarak pulmoner dokuda bulunur ve hava yolu d6z kaslarında gevşemeye, silier fonksiyonların d6zelmesine sebep olur. Bunun da KF'li hastalarda oranı d6şuktur. Aerosolize S-nitrosoglutatyon KF'li hastalarda denenmiştir ancak rutin uygulamaya geçmemiştir (**Synder ve ark 2002, Cantin ve ark 2003**).

KF de KEMİK KIRIKLARI

Kistik fibrozisde kemik mineral dansitesi ilk kez 1979 yılında tanımlanmış. Ondan beri y6zlerce çalışma yayımlanmasına rağmen, KF'de g6r6len kemik kırıklarının mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Kistik fibrozisde kemiğin kırılma riski geç adolesan d6nemde artar. Bayanlarda erkeklere oranla daha sık g6r6l6r. Omurga 6zellikle etkilenmesine rağmen, kırıklar her yerde g6r6lebilir. Hatta sternumda olup solunum sıkıntısına bile yol açabilir. Solunumsal semptomlar, torasik vertebra kırıklarından etkilenir. Vital kapasitede, 6ks6r6k etkinliğinde, sekresyon temizliğinde azalmaya ve akciğer enfeksiyon riskinde artışa sebep olabilir (**Aris ve ark 2005, Stephenson ve ark 2006**).

Literat6r verilerine g6re, yetişkinlerin kemik metabolizmasındaki değişme %23.5 osteoporoz, %38 osteopeni, %14 omurga kırığı ve %19.7 si vertebra dışındaki kırıklardır. Kontrol grubuna g6re kaburga kırıkları %10, vertebra kırıkları ise 100 kat artmıştır. Vertebra kırıkları akciğer transplantasyonunda kontrendike olabilir.

Veriler g6steriyor ki, pediatrik pop6lasyonda omurga ve iskelette mineralizasyon defekti mevcuttur. Çocuklarda omurga ve iskelette osteoporoz prevalansı %20-28 , osteopeni prevalansı %33-47 arasında değişir (**Henderson ve Madsen 1996, Ujhelyi ve ark 2004**). Orta derecede solunumsal hastalığı olan 5 yaş civarındaki hastalarda demineralizasyon erkenden başlar. Osteopeni insidansı adolesanlarda artmıştır. Malabsorbsiyon, maln6trisyon, puberte gecikmesi, hipogonadizm, kortikosteroid tedavisi, d6ř6k oksijen d6zeyleri ve az fiziksel aktivite osteopeni nedenlerindedir.

DÜŞÜK MİNERAL DENSİTE

International Society for Clinical Densitometry tarafından çocuk ve adolesanlarda düşük kemik yoğunluğu Z skoru olarak tanımlanmıştır. Bu da hastanın yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre -2 ve altı olarak kabul edilmiştir. Kemik mineral densitesini (BMD) büyüme geriliği ile yorumlamak güçtür. Yetişkinlerdeki bazı verilere göre, düşük BMD, akciğer hastalığının şiddeti, glukokortikoid dozu ve karaciğer disfonksiyonunun varlığıyla koreledir.

Yapılan çalışmalarda, KF' deki kemik turnoverında esas anormallik, artmış kemik rezorpsiyonu ve değişken yoğunluk olarak gösterilmiştir. Yükselmiş kemik rezorpsiyon göstergeleriyle, infeksiyon epizotları arasında ilişki mevcut. Bunlar sonradan azalır ancak antimikrobiyal tedavi ile normalin üzerinde kalır. Kemik formasyonundaki bozulma adolesan dönemde meydana gelir ve yetişkin dönemde de devam eder.

KEMİK HASTALIKLARINDA VÜCUDUN GÖSTERDİĞİ TEPKİLER VE

MEKANİZMALARI

1.Egzokrin pankreas yetmezliği ve malabsorbsiyon: Egzokrin pankreas yetmezliği KF ' li hastaların %85-90 da görülen bir özelliktir. Bunun sonunda sindirim problemleri, malabsorbsiyon ve malnütrisyon gelişir. Sonuç olarak kemik mineral densitesinde azalmaya yol açar.

2.Vit K Eksikliği: Serum vitamin K düzeyleri KF' li hastaların çoğunda düşüktür. Orta derecede akciğer hastalığında ve malnütrisyon olmadığı zamanlarda bile serum vitamin K düzeyleri %30-81 çocukta tespit edilemez. Vit K, kemik formasyonunda ve osteoblastogenesisde etkilidir. Ayrıca vitamin K, osteokalsinin tüm biyolojik aktivitesi ve osteoblastlar tarafından üretilen non-kollajen protein aktivitesi için gereklidir. Osteokalsinin karboksilasyonu için vitamin K ya ihtiyaç vardır. KF' li hastalarda kontrol grubuna göre karboksile osteokalsin oranı düşüktür.

3.Vit D eksikliği: 20 'den fazla çalışmaya göre yaşa ve boya bakılmaksızın KF' li hastaların yaklaşık olarak tümünde 25(OH) D3 seviyeleri, yetersiz absorpsiyon, zayıf metabolizma ve yetersiz güneş ışığına bağlı olarak düşüktür. 25 (OH) vitD 3 düzeyleri, şiddetli hastalıklarda, düşük BMD de ve şiddetli solunumsal disfonksiyonda en düşük

düzyededir. Guideline from KF Foundation' a göre vitamin D eksikliği olan hastalarda serum 25(OH) vitD 3 düzeyleri <30 ng/ml' dir. Vit D eksikliği ve yetersizliği en sık kışın ortaya çıkar. Bu yüzden 25(OH) vit D3 düzeylerine sonbahar ve kışın bakılması gerekir. KF'li hastalarda sekonder hiperparatroidizm son derece yaygın ve normal ya da yüksek 1,25 (OH)₂ vitD₃ düzeyleriyle karakterizedir. KF'li hastalara D vitamini gereklidir. Oral D vitamini değişken dozlarda haftada, haftada 2 gün, fototerapi veya fototerapisiz verilebilir. Çünkü KF'li hastalarda intestinal malabsorbsiyon mevcuttur ve yüksek doz D vitaminine ihtiyaç vardır.

4.Gecikmiş puberte ve hipogonadizm Hipogonadizmle beraber gecikmiş puberte KF'li hastalarda yaygındır. Gecikme en sık şiddetli hastalığı olanlarda ve kemiğin durumuyla koreledir.

5. Fiziksel aktivite

6.Tekrarlayan enfeksiyonlar:

Pulmoner KF'li hastalardaki infektif alevlenme, kemik rezorbsiyonundaki artmayla birlikte proinflamatuvar sitokinlerin (TNF alfa, IL-1,IL-6,IL-11) aşırı üretimiyle ilgilidir. Bazı çalışmalarda BMD' nin sirkülasyondaki sitokin düzeyleriyle korele olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, pulmoner alevlenmede osteoklastların düzeyi ve dolayısıyla kemik rezorpsiyonu artar.

7.Glikokortikoid tedavi ve immüsupresyon

KF'li hastalarda solunumsal durumu geliştirmek için kullanılan glikokortikoid tedavisinin yan etkisi olarak aşırı kemik kaybı oluşur. Ayrıca KF'li hastaların %25 i transplantasyona gider ve transplant sonrası bu hastalarda glikokortikoid ve siklosporin tedavisi ve immobilizasyona bağlı olarak BMD si düşer.

8. KTRF geninin kemik yapıdaki rolü

Yapılan çalışmalara göre KTRF proteinin anormal olması, trabeküler ve kortikal yapıda azalmaya sebep olur. KTRF kemik formasyonunda önemlidir. Kemik hücrelerindeki KTRF bağımlı Cl kanallarındaki disfonksiyon kemik formasyonuna sahip olan gen ekspresyonunun disregülasyonuna katkıda bulunur. İnsan osteoblastlarındaki KTRF-Cl kanallarının farmakolojik inhibisyonu osteoprotegerin ve prostoglandin E₂ üretimini etkiliyor ki bunlar kemik formasyonu ve rezorbsiyonunda kilit düzenleyicilerdir.

9. Bifosfonat ve diğer osteoporoz ilaçlarının rolü

KF'li yetişkinlerde IV bifosfonat tedavisi T veya Z skoru -2 den daha düşük ve transplant için sırada bekleyen ve her yıl BMD 'si %3-5 azalan hastalara uygulanıyor. Yapılan çalışmalarda tedaviyle, omurga ve bel omurlarının BMD' sinin arttığı ancak kırık riskinde

bir azalma gözlenmediği belirlenmiştir.

Kistik Fibrozis Ve Fertilite

KF'li hastalarda biyolojik fertilite oranını gösteren belirgin bir çalışma yoktur. KFTR mutasyonları, konjenital bilateral vas deferens, uterus ve vajina yokluğuyla ilişkilidir. Bu ilişki gösteriyor ki; KFTR, erkek ve kadın embriyogenik üreme yolunda önemli bir role sahiptir. Bilindiği gibi bazı KFTR mutasyonları klasik KF oluşmasına neden olur ve klasik KF' de bazı durumlarda sadece infertilite ile seyreder. Konjenital bilateral vas deferans yokluğuyla, delta F508 ve R117H arasında güçlü bir ilişki vardır **(Dumue ve ark 1990)**.

Erkeklerde İnfertilite

Çalışmalar gösteriyor ki, KF'li erkeklerin %98 obstrüktif azospermi, seminal keselerin yokluğuyla birlikte olan konjenital bilateral vas deferens yokluğu yüzünden infertildir (**Stuhrmann 2000**). Konjenital bilateral vas deferens yokluğunun, KFTR gen mutasyonu sonucu ya da fetal dönemde vas deferensin mukus ile obtrüksiyonu sonucu oluşan yapısal atreziye sekonder geliştiği kesin değildir. Tipik olarak konjenital bilateral vas deferensi olan erkeklerin ejakülatları azdır ve seminal kesenin yokluğuna bağlı olarak düşük pH' a sahiptir. Bunun sonucunda spermatogenez azalır **(Kotlo ve ark 1992, Wang 1998)**.

Bazı çalışmalarda KFTR'deki mutasyonların sperm motilitesini etkilediği gösterilmiş. **(Xu ve ark 2007)**. Çünkü KFTR, bikarbonat transportunda önemli bir role sahiptir, bu ise sperm motilitesiyle ilişkilidir. Nonobstrüktif vakalarda infertilitenin olmasında, KFTR mutasyonlarının epididimindeki elektrolit ve su transport modifikasyonları ve spermatogenez etkilidir. Büyük oranda infertiliteye rağmen, çok az hasta fertildir (<%2) ve bunlar özellikle klas 5 mutasyonuna sahiptir.

Kadınlarda Fertilite

KF'li kadınlarda infertilite görülme oranı erkeklere nazaran azdır. %50' ye varan oranlarda KF'li kadınlar gebe kalabilir. Bu hastalık grubunda infertilite, dişi üreme yolundaki değişiklikler, homeostazdaki değişiklikler yüzünden oluşur (ovulasyondaki bozukluk, beslenme yetersizlik...).

Dişi üreme sistemi, epitelyal hücrelerle kaplıdır. Bu hücreler özellikle, KFTR

fonksiyonlarındaki değişimden etkilenirler (**Edenborough 2001**). Serviks normal anatomide kalmasına rağmen, KFTR serviksde özellikle fazla miktardadır. KF'li hastaların akciğerlerinde görülen değişikliklere benzer şekilde servikal mukus da yeterli sudan yoksundur. En sık görülen anormallik kalın ve dehidrate servikal mukus tabakasıdır. Bu da spermin servikal penetrasyonunu engeller.

Fallop tüpleri ve endometrium KFTR'ye sahiptir ancak genelde bunlar etkilenmemiştir. Uterus ise biraz etkilenmiştir. Normal uterin sıvısı bikarbonattan zengindir. Bu fertilizasyonu kolaylaştırır. KF'li hastalarda uterin bikarbonat değişikliği, sperm kapasitasyon ve fertilizasyonunu azaltır (**Wang ve ark 2003, Chan ve ark 2006**).

Erkeklerin aksine bayanlar normal bir anatomiye sahiptir. Ama bazen ovaryan kistler, fazla foliküler kistler, uterus ve vajinanın konjenital yokluğu gözlenebilir (**Johannesson ve ark 1998 ,Edenborough 2001**). Ovulasyon bozukluğu ve menarşın gecikmesi KF'li hastalarda görülebilir. Ortalama menarş yaşı 14,9 'dur. Menarşda en fazla gecikme delta F508 mutasyonu ve oral glikoz tolerans testi anormal olanlarda gözlenir. Anormal oral glikoz tolerans testi, relatif insülin eksikliğini simgeler. Bu eksiklik, FSH, LH ve seks hormon reseptör ekspresyonunu etkileyerek ovulasyonu değiştirir (**Johannesson ve ark 1997**).

Başka bir çalışmaya göre, KFTR aynı zamanda hipotalamusda eksprese edilir. KFTR deki bozukluk sonucu gonadotropin salınımı bozulur. Bu da ovulasyon anormalliklerine ve seksüel maturasyonun gecikmesine yol açar.

Tedavi

KF'li erkeklerin %98 'i infertildir. Ejekülatlarında sperm bulunmaz (**Sueblinvong ve Whittaker 2007**). Eskiden erkekler için tedavi yöntemi yokken şimdi hastadan sperm toplama teknikleri geliştirilmiştir. Mikrocerrahiyle epididimal sperm aspirasyonu, perkutanöz epididimal sperm aspirasyonu ve testiküler sperm aspirasyonu yapılabilir.

KF'li bayanlarda ovaryan siklusu düzenlemek için oral kontraseptifler kullanılabilir (klomifen sitrat, gonadotropinler...). İntrauterin disseminasyon (IUI), invitro fertilizasyon (IVF) veya intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yapılabilir. Hamilelik oranı %30-50, canlı doğum %30-40 arasındadır.

YEDİDOĞAN TARAMA PROGRAMLARI

Son 10 yılda KF hastalarında en önemli gelişme birçok ülkede yeni doğan tarama programlarının uygulamaya konmasıdır.

Yenidoğan taramalarında 2 tetkik kullanılır: IRT ve KFTR mutasyonu için gen analizi. Burda değişik protokoller mevcuttur. IRT/ IRT veya IRT/DNA analizi protokolü . IRT birçok protokolde ilk tarama testidir ve bunu 2. IRT testi izler. 2. IRT testi infanttan başka bir örnek alınarak yapılır. IRT/IRT taraması daha az maliyetli olmasına rağmen IRT/ DNA taramasına göre gecikmiş veya yanlış tanı riski yüksektir (**Wells ve ark 2012**).

IRT Test Analizi :

KF yeni doğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında IRT ölçümüne dayanır. KF' yeni doğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yeni doğanlarda da yüksek değerler görülebilir. Bununla birlikte IRT değerleri KF 'li bebeklerde birkaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler birkaç haftada normale döner. Bu düzey radyo immün essay veya enzim bağımlı immünassay yöntemiyle ölçülür. (Crossley ve ark 1979, Farrell 2003). IRT düzeyi yenidoğan döneminde hızlıca düşer 8.haftadan sonra, negatif sonuç bilgi verici olmamakla birlikte, pozitif sonuçlar KF tanısını kuvvetli destekler (Wagener ve ark 2004).

İlk IRT testi tipik cut-off değerleri kullanıldığında KF için %80 sensitiftir. Ancak IRT/IRT protokolünde bazı hastalarda 2.örnek alınmadığında hastalara tanı konamayabilir. Birçok seride yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları oldukça yüksektir (**Fritz ve Farrell 2012**). Bu test aslında primer olarak neonatal taramalarında kullanılsa da, ter Cl testi başarısız olan malnütre veya küçük infantlar için faydalıdır.

DNA analizi:

Amerika' nın çoğunda KF geni için DNA analizi, yenidoğan tarama testi olarak kullanılır. Bu test, IRT/DNA protokolünde ilk IRT testi anormal hastaların tanısını doğrulamak için kullanılır ya da ilk tarama testi olarak kullanılabilir. IRT/DNA testinin sensitivitesi %96'ya kadar ulaşabilir (**Wells ve ark 2012**).

Yenidoğan taramaları pozitif olan infantlara, KF tanısı konabilmesi için terde Cl testine tabii olurlar. Optimal doğruluk için infantın > 2kg ve en azından 2 haftalık olması gerekir.

Yenidoğan tarmalarının temeli, KF'in erken tanısıyla daha erken müdahale edebilmek ve hastalığın daha iyiye gitmesini sağlamaktır. Ayrıca maliyeti daha düşüktür. Tedaviyle akciğer hastalığını önler veya geciktirir.

KF'DE PSÖDO-BARTTER SENDROMU

KF' de dahil olduğu bir grupta hipokalemi, hipokloremi ve sıklıkla hiponatremi ile birlikte metabolik alkaloz, normal kan basıncı değerleri ve buna eşlik eden yüksek renin – aldosteron düzeyleri ile karakterize bartter sendromunu taklit eden bulgular tanımlanmış ve psödo-bartter sendromu (PBS) olarak adlandırılmıştır. Bebeklerde PBS, KF'in ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

Metabolik alkalozla birlikte elektrolit dengesizliği bebeklik döneminde nadir görülen metabolik anormalliklerdir. En sık görülen nedenler pilor stenozu, uygun elektrolit replasmanı olmadan uzun süreli gastrik drenaj, Cl kaybettiren diyare, potasyum kaybettiren nefropati, Bartter sendromu, tiazid diüretiklerinin kullanılması ve kistik fibrozistir **(Kennedy ve ark 1990, Baird 2002)**.

KF'li bebeklerde terle aşırı tuz kaybına bağlı gelişen hipovolemi sonucu renin-aldosteron sisteminde aktivitenin arttığı ve aldosteronun distal tüplerde sodyum emilimini, potasyum ve hidrojen sekresyonunu arttırdığı, bunun sonucunda da hipokloremik ve hiponatremik metabolik alkaloz geliştiği ileri sürülmüştür. Elektrolit kayıpları daha iyi kompanse edildiği için büyük çocuklarda bu tablo görülmemektedir. Özellikle aşırı sıcakların görüldüğü yaz aylarında daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, mevsimler arasında görülme sıklığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak bebeklerin kış aylarında korunması amacıyla yüksek ısı ortamda tutulması ve düşük sodyum içerikli anne sütü ile beslenmelerinin etken olabileceği ileri sürülmektedir **(Fustic ve ark 2002)**. Hastalarda görülen PBS tablosunun araya giren kusma, ishal ve solunum semptomları ile artabileceği ve akut bir tablo şeklinde ortaya çıkacağı bildirilmektedir.

Sonuç olarak, bebeklik dönemi, anne sütü ile beslenme, sıcağa maruz kalma ve hastalığın şiddetli seyrettiği mutasyonlara sahip olma KF'de PBS 'nin görülmesi için predispozan faktörlerdir. Ülkemizde bu hastaların doğru tanı alabilmesi için tekrarlayan hipokloremik alkaloz tablosu ile gelen bebeklerde KF tanısı da mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca, KF tanısı alan hastaların izleminde PBS tablosuna dikkat edilmeli ve özellikle yaz aylarında daha fazla olmak üzere, diyetle ilave sodyum klorür verilmeli.(0-6 ay için 0,5 gr/gün, 6 ay-2 yaş 1 gr/gün, 2-6 yaş 2 gr/gün, 6 yaş 3 gr/ gün)

SOLUNUM SİSTEMİNE YÖNELİK TEDAVİ STRATEJİLERİ

- Altta yatan temel defektin düzeltilmesi (gen tedavisi)
- KFTR protein fonksiyonunun düzeltilmesi
- Diğer tedaviler
 1. Enfeksiyonların tedavisi
 2. Bronkodilatatörler
 3. Mukolitikler
 4. Antiinflamatuvar tedavi
 5. Pulmoner fizyoterapi
 6. İyon transportunun düzeltilmesi
 - Amilorid
 - ATP ve UTP (diğer Cl kanalları üzerinden etkili)
 7. Transplantasyon

Tedaviler sonucunda:

- Daha uzun bir yaşam sağlamak
- Hayat kalitesini artırmak
- Hastalığın gidişatını azaltmak
- Normal büyümeyi ve gelişmeyi sağlamak
- Hastanede kalış süre ve sıklığını azaltmak
- İlaç yan etkilerini minimize etmek amaçlanır.

Altta Yatan Temel Defektin Düzeltilmesi:

KFTR geni, ilk kez 1989 yılında klonlanmıştır. Bu gen, epitelyum hücrelerin apikal membranlarında bulunan klor kanallarını kodlar. KFTR genindeki mutasyonlar sonucu solunum yolu epitelinde iyon ve sıvı akış hareketinde dengesizlik oluşur. Bunun sonucunda kalın mukus tabakası, kronik bakteriyel enfeksiyon ve inflamasyon meydana gelir. Akciğerler ve özellikle silyalı epiteller, yabancı partikül invazyonunu engellemek için

çalıştığından, gen transfer ajanları hücre içi ve hücre dışı bariyerleri aşmak zorundadır. KF' li hastalarda hava yollarındaki kalın mukus tıkaçları, gen transferinde bariyeri artırmaktadır. Artan bariyer, KF hava yolu epitelinde uygun genin değişimini engeller. Son 10 yılda, gen tedavi komitesi, her uygulamada etkili olan bir vektör bulamamıştır. Ancak birçok viral ve non- viral vektörler, KF gen tedavisinde faydalı olabileceği düşünülerek test edilmiştir.

VİRAL VEKTÖRLER :

Adenovirüsler :

Preklinik modellerde, nazal ve pulmoner dokulardaki sonuçlar araştırmacıları yüreklendirmesine ve düşük - orta dozların insanlarda tolere edilebilmesine rağmen adenovirüs aracılıklı gen transferi, epitelyal hasar yokluğunda KF 'li hastalarda etkisizdir. Bu da, insanların hava yollarının çoğunun apikal yüzeylerinde coxaki- adenovirüs reseptör olmamasına bağlıdır (**Grisenbach ve ark 2004**). Ayrıca insan ve hayvan modellerinde önemli reseptör farklılıkları tesbit edilmiştir. KF gibi kronik hastalıklarda, adenovirüs kullanımı ile düşük transdüksiyon oluşması nedeniyle virüse karşı olan hücrel ve hümoral cevap da etkilenir. Bu da tedavide engel teşkil eder.

Adeno-Asosiy Virüsler (AAV):

Gen tedavisinde sık kullanılan en küçük virüsdür. Küçük olduğu için normalde bile çoğalmak için yardımcı virüse gereksinim duyar ve taşıyabileceği genetik madde küçüktür. Bölünmeyen hücrelere genomunu integre edebilmektedir. Normal virüsün 19. Kromozom q kolunda özgün integrasyon bölgesi olduğu halde vektör halindeyken bu özellik kaybolmaktadır. Buna karşın, adeno-assosiy vektörlerin, primat ve tavşanların bronş epitelinde ekspresyon ve gen transferi yapabildiği gösterilmiştir. Çünkü AAV 'nin güçlü inflamatuvar cevap potansiyeli yoktur (**Flotte 2005**). Bu yüzden KF gen tedavisinde alternatif bir vektör olarak araştırılmıştır. İmmün sistem tarafından tanınmayı önleyen ve yüksek transdüksiyon etkisi olan AAV vektörleri tanımlanmıştır. Son araştırmalarda, Limberis ve arkadaşları tarafından, AAV 6' nın invivo olarak farelerin nazal epitelinde ve insan hava yolu silyer epitelindeki transdüksiyona en fazla etkili olduğu belirlenmiştir (**Limberis ve ark 2009**). Bu yüzden klinik ve preklinik testler önerilmiştir.

Tüm KFTR ekspresyon kaseti için AAV vektörlerin klonlama kapasitesi çok düşüktür. Bu yüzden kesilmiş KFTR varyantları geliştirilmiştir. KFTR ve diğer hücrel sistemler arasındaki etkileşimin, KFTR^c nin tüm fonksiyonlarını tamamlayıp tamamlamadığı kesin değildir.

Diğer virüsler :

DNA virüsleri, AV ve AAV, çeşitli RNA virüsleri hava yolu gen transferi için onaylanmıştır. Murine parainfluenza tip 1(Sendai virüs) , RSV ve human parainfluenza tip 3 (PIV 3), hava yolu epitellerinde sialik asit ve kolesterolü bağlayarak etkili bir transduce yapar. Bu virüsler stoplazma içinde eksprese olur ve intertional mutagenез riski taşımaz. Rekombinant RSV(respiratuar sinsityal virüs) ve parainfluenza tip 3 virüs vektörleri, insan hava yolu epitelindeki primer kültürlerde defektif KFTR- mediated iyon transportunu düzeltir (**Zhang ve ark 2009**). Murin parainfluenza tip 1, KF^c li farelerin nazal epitelyumunda defektif Cl transportunu yüksek derecede inflamasyon oluşturmalarına rağmen düzelttiği tespit edilmiştir (**Ferrari ve ark 2007**). Bununla birlikte bu virüs aracılığıyla olan gen ekspresyonu, vektörlere karşı oluşan antikolar nedeniyle geçicidir. HIV-1 ve feline immundefincy virüs (FIV) den elde edilen lentiviral vektörler, retrovirüslerle birleşerek hava yolu epitelinde etkili bir transdüksiyona neden olur (**Wilson 2004, Copreni ve ark 2004**). Bu da KFTR gen ekspresyonunu güçlendirir ve elektrofizyolojik defekti düzeltir.

Lipozomlar:

Lipozomal vektörlerin toksisitesi düşüktür ama DNA^c ya integre olamadıkları için uzun süreli ekspresyon sağlanamamaktadır ve invivo uygulama güçlükleri vardır. Değişik işlemlerle sınırsız genetik madde taşıyabilmektedirler. Oligonükleotitlerin taşınmasında kullanılmaktadırlar. Düşük titrede ve geçici gen ekspresyonu yapmaları dezavantajlarıdır.

KFTR protein fonksiyonunun düzeltilmesi :

Sınıf 1 mutasyonlarda :

- Aminoglikozidler
- PTC124 (Ataluren) : (Preatür termination codon) class 1 mutasyonlardan sorumlu preatür stop kodonları için ribozomların daha hassas olması için

geliştirilmiştir.

Sınıf 2 mutasyonlarda:

- Sodium -4- phenylbutyrate (PBA)
- Sildenafil
- Quinazoline compound (VTX-325)
- Curcumin
- Lumacaftor (VX -809) : Özellikle delta F508 mutasyonlarında sık kullanılmak üzere KFTR ‘ de düzeltici etkiye sahiptir. Hastalarda KFTR proteinin hücre yüzeyine ulaşmasını artırarak işe yaramaktadır.

Sınıf 3 ve 4 mutasyonlarında:

- Flavanoidler
- Ivacaftor (VX-770) : (Kalydeco) 6 yaş üzeri çocuklarda ve erişkinlerde sınıf 3 mutasyonu olan Gly551 Asp ‘da etkilidir. Daha az görülen mutasyonlarda bu ilaçlar ve kombinasyonları kullanılmaya başlanmıştır. Ivacaftor, KF’deki ana defekti düzeltmek için seçilen ilk ilaçtır ancak hastaların küçük bir kısmında tedaviye cevap alınmıştır.

Diğer Tedaviler:

1.Bronkodilatatörler:

Etki mekanizması: Bronkodilatasyon

Mukosilier klerensin arttırılması

Nebülize antibiyotik ve mukolitiklerin periferal depolanmasının arttırılması

KFTR ekspresyonunun arttırılması

Teofilin: KF’de nadir kullanılır. Mukosilier klerense direkt etkilidir. Spirometri ve nokturnal oksijen konsantrasyonunda kısa süreli ve orta derecede etkiye sahiptir. Yan etki olarak gastroösefageal reflü, uyku kalitesinde bozulma oluşabilir.

Beta 2 agonistler: KF’de sık kullanılan ajanlardır. Hastaların bir kısmında spirometrik değerlerde düzelme meydana gelebilir. Kısa süreli ve aralıklı beta 2 agonist kullanımıyla bronkodilatatör etki, mukosilier klerensi arttırıcı etkileri ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme meydana gelebilir.

İpratropium : Antikolinergik etkiye sahiptir. Beta 2 agonistlere göre daha az etkiye sahiptir. Uzun süreli kullanımının solunum fonksiyonlarını düzeltici etkisine dair yeterli ve net bir sonuç yoktur. Kısa süreli ve aralıklı kullanılabilir.

2.Mukolitikler :

1.Dornase alfa (Pulmozyme) : Rekombinant human DNaz’ dır.

2.Hipertonik salin inhalasyonu: Solunum yolu yüzey sıvısını hidrate etmek ve mukosilier klerensi arttırmak amacıyla kullanılır. Nebulizasyon yoluyla %7 ‘lik salin şeklinde günde 2 kez 5 cc doz şeklinde uygulanır. Öncesinde hastalara rutin olarak bronkodilatatör verilmelidir. Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Ağır akciğer hastalığı olanlarda bronkospazm riski vardır.

3.N-Asetilsistein: Uygulamadan önce bronkodilatatör verilmelidir. KF’de etkili olduğuna dair veri yoktur. Bulantı, kusma, stomatit ve rinore oluşturabilir.

Suri ve ark. ‘nın 2002 de yaptığı çalışmada, 3 ay boyunca KF’li çocuk hastalara ;

- ✓ Her gün rhDNase (2.5 mg/gün)
- ✓ Gün aşırı rhDAase (2.5 mg/gün)
- ✓ Her gün %7 (hipertonik) saline (2x5 cc) verilmiş. Bunun sonucunda hastalarda sırasıyla FEV1 ‘de %16, %%14, %3 artış saptanmıştır.

3.Antiinflamatuvar tedavi:

- Kortikosteroidler

1.inhaler: Budenoside (pulmicort)

Eşlik eden astım ya da bronşiyal hiperreaktivitesi olan hastalarda kullanılır. Astım olmayan KF’li hastalarda, akciğer fonksiyonlarını iyileştirme ya da alevlenmeleri azaltmak amacıyla rutin inhale kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.

2.Sistemik (oral): (prednizon)

Alerjik bronkopulmoner asperjillozisinde (ABPA)

Eşlik eden orta ve ağır derece astımlarda

Akut pulmoner ekzaserbasyonlarda kullanılır.

Sistemik prednizolon 1 mg/kg/gün' dür. Astım ve ABPA olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacıyla oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir.

- Yüksek doz ibuprofen: Ancak yüksek dozda proinflamatuvar etkisi vardır. Nötrofillerin adezyon, agregasyon ve migrasyonunu inhibe eder. FEV1 deki düşüşü ve hastanede yatış sıklığını azaltır. Ancak rutin kullanımı için yeterli veri yoktur.
- Antioksidanlar: Glutasyon (inhale), vitamin E (oral) , beta karoten (oral)
- Proteaz inhibitörleri: Rekombinant alfa 1 antitripsin (inhale), rekombinant sekretuar lökoproteaz inhibitörü (inhale)
- Makrolid grubu antibiyotikler: Psödomonas aeroginosa 'ya karşı bakterisidal ve bakteristatik özelliği yoktur. Bakteriyel biyofilm sentezini ve bakteriyel virulans faktörlerini azaltır. İmmün regülasyon sağlar. Psödomonas aeroginosa ile kolonize olan 6 yaş ve üzerindeki hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla oral makrolid tedavisi uygulanabilir. Oral azitromisin <15 kg 10 mg/kg, <40 kg 250 mg, > 40 kg 500 mg tek doz haftada 3 kez verilir. Azitromisin <6 ay hastalarda kullanılmaz.

4.Göğüs fizyoterapisi:

- Pozitif ekspiratuvar basınç: Bir dirence karşı hava verme, hava yolunun kapanmasını önler, yüksek akım hızı mukus atılımını kolaylaştırır.
- Otojenik drenaj (postural drenaj) : Yer çekimi kullanılarak sekresyonların atılma tekniğidir. Her postür 5-10 dakika korunmalı ve hasta yeni pozisyondan önce öksürtülmelidir.
- Flutter : Flutter'in içine üflenmesiyle içindeki çelik topun titreşimi sağlanır. Bu

titreşimler sayesinde balgam yapıştığı yerden gevşer, hafif öksürükle atılabilecek hale gelmiş olur.

- Triflo: Öksürük refleksini uyarır, sekresyonları mobilize eder ve solunum derinliğini artırır. Derin nefes alınır ve top belli seviyede 3 saniye tutulur.
- Yüksek frekanslı göğüs kompresyonu (WEST) : Sistem hava darbe jeneratörü ve bir yelekten oluşur, göğüs duvarını saniyede en fazla 25 kez baskılayıp bırakır. Akciğerlerde küçük öksürük benzeri kuvvet oluşturur. Balgamı küçük hava yollarından büyük hava yollarına doğru hareketlendirerek atılımını kolaylaştırır.
- Egzersiz

Göğüs fizyoterapisi: Sabah çocuk uyandıktan sonra, kahvaltıdan önce

Okuldan geldikten sonra

Yatmadan önce yapılmalıdır.

Normalden fazla öksürük ve benzeri enfeksiyon belirtileri varsa tedavi miktarı artırılır. Eğer balgam az ise 10-15 dakika, fazla ise 40-60 dakika yapılmalıdır. Fizyoterapiden öncelikle anne baba sorumludur. Ailenin aktif katılımı önemlidir. Çocuğun yaşı ilerledikçe sorumluluk kendisine verilmeye başlanır.

5.Akciğer Transplantasyonu: Kadavradan bilateral akciğer transplantasyonu ve canlı donörden lob transplantasyonu şeklinde uygulanır. İlerlemiş akciğer hastalığıyla birlikte KF ve bronşektazide akciğer transplantasyonu iyi bir tedavi seçeneği olarak düşünülüyor. Transplantasyonla birlikte enfeksiyona yol açan bakterilerin üremesinde ve tedaviye rezistansında azalma bekleniyor.

KF'de akciğer transplantasyon endikasyonları:

- Solunum fonksiyonlarında hızlı bozulma

FEV1 <%30

Ağır hipoksemi (PaO₂< 55 mmHg)

Hiperkapni (Pao₂ >50 mmHg)

- İşlevsel bozukluk

Sık pulmoner alevlenme

Yoğun bakım ünitesinde yatışı gerektirecek pulmoner alevlenme

- Hayatı tehdit eden majör pulmoner komplikasyonlar
Hızlı progresif solunum yetmezliği
Masif/ rekürren hemoptizi
Refrakter ve / veya pnömotoraks
Hızlı progresif kaşeksi
- FEV1 'de hızlı bozulma

6. Enfeksiyonların Tedavisi

KF' de antibiyotik tedavisi, erken dönemde enfeksiyonları ve kolonizasyonu engellemek ayrıca pulmoner alevlenme riskini ortadan kaldırmak amacıyla kullanılır. Antibiyotik tedavisi genellikle solunum yollarından alınan balgam ve boğaz kültürlerinin sonuçlarına göre seçilir. Bazı merkezler bu uygulamaları yapmanın yararsız olduğu ve bu tedavilerin, ampirik olarak verilen tobramisin ve seftazidim kombinasyonlarının üstün olmadığı görüşündedir.

Antibiyotik tedavisi :

- Oral
- Intravenöz
- İnhalasyon şeklindedir.

Oral antibiyotik tedavisi:

KF'li hastaların balgamlarında yeterli düzeyde tedavi dozlarına ulaşmak için, yüksek dozlarda oral antibiyotik vermek gerekir. Bu özellikle sülfometaksazol gibi klerensi hızlı olan ilaçlar için çok önemlidir. Antibiyotiklerin etkili olması gereken organlarda, etken mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyonunun altına olması, antibiyotik direncinin gelişmesine neden olabilir. Oral verilen antibiyotikler, ağız ve bağırsak mikrobiyolojisi üzerine çok etkilidir ancak akciğerdeki mikroorganizmaları kökten yok edemezler (**Gibson ve ark 2003**). Kan dolaşımı iyi olan bölgelere daha iyi nüfuz etmesi, kullanım kolaylığı ve uygulamanın fazla zaman almaması avantajlarıdır. Ancak oral yoldan verilen antibiyotiklerin absorpsiyonu değişkendir ve sistemik etki gösterdiği için yan etkileri daha fazladır. Küçük çocuklarda uygulaması zordur.

IV Antibiyotik Tedavisi :

Genelde KF'li hastalarda akut akciğer alevlenmelerinde kullanılır. KF' li hastalarda antibiyotiklerin dağılım hacmi daha fazladır ve çoğunun klerensi artmıştır (**Neely ve Reed 2008**). Çocuklara genellikle ilacın doz aralığının en üst sınırından, erişkinlere ise önerilen dozun 2-3 katı verilir. KF'li hastaların balgam miktarı, yapışkan yapısı ve bakteri yoğunluğu birçok antibiyotiğin etkisini bozmaktadır. Bu yüzden antibiyotik dozunu ayarlarken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın ağırlık derecesine göre IV atibiyotik tedavi sıklığı ve süresi değişir. Hafif pulmoner alevlenmelerde en az 10 gün, daha ağır olanlarda en az 2 hafta kullanılmalıdır (**Voynow ve ark 2008**).

İnhale Antibiyotik Tedavisi:

KF'li hastaların çoğunda alt hava yollarındaki bakteriyel enfeksiyon erken dönemde başlar. Erken ve yoğun antibiyotik tedavisi ile akciğer hasarının azaltılabileceği ve beklenen yaşam süresinin arttığı kesin olarak gösterilmiştir (**Tiddens ve ark 2007**). İnhale antibiyotik tedavisiyle solunum yolundaki epiteli döşeyen sıvının vasfi düzelir, balgam kalınlığı azalır ve enfeksiyon ya da inflamasyonun düzelmesine yardımcı olur. Kronik psödomonas enfeksiyonunda inhale tobramisin ve idame tedavisiyle atakların sıklığında azalma, akciğer fonksiyonlarında düzelmeye gözlenmiştir. Ayrıca nebulize tobramisin, yeni kazanılmış psödomonas enfeksiyonunun ortadan kaldırılmasında da etkilidir.

Tanıda Antibiyotik Kullanımı:

Stafilokokkal profilaksi, birkaç çalışmaya dayalıdır ve yararlı olduğuna dair kanıtlar zayıftır. Genelde <5 yaş altındaki çocuklarda tercih edilir. Çocuk floksasilin alamayacaksa alternatif olarak amoksisilin-klavunolik asit veya klaritromisin tercih edilir. 5 yaşında ise floksasilin profilaksisi gözden geçirilmeli ve staphylococcus aureus kültürlerde tekrarlayan oranda çoğaldıysa tedaviye devam edilmelidir. Oral sefalosporinler profilaksi için kullanılmaz.

Uzun Dönem Oral Antibiyotik İçin Endikasyonlar :

Yılda 2 den fazla *S. Aureus* izolasyonu varsa, floksasilin veya amoksisilin – klavunoik asitle profilaksi verilir. Yılda 2'den fazla *H. İnfluenza* üremesi varsa uzun dönem azitromisin tedavisi inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri nedeniyle tercih edilir.

Sefalosporinler uzun dönem profilakside, *P. Auroginosa* izolasyonunu artırma riskinden dolayı kullanılmaz.

Klinikte veya evde göğüs semptomları olan veya olmayan viral soğuk algınlığında : (majör alevlenme değil) :

- Amoksisilin-klavunolat profilaksisi kullanıyorsa, ilaç tedavi dozunda,4 hafta kullanılmalıdır.
- Fluoksasilin profilaksisi kullanıyorsa ilaç kesilir. Amoksisilin- klavunolat tedavi dozunda 4 hafta verilir.
- Profilaksi kullanmıyorsa *S.aures* ve *H.influenzaya* yönelik bir antibiyotik seçilmelidir. 1. Seçenek olarak tedavi dozunda, amoksisilin –klavunolat veya alternatif olarak makrolid grubu antibiyotikler (klaritromisin veya azitromisin) kullanılabilir. *Paeruginosa* üremesinden şüpheleniliyorsa ve alternatif tedavisi varsa sefaklor gibi sefalosporin grubu antibiyotiklerden uzak durmak gerekir. Sefixim de antistafilokokkal aktivitesi olmadığından tercih edilmemelidir.
- Son 3 ay içinde klinikte iyileşme yoksa ve önceki kültürlerde *P. Aeruginosa* üremesi varsa oral siprofloksasilin 2 hafta kullanılır. Genelde siprofloksasilin akut akciğer alevlenmesi olduğunda, basit soğuk algınlığına göre daha çok tercih edilir. Kloramfenikol kullanımı için de aynı şey geçerlidir.

Kültür üremesi pozitif gelen vakalarda :

1. Çocuğun durumu iyi ve çocuk asemptomatikse, *S.aureus* ve *H.influenza* üremesinin tedavi edilmesi gerekli değildir.
2. Tedavi almayan ve ilk defa *Paeruginosa* üremesi olan çocuklar daima tedavi edilir. Eğer çocuk nebülize tedavi altında kronik olarak enfekteyse ve iyi durumdaysa ek bir tedavi önerilmez.
3. Eğer çocuk semptomatikse kültürde üreyen mikroorganizmaya duyarlı antibiyotikler tercih edilir.
4. Kültürlerinde ilk defa üreme olan hastalar daima tedavi edilir. 3 ay tedaviden sonra 1. İzolasyonun tedavisinde başarısızlık olursa elektif olarak IV antibiyotik ve nebülize tobramisin endikasyonu vardır.
5. 6 aydan sonra *P. Aeruginosa* üremesi varsa ve üreme temiz çıkan kültürlerle göre sayıca

fazlaysa, hasta tedavi edilmelidir.1. tercih 3 ay süreyle oral siprofloksasilin tedavidir . Eğer bu ilaca karşı direnç gelişirse 1 ay nebülize Bramitob 6 aya uzanan bir süre kullanılır.

H. İnfluenza :

Tedavi dozunda amoksisilin –klavunolat, azitromisin veya klaritromisinle kombine edilerek 1 ay süreyle kullanılabilir. Eradikasyon yoksa ve persistan semptomları varsa sefalosporin verilebilir. Sefiksim için tek endikasyon saf kültürde *H. İnfluenza* izolasyonudur. Bu da 1. Basamak antibiyotiklere cevap vermediği zaman kullanılır. Bununla birlikte, mukoid *P. Aeruginosa* üzerindeki etkilerinden dolayı sefalosporin tercih edilmez.

S. Aureus :

Büyük çocuklarda tedavi dozu 2 grama kadar çıkılabilir. Düzenli yüksek doz fluoksasilin kullanılmasına rağmen tekrarlayan kültürlerde *S.aureus* üremesi olursa diğer tedavi şekilleri düşünölmelidir. Direnç devam ederse amoksisilin-klavunolat, fusidik asit va hatta rifampisin kullanılabilir. Antibiyotik duyarlılığı tedavi rejiminde yol gösterebilir ancak dirençli vakalarda linezolid düşünölebilir. Linezolidin uzun süreli kullanımında optik atrofi riski olduğu için maksimum 14 gün kullanılmalıdır.

P. Aeruginosa :

1. İlk üremede 3 hafta siprofloksasilin ve 3 ay nebülize kolistin günde 2 defa olmak üzere kullanılır. Siprofloksasiline direnç gelişimi olabileceği için 3 ay kullanılmaz. Nebülizer gentamisin , *S.aureus*la belirgin bir problem olmadıkça veya 1. İzolasyon mukoid ve rezistan olmadıkça rutin olarak düzenli kullanılmaz. Kolomisin ise önceki dozun 2 katı olarak kullanılır.

2. Üremeler arasında uzun bir aralık yoksa 2. ve sonraki üremelerde nebülize antibiyotikler günde 2 kere olmak üzere ömür boyu kullanılır.

3. Kronik psödomonas üremesinde tobramisin ve kolistin dönüşömlü olarak nebülizasyon şeklinde uygulanabilir. Tobramisinde ilk seçenek Bramitob ‘dur.

4. Aztreonam lysine(Cayston) sadece yetişkinlerde önerilmektedir. Tobi ve kolomisinin daha fazla yararı yoksa ve şiddetli akciğer hastalığıyla birlikte kronik psödomonas enfeksiyonu problem oluşturuyorsa kullanılabilir. Çocuklarda henüz kullanımı

onaylanmamıştır.

Çoklu Dirençli (Multi-Rezistant) Mikroorganizmalar:

Duyarlı olan antibiyotikler uzun dönem oral olarak kullanılır. (trimetoprim, minosi klin, doksisisiklin uygun yaşta)

***Stenotrophomonas Maltophilia* :**

Kendiliğinden geçen patojenik olmayan bir mikroorganizmadır. Buna rağmen hasta semptomatikse, uygun olan oral bir antibiyotikle tedavi edilir. Antibiyotik duyarlılığı bu mikroorganizma için güvenilir değildir. Ko-trimoksazol en iyi seçimdir. 2-4 hafta süreyle kloramfenikol, trimetoprim veya minosiklin, hasta > 12 yaş üzerindeyse kullanılabilir. (Doksisisiklin de günde 1 defa olmak üzere kullanılabilir.)

Burholderia Cepacia Kompleksi:

KF'li hastalardan ziyade diğer kliniklerde gözlenir. Nebülize meropenem veya oral metoprim kullanılabilir.

Non-Tüberküloz Mikobakteri :

Bu bakterinin çok sayıda çeşidi vardır. Akciğerleri etkileyen ve en fazla rastlanan *M.avium* (*mikobakterium avium*) kompleksi ve *M. abscessus* (*mikobakterium absessus*)'dur. Diğerleri *M. kansasii* (*mikobakterium kansasii*), *M. xenopi* (*mikobakterium xenopi*) ve *M. malmoensa* (*mikobakterium malmoensa*)'dır. KF'li hastaların balgamlarında ürediğinde genelde kommensaldir. Respiratuar fonksiyona ve beslenme durumunun üzerine önemli bir etkisi yoktur. Tek üremede hasta tedavi edilmez. Multiple izolasyonda bile, enfekte olmama şansı % 50 'dir. Bununla birlikte, bazen tedavi önerilir.

Kandida:

Çocukta eğer semptomatikse tedavi edilir.

***H.influenza* :**

Oseltamivir (Tamiflu), (influenza için) 5 gün günde 2 defa kullanılır. Süspansiyon ve kapsül formu vardır. Dozu, hastanın yaşı ve ağırlığına göre değişir.

IV antibiyotik seçimi:

Önceki balgam kültür sonucuna dayanır.

1. Önceden *P. Aeruginosa* enfeksiyonu yoksa kullanılacak olan antibiyotik diğer sık görülen *S.aureus*, *Hinfluenza*, *M. Catarrhalis*'i kapsayacak şekilde olmalıdır. (özellikle genç infantlarda) Meropenem (seftazidime göre daha fazla gram pozitif etkisi vardır.), tobramisin veya yüksek doz fluoksasilin kullanılır.
2. *P. Aeruginosa* ile olan kronik enfeksiyonlarda önceki üremelerde duyarlı bir antibiyotik yoksa seftazidim & tobramisin 1. Seçenektir. Eğer *S.aureus* son 1 sene içinde ürediyse oral fluoksasilin tedaviye rutin olarak eklenir. Fluoksasilin damar yolunda problem oluşturabileceği için oral yoldan verilir.
3. *MRSA*: Sputum veya cough swab 'da ilk kez olan izolasyonda 3 ay boyunca 2 oral ajan kullanılır. Bunlar genelde rifampine ilave olarak fucidic asit ve trimetoprimdir. Ancak hepatotoksisiteye dikkat edilmelidir. Vankomisin ve teikoplanin *MRSA* 'ya etkili olan IV ilaçlardır. Teikoplanin kan düzeyi takibi gerektirmediği için tercih edilir. Geleneksel tedaviye cevap vermeyen vakalarda oral ve IV kullanılabilen Linezolid tedavisi akılda bulundurulmalıdır.

Diğer Antibiyotikler:

Aminoglikozidler:

Tobramisin, mikroorganizmaların direnç geliştirmedeği varsayılan , diğer aminoglikozidlere göre daha güvenilir ve nefrotoksitesisi daha az olan, tedavide ilk seçenek olarak seçilen bir ilaçtır. Aminoglikozidlerin günde tek doz kullanımının , günde 3 kez kullanıma göre daha az toksik ve bakterileri öldürmede daha etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. *P.aeruginosa*'nın aminoglikozidlere direnç geliştirme insidansı günde tek doz kullanımında, günde 3 kez kullanıma göre daha düşüktür. Aminoglikozidler, renal toksisitenin sirkadyan özellik göstermesi nedeniyle sabah veya öğleden sonra verilmelidir.

- Serum aminoglikozid düzeyleri ilk dozdan 23 saat sonra, 2. Doz verilmeden önce

ölçülmelidir.

- Serum üre, kreatin değerleri takip edilmelidir.
- Serum ilaç düzeyi ölçümünde, kan, antibiyotiğin verildiği damardan alınmamalıdır.
- Amaç tobramisinin düzeyinin < 1mg/l ve amikasinin < 3 mg/l olmasıdır. Bu düzey takip edilmeli ve sonraki doz buna göre yapılmalıdır. İlaç düzeyi yüksek geldiğinde doz % 20 azaltılır ve serum ilaç düzeyi 24 saat sonra tekrarlanır. Düzey normal gelinceye kadar takip edilir. Her ilaç düzeyi, kan alım zamanı, dozaj rejimi ve sonuçları not edilir.

Linezolid :

Yeni sınıf bir antibiyotiktir. IV ve oral formu mevcuttur. Oral biyoyararlanımı % 100'dür. Bu yüzden IV preparatlar daha az tercih edilir. *S. aureus* ve *MRSA (metisilin rezistan staphylococcus aureus)* için kullanılan 1. Basamak tedaviden sonra direnç gelişen vakalarda kullanılabilir. > 28 gün kullanıldığında optik nöropati gelişebileceği rapor edilmiştir. Genelde 2 hafta kullanılır. > 4 hafta kullanımda veya tekrarlayan doz uygulaması olduğunda oftalmik değerlendirme 2 haftada bir yapılmalıdır.

Nebülize Tobramisin (Bramitob Veya TOBİ) Kullanımı:

P.aeruginosa'yla kronik olarak enfekte olan ve giderek kötüleşen hastalarda nebülize tobramisin günde 2 kez 300 mg olarak verilir. Bramitob veya TOBİ'nin uzun süre IV kullanımı önerilmez. Kullanılacak olan nebülize antibiyotiğin ilk dozu hastanede verilir. Bronkokonstrikسیون oluşturması durumunda uygulama öncesi bronkodilatatör önerilir.

İlaç Dozları:

Genelde ilaçların renal klerensinin fazla olması nedeniyle yüksek doz tedavi uygulanır. Böylelikle dokularda yüksek düzeyde ve balgama penetrasyonunun iyi olması sağlanır. KF, ciddi bir durum olduğu için tedavinin amacı puşe edilen antibiyotiğin tedavi edici dozda olmasıdır. Seçilen tedavi rejimi, balgam kültür sonucunda üreyen tüm mikroorganizmaları kapsamalıdır. Buna rağmen antibiyotik kullanırken invitro direnç gelişen ancak hastanın kliniğinde iyileşme olan durumlarda antibiyotik hemen değiştirilmez.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 2008 yılında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıklarının kurulmasıyla birlikte, bu zamana kadar tanı alan, tedavi ve takibi yapılan KF'li hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle yapıldı. Çalışmaya KF tanısı kesin olan çocuklar, hasta grubu olarak alındı.

Çalışma, retrospektif olarak planlandı ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulunun onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların yasal velilerinden ve > 12 yaş olan çocukların kendilerinden bilgilendirilmiş sözlü onay alındı.

Kistik Fibrozisli hastaların dosyalarının geriye yönelik incelenmesiyle hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, tanı bulguları, tanı boy, kilo, VKİ, son yaş, kilo, boy, anne-baba arası akrabalığı, benzer kardeş öyküsü, eğitim düzeyleri, evde eğitim alanlar, düzenli takipte olan hastalar, takip süresi, saptanan mutasyonlar ve mutasyon oranları, hastanede yatış /son yıl, ilk ter testi sonuçları, *S.aureus* ve *Psödomonas* üremesi, kolonizasyonu, kronik kolonizasyonu düzelen hastalar, diğer üreyen mikroorganizmalar, mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon, rektal prolapsus, bronşektazi varlığı, bronşektazi yaşı, son FEV1 değeri, evde oksijen ihtiyacı, noninvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı, nazal polip ve polipektomi oranı, psödobartter varlığı, antigliadin, anti HbS, enzim, vitamin ve çinko düzeyleri, kemik mineral dansitesi sonuçları taranıp, istatistiki olarak oranları belirlendi. Ter testleri macroduct yöntemiyle yapıldı ve iki ter testi sonucu 90 mEq / L ' nin üzerinde sonuç bulduğumuz hastalar klinik hikayeleri ve mutasyon sonuçlarıyla beraber KF kabul edildi. Genetik çalışma da yapılarak mutasyonları ve mutasyon sınıfları belirlendi.

Dosyaların geriye yönelik incelenmesiyle, hastaların BAL ve boğaz kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar tarandı. Hastalarda doğumda belirlenen mekonyum ileusu ve sonradan oluşan distal intestinal obstrüksiyon ve rektal prolapsus öyküleri sorgulandı. Beş yaş üzeri uyum sağlayabilen çocuklarda spirometre ile ölçülen son FEV1 değerleri kaydedildi ve FEV1 > 80, FEF25-75 normal değerler olarak kabul edildi.

Hastalarımızda KF'in komplikasyonlarından biri olan bronşektazinin oluşma yaşı tespit edilip bronşektazi oluşumu PA akciğer grafisi ve toraks tomografisiyle ispatlandı. Yine KF'in tanısında kullanılan ve ilerleyen dönemde bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilen nazal polip oluşumu, hastaların kulak –burun-boğaz bölümü tarafından değerlendirilmesiyle tespit edildi. Bunun sonucunda, yapılan polipektomi oranları bulundu. Son 6 ay içinde boğaz ve bronkoalveolar lavaj kültürlerinde üst üste 3 kere aynı

mikroorganizma üremeleri olan hastalar, kronik kolonizasyon olarak kabul edildi.

Ayrıca hastaların ilk geliş bulgusu olabilen ya da ilerleyen dönemde hastaneye yatış sebebi olarak saptanan dehidratasyon ve serum elektrolit bozukluğuna yol açabilen psödo bartter varlığı, oran olarak belirtildi.

KF'in bir komplikasyonu olan vitamin A,E,D ve çinko eksikliği de, serumdaki düzeyleri taranıp çalışmamızda sunuldu. 5 yaş ve üzerindeki hastalarımıza olası osteopeni ve osteoporozu tespit etmek üzere Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Z skoru -1,5_ -2,5 arasında olanlar osteopenik; -2,5 altında olanlar osteoporotik; -1,5 üzeri de normal olarak kabul edildi.

Hastalar düzenli olarak takibe çağrıldı. Kontrollerde respiratuar semptomlar, tedaviye uyum açısından sorgulandı. Belli aralıklarla balgam kültürleri, solunum fonksiyon testleri, toraks tomografileri tekrarlandı. Hastaların medikal tedavisi; balgamda artma, ateş, klinikte bozulma ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyonun olduğu alevlenme dönemlerinde uygun antibiyotik kullanımı göğüs fizyoterapisi, inhale steroidler ve bronkodilatatörlerin kullanımını içermektedir.

İstatistik yöntem: Veriler, excell ve SPSS for Windows programlarına kaydedildi. Çalışma, verilerin ortalama, ortanca ,minimum ve maximum değerleriyle yüzde oranları bulunarak, kikarenin kullanılarak gerçekleştirildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya, fakültemizde Kistik fibrozis tanısıyla takip ettiğimiz 64 çocuk hasta alındı. Bu çocuklar için tanımlayıcı özellikler, cinsiyet frekans dağılımları, ayrı ayrı incelenmiş olup sonuçlar aşağıdaki gibidir :

Tablo- 9: Hasta grubu cinsiyet dağılımları

Grup	Örneklem hacmi	Yüzde değeri
Kız	32	% 50
Erkek	32	% 50

Hastala grubunda yer alan çocukların % 50 'si (32) erkek çocuklardan oluşurken, yine % 50 (32)'si kız çocuklarından oluşmaktadır.

Tablo 10: Hasta takip süresi

Düzenli takibe gelenlerin % si	% 86
Düzensiz takibe gelenlerin % si	% 14

Hastalarımızın izlemde ortalama takip süresi 36,8 ay' dır. Ayrıca hastalarımızın %86'sı düzenli takibe gelirken, %14 'ü düzensiz gelmiş, 4 tanesi (%6,8) takipte izlemde çıkmış, 2 tanesi (%3,4) izlemde ex olmuştur.

Hastalarımızın %37,9 'unda (22) akraba evliliği varken bunların %31'inde (18) 1. Dereceden akrabalık tespit edilmiş, 3 tanesinin (%5,1) de aynı köyden evlilik olduğu saptanmıştır.

Takip edilen hastaların %21'inde (12) benzer kardeş öyküsü olduğu, bunların da 3 tanesinin (%25) KF 'den ex olduğu bulunmuştur. Hastaların 5 tanesinde de nedeni bilinmeyen kardeş ölümü tespit edilmiştir. 4 tanesi de kardeşinde KF olduğu için yapılan taramada, hastalık saptanmıştır.

Tablo-11: Hasta grubu tanı yaşı dağılımı

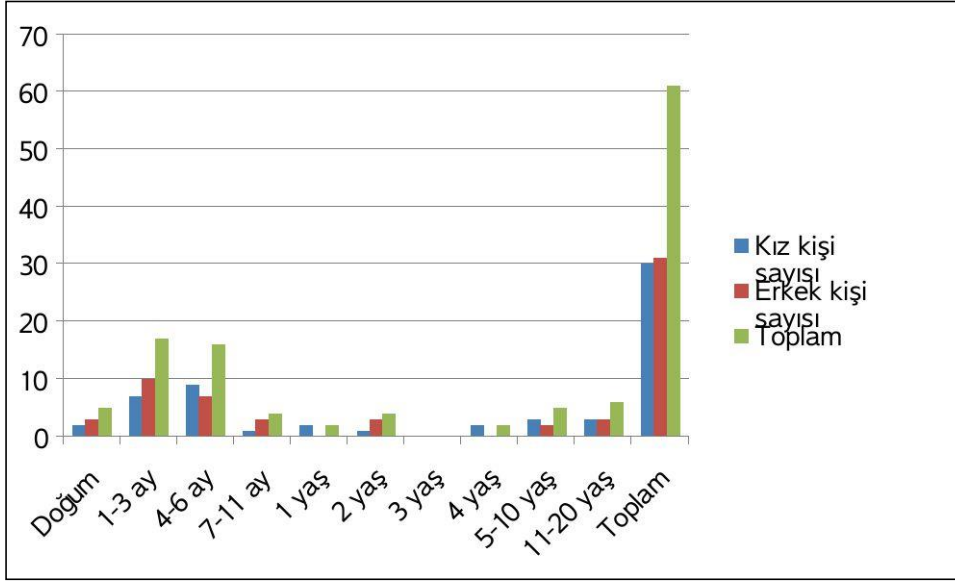
Grup	Örneklem hacmi	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama	Ortanca
Kız	32	7 günlük	20 yaş	30,9 ay	5 ay
Erkek	32	7 günlük	17 yaş	19 ay	4 ay
Toplam	64	7 günlük	20 yaş	25 ay	4,5 ay

Hastalarımızın en erken tanı yaşı erkeklerde ve kızlarda 7 gün olarak tesbit edilmiştir. Yine en geç tanı yaşı, kızlarda 20 yaş iken, erkeklerde 17 yaş olarak bulunmuştur. Hastalarımızın tanı yaşı ortalaması kızlarda 30,9 ayken, erkeklerde 19 aydır. Toplamda ise tanı yaşı ortalaması 25 ay olarak saptanmıştır.

Tablo 12: Hasta sayısı – tanıdaki yaşa göre gruplandırma

Tanı Yaşları	Kız kişi sayısı (Erkek kişi sayısı		Toplam(%)
	(%)	(%)	
Doğum	2 (%3,1)	3 (%4,6)	5 (%7,8)
1-3 ay	7 (%10,9)	10 (%15,6)	17 (%26,5)
4-6 ay	9 (%14)	7 (%10,9)	16 (%25)
7-11 ay	1 (%1,5)	3 (%4,6)	4 (%6,2)
1 yaş	2 (%3,1)	0	2 (%3,1)
2 yaş	1 (%1,5)	3 (%4,6)	4 (%6,2)
3 yaş	0	0	0
4 yaş	2 (%3,1)	0	2 (%3,1)
5-10 yaş	4 (%6,2)	3 (%4,6)	7 (%10,9)
11-20 yaş	4 (%6,2)	3 (%4,6)	7 (%10,9)
Toplam	32	32	64

Şekil 6: Hasta yaşı-tanı yaşı dağılımı



Yukarıdaki tabloya göre doğumdan hemen sonra 5 (%7,8) hastada mekonyum ileusu nedeniyle KF düşünülmüş ve izlemde KF olduğu saptanmıştır. Tanıda; 1-3 ay arasında 17 (%26,5); 4-6 ay arasında 16 (%25); 7-11 ay arasında 4 (%6,2); 1 yaşında 2(%3,1); 2 yaşında 4(%6,2); 4 yaşında 2 (%3,1); 5-10 yaş arasında 7(%10,9); 11-20 arasında 7 (%10,9) hasta tespit edilmiştir. Hastalara en sık 1-3 ay arasında KF tanısı konmuştur. Hastalarımızın 2 yaşına kadar %74,8'nin tanı aldığı, daha ileri yaşlarda tanı alanların 14'sinin (%21,8) kardeşine tanı koyulduktan sonra tanı aldığı görüldü.

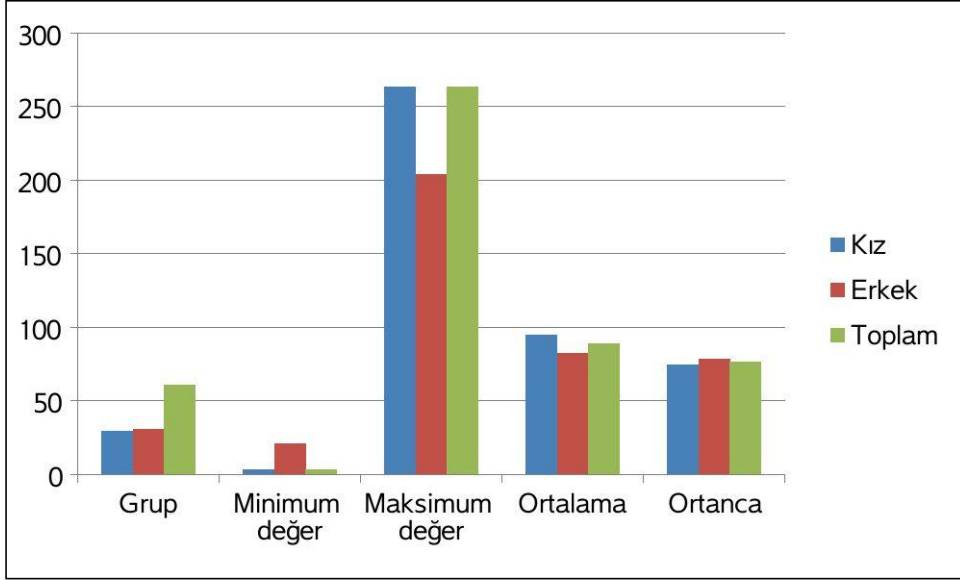
Tablo-13: Hasta grubu son yaş dağılımı

Grup	Örneklem ha cmi	Minimum de ğer	Maksimum d eğer	Ortalama	Ortanca
Kız	32	3,5 ay	22 yaş	7 yaş 11 ay	6 yaş 3 ay
Erkek	32	1 yaş 9 ay	14 yaş	6 yaş 11 ay	6 yaş 7 ay
Toplam	64	3,5 ay	22 yaş	7 yaş 5 ay	6 yaş 5 ay

Erkek hastalarımızın son yaş dağılımına baktığımızda erkeklerde minimum 21 ay, maksimum 14 yaş olarak bulunmuştur. Yine aynı şekilde kızlarda son yaş dağılımı

minimum 3,5 ay iken, maksimum 22 yaş olarak belirlenmiştir. Toplamda son yaş ortalaması 7 yaş 5 ay olarak saptanmıştır.

Şekil 7: Tanı yaşları ay cinsinden ve kız-erkek dağılımı

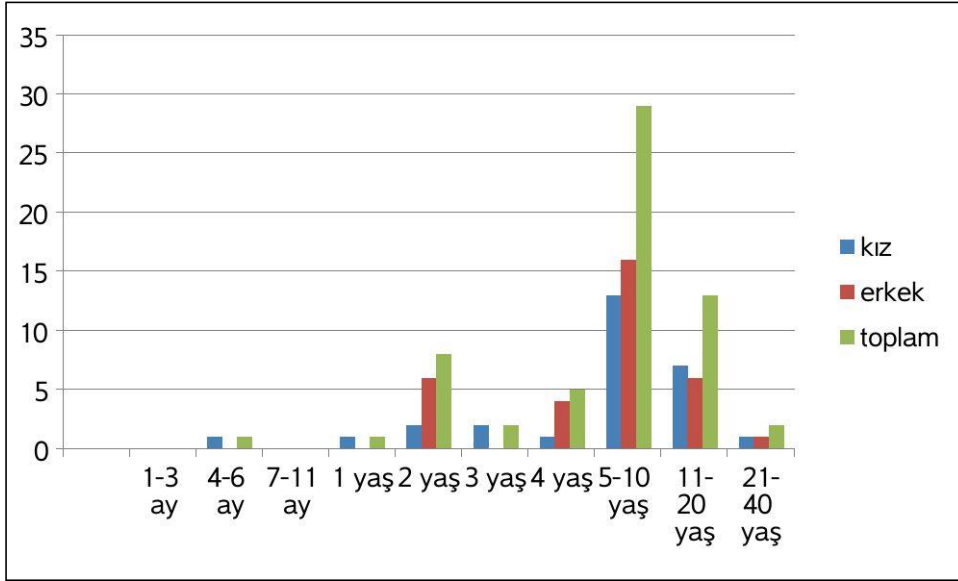


Tablo 14: Hasta sayısı ve son yaşa göre dağılım

son yaşları	kız	erkek	toplam
1-3 ay	0	0	0
4-6 ay	1 (%1,5)	0	1 (%1,5)
7-11 ay	0	0	0
1 yaş	1 (%1,5)	0	1 (%1,5)
2 yaş	2 (%3,1)	6 (%9,3)	8 (%12,5)

son yaşları	kız	erkek	toplam
3 yaş	2(%3,1)	0	2(%3,1)
4 yaş	1(%1,5)	4(%6,2)	5(%7,8)
5-10 yaş	14(%21,8)	17(%26,5)	31(%48,4)
11-20 yaş	8(%12,5)	6(%9,3)	14(%21,8)
21-40 yaş	1(%1,5)	1(%1,5)	2(%3,1)

Şekil 8: Hasta sayısı- son yaş dağılımı



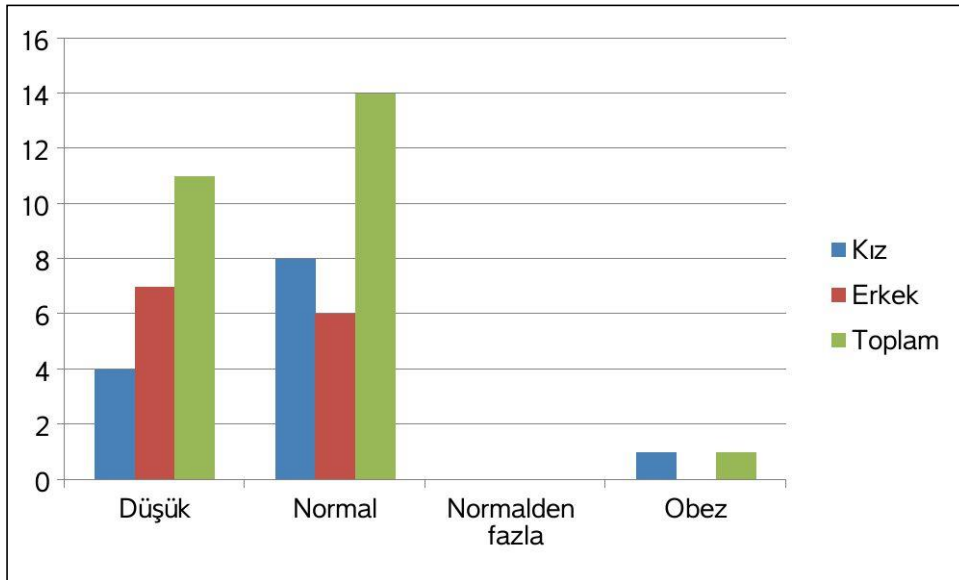
Yukarıdaki tabloya göre; hastalarımızın son yaş dağılımına baktığımızda 4-6 ay arası 1 kız (%1,5) ; 1 yaşında 1 kız (%1,5); 2 yaşında 2 kız (%3,1); 6 erkek (%9,3); 3 yaşında 2 kız (%3,1); 4 yaşında 1 kız (%1,5); 4 erkek (%6,2); 5-10 yaş arasında 14 kız (%21,8); 17 erkek (%26,5); 11-20 yaş arasında 8 kız (%12,5); 6 erkek (%9,3); 21-40 yaş arasında 1 kız (%1,5), 1 erkek (%1,5) hasta olduğu tespit edilmiştir. Hastalarımız son yaş olarak 5-10 yaş (%48,4) arasında yoğunlaşmıştır.

Tablo 15: Tanı kilo durumu- persentil aralığı

Tanı kilo	Persentil aralığı	
Düşük	< % 5	11 hasta
Normal	% 5- % 85	14 hasta
Normalden fazla	% 85- %95	
Obez	> % 95	1 hasta

Hastaların tanı kilo durumlarını değerlendirebilmek için persentil aralıkları belirlenmiştir. Buna göre <% 5 olanlar düşük kilolu, % 5-% 85 arası olanlar normal kilolu, % 85 - % 95 arası normalden fazla kilolu, > % 95 ise obez olarak tanımlanmıştır.

Şekil 9: Hasta sayısı - tanı kilo durumu



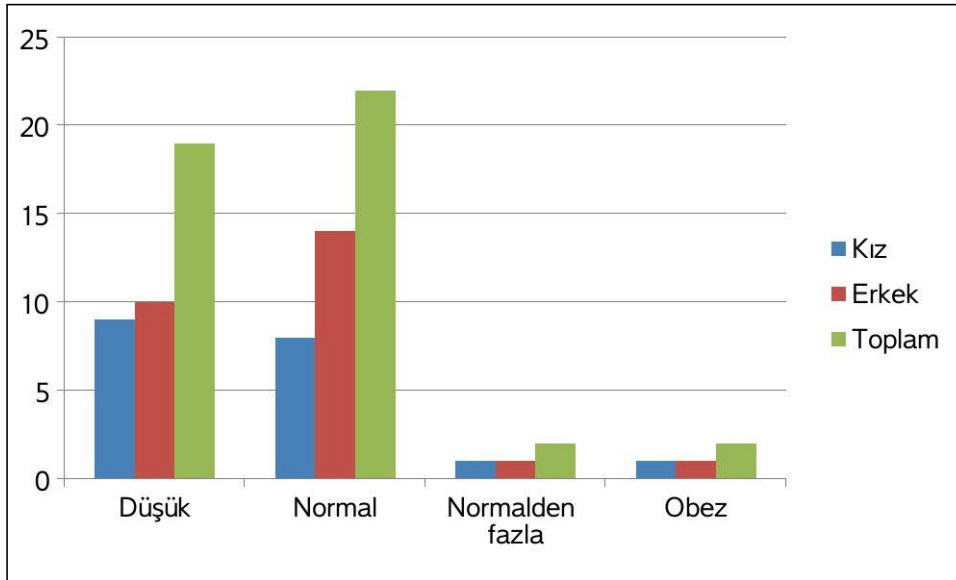
Hastalarımızın tanı kilo durumlarına baktığımızda; düşük kilolu 4 kız (% 15,3), 7 erkek (% 26,9), obez 1 erkek (%3,8) tespit edilmiştir. Buna göre hastalarımızın % 53,8 ' i (14) normal kilolu olarak belirlenmiştir.

Tablo 16: Son kilo durumu – persentil aralığı

Son Kilo	Persentil aralığı	
Düşük	< % 5	19 hasta
Normal	% 5- % 85	22 hasta
Normalden fazla	% 85- %95	2 hasta
Obez	> % 95	2 hasta

Hastaların son kilo durumlarını değerlendirebilmek için persentil aralıkları belirlenmiştir.. Buna göre <% 5 olanlar düşük kilolu, % 5-% 85 arası olanlar normal kilolu, % 85 - % 95 arası normalden fazla kilolu, > % 95 ise obez olarak tanımlanmıştır

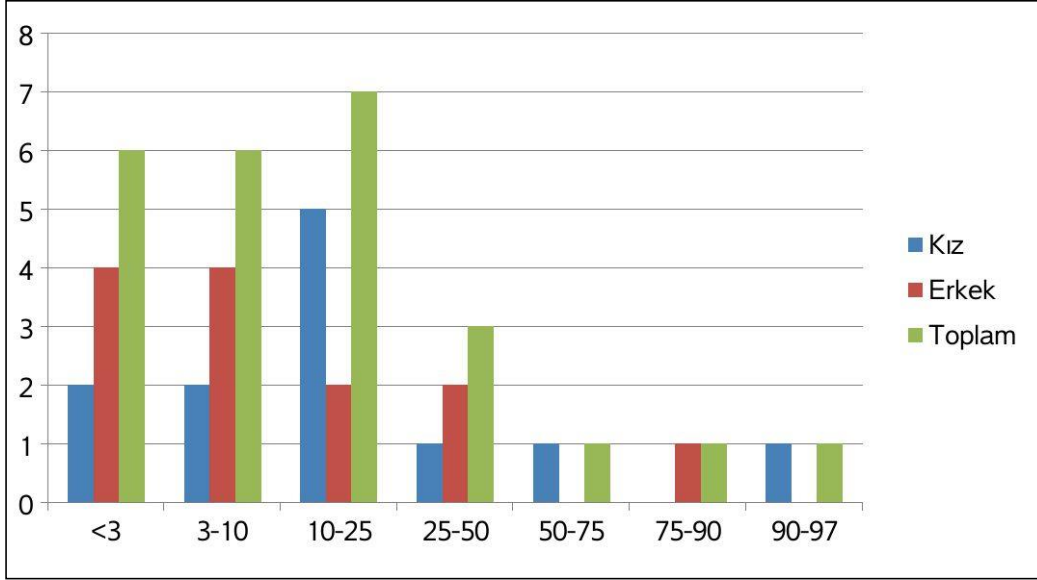
Şekil 10: Hasta sayısı ve son kilo durumları



Son kilo durumlarına göre düşük kilolu 9 kız (%20) , 10 erkek (%22,2); normal kilolu 8 kız (% 17,7) , 14 erkek (%31,1) , normalden fazla kilolu 1 kız (%2,2), 1 erkek (%2,2), obez 1 kız (% 2,2), 1 erkek (% 2,2) olarak tespit edilmiştir. Buna göre hastalarımızın % 48,8 'i son kilosunu normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Sonuç olarak

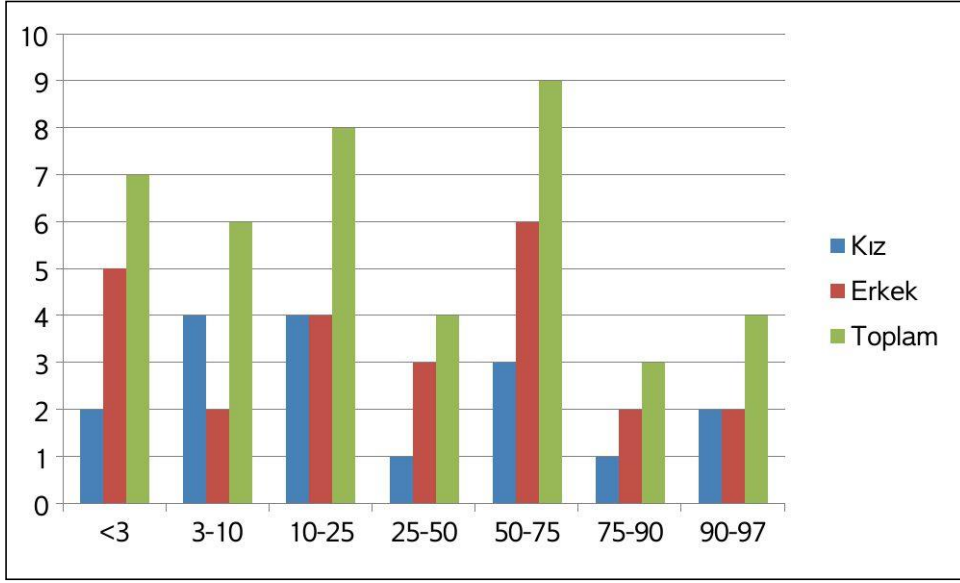
hastalarımızın %42,2'si düşük percentilde iken; büyük bir çoğunluğu(%57,8) normal ve normalden fazla olarak saptanmıştır.

Şekil 11: Kız-erkek sayısı ve tanı boy percentil



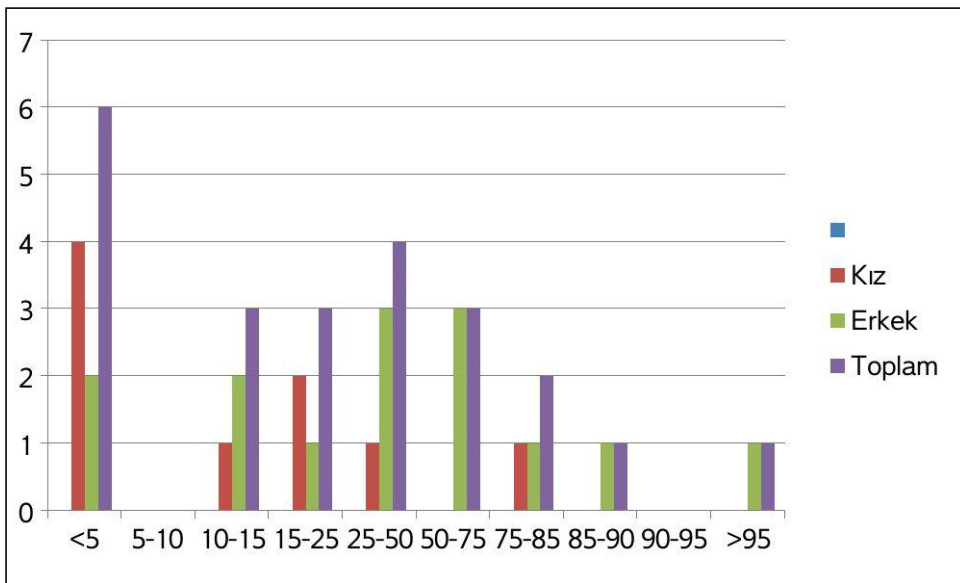
Yukarıdaki tabloya göre tanı boy percentilleri ; < 3 percentilde 2 kız (% 8), 4 erkek (% 16) ; 3-10 percentil arasında 2 kız (% 8) , 4 erkek (%16) ; 10-25 percentil arasında 5 kız (%20) , 2 erkek (% 8) ; 25-50 percentil arasında 1 kız (%4) , 2 erkek (% 8) ; 50-75 percentil arasında 1 kız (% 4) , 75-90 percentil arasında 1 erkek (% 4) ; 90-97 percentil arasında 1 erkek (% 4) tespit edilmiştir. Buna göre hastaların tanıdaki boyu %28'i 10-25 percentilde toplanmıştır. Hastaların tanıdaki boyların % 88'i 50-75 p altında idi.

Şekil 12: Kız-erkek hasta sayısı ve son boy persentil



Hastalarımızın son boy persentiline baktığımızda ; <3 altında % 17 ; 3-10 persentil arasında % 14,6 ; 10-25 persentil arasında % 19,5; 25-50 persentil arasında % 9,7 ; 50-75 persentil arasında % 21,9 ; 75-90 persentil arası % 7,3 ; 90-97 persentil arası % 9,7 oranında hasta olduğunu belirlenmiştir. Buna göre hastalarımızın, en fazla 50-75 persentilde olduğunu görülmüştür. Takipteki boy persentillerinin %38,9 ‘unun 50-75 persentil üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Şekil 13 : Hasta sayısı ve son BMI (Vücut kitle indeksi) persentilleri



23 tane hastamızın son BMI'si ; > 6 yaşın üzerindeki çocuklarda Türk çocukların BMI indeksi eğrilerine bakılarak değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların son BMI persentillerine baktığımızda; <5 persentilde 4 kız (%17,3) , 2 erkek (% 8,6) ; 10-15 persentilde 1 kız (% 4,3), 2 erkek (%8,6) ; 15-25 persentilde 2 kız(% 8,6), 1 erkek (% 4,3); 25-50 persentilde 1 kız (% 4,3), 3 erkek (% 12,9) , 50-75 persentilde 3 erkek (% 12,9) , 75-85 persentilde 1 kız (% 4,3), 1 erkek (% 4,3) ;85-90 persentilde 1 erkek (% 4,3) ;> 95 persentil 1 erkek (% 4,3) olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak < 25 persentilin altında 12 hasta (%52,1); 25-50 persentilde 4 hasta (%17,3); >50 persentil üzerinde 7 hasta (%30,4) olduğu görülmüştür.

Tablo-17: Hastalarımızın geliş Şikayetleri

Őikayet	Görülen hasta sayısı	Yüzde değeri
Öksürük	15	% 26,3
Balgam	5	%8,7
Beslenememe	10	% 17,5
Kilo alamama	16	% 28
Psödobartter	26	% 45,4
Sık enfeksiyon	12	% 21
İshal	9	% 15,7
Ateş	4	% 7
Ciltte tuz tadı	2	% 3,5
Kötü kokulu gaita,karın Şişliği	5	% 8,7
Kabızlık	3	% 5,2
Sarılık	1	% 1,7

Kusma, ishal, halsizlik ve iştahsızlığı psödobartter olarak tanımlarsak; hastalarımızın %45,4'ü (26) gibi çok büyük bir kısmının bu klinik tabloyla hastaneye geldiğini görmekteyiz. Yukarıdaki tabloya göre hastalarımızın diğer geliş Şikayetleri, kilo alamama %28 (16) , öksürük %26,3 (15) , sık enfeksiyon %21'(12) dir. Daha az sıklıkta ateş, ciltte tuz tadı, kabızlık, kötü kokulu yağlı gaita görölmüőtür. Hastaların hemen hemen

hepsinde pankreas yetmezliğine bağlı olarak gaitada yağ pozitif bulunmuştur. 44 hastamızda bakılan Hb A1C yine pankreas yetmezliğine bağlı olarak 4 hastada (%9) sınırdadır, 2 hastada(% 4,5) ise belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu hastalarımız çocuk endokrin polikliniğine yönlendirilip orada düzenli takibe alınmıştır. Bir tanesi diyabet tanısıyla insülin tedavisi almaktadır.

Tablo-18: Hastalarımızın ilk geliş bulguları

Bulgu	Görülen hasta sayısı	Yüzde değeri
Mekonyum ileusu	5	% 8,7
Kardeş öyküsü	12	% 21
Uzamış sarılık	1	% 1,7
Akciğer bulguları	23	% 40
İshal	9	% 15,7
Büyüme gelişme geriliği	13	% 44,8
Nazal polip	1	% 1,7
Elektrolit imbalansı,metabolik alkaloz	26	% 45,4

Hastalarımız değişik bulgularla başvurmuştur. Hastalarımızın ilk geliş bulgularından mekonyum ileusu %8,7 (5) , kardeş öyküsü %21 (12) , psödobartter %45,4 (26); akciğer bulguları %40 (23), büyüme gelişme geriliği % 44,8 (13) oranında saptanmıştır. Ayrıca daha az sıklıkla uzamış sarılık (1), ishal (9) ve nazal polip (1) tespit edilmiştir. Toplamda, izlemde yapılan tetkiklerde 10 tane hastada nazal polip saptanmış, 2

tanisi polipektomiye gitmiştir. Mekonyum ileusu saptanan 5 hasta opere edilmiştir. Distal intestinal obstrüksiyonu olan 3 hastanın 2' si ameliyatla, 1 tanesi de sıvı tedavisiyle düzelmiştir.

Tablo-19: Hastalarımızın takipteki bulguları

	Kız	Erkek	Toplam(%)
Gelişme geriliği	7 (%24,1)	6 (%20,7)	13 (%44,8)
Osteoporoz	5 (%15,1)	1 (%3)	6 (%18,1)
Bronşektazi	10 (%20,4)	5 (%10,2)	15 (%30,6)
Nazal polip	5 (%8,7)	5 (%8,7)	10 (%17,5)
Rektal prolapsus	1 (%1,7)	1 (%1,7)	2 (%3,5)
Kronik psödomonas kolonizasyonu	7 (%12,2)	4 (%7)	11 (%19,2)
Kronik Staphylococcus kolonizasyonu	2 (%3,5)	0	2 (%3,5)
Safra taşı	1 (%1,9)	2 (%3,8)	3 (%5,7)
Diyabet	1 (%1,7)	0	1 (%1,7)
Çomak parmak	6 (%12,7)	5 (%10,7)	11 (%23,4)

Hastaların hastaneye geldiklerinde tespit edilen bulguları, gelişme geriliği % 44,8 (13) ; osteoporoz %18,1 (6); bronşektazi %30,6 (15) ; nazal polip %17,5 (10) ; kronik psödomonas enfeksiyonu %19,2 (11) , kronik Staphylococcus enfeksiyonu % 3,5(2) ; rektal prolapsus % 3,5 (2) ‘ dur. 2 rektal prolapsus olgusu da opere edilmiştir.

D vitamini eksikliği 13 hastada (%31,7) oranında bulunmaktadır. Bunlara da Ca ve D vitamini desteği verilmektedir. Anemi tespit edilen ve tedavi alan 8 hasta bulunmaktadır Bunlara da gerekli demir desteği başlanmıştır.

Hastalarımızın hepsinde yapılan tahlillerde KF'in pankreas tutulumuna bağlı olarak gaitada yağ pozitif bulunmuştur.

5 yağ üzeri 33 hastamıza DEXA çekilmiştir. BMD 'si -1,5 ' un altında olan değerler osteopeni, -2,5 'un altında olanlar ise osteoporoz olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bunlardan 6 'sında osteoporoz, 4 tanesinde osteopeni olarak tespit edilmiştir. Geriye kalan 23 tanesi normal olarak değerlendirilmiştir. 1 hastamızda şiddetli osteoporozla bağlı olarak ulna kırığı gelişmiştir. Hastalar osteoporoz ve osteopeni açısından çocuk endokrin polikliniğine yönlendirilip, 800 Ü Dvitamini, 10000 mg Ca ve iki hastaya da pamidronat tedavisi başlanmıştır. Hastalar aralıklı ve düzenli takibe alınmıştır.

Tablo 20 : Hastalarımızın Mutasyon Tablosu

	Tespit edilen hasta sayısı	Yüzde değeri
Delta F 508	19	%33,9
G85 E	5	%8,9
N1303 K	4	%7,1
E85X	1	%1,7
R334W	1	%1,7
D1152H	1	%1,7
Diğer	16	%28,5

KF mutasyon analizi 55 hastaya yapılabildiğiştir. Bunların 9'unda mutasyon tespit edilmemiştir. Tespit edilen mutasyonlar delta F 508 % 33,9 (19) , G85E % 8,9 (5), N1303K % 7,1 (4), E85X %1,7 (1), R334W %1,7 (1) , D1152H %1,7 (1)' dir. Diğer grup mutasyonlar 2183AAG/ 27895GA, 1677delTA, R785X, M470V, I1051V+D1152H ve 1677del(T>A)' dir. Ayrıca delF508/G542X, delF508/D1152H, delF508/KNI1302 gibi mutasyonlar da tespit edilmiştir. N1303K/ R334W ve N1303K/ G85E gibi kombine mutasyonlar da görülmüştür. Hastalarımızda, KF' li çocuklarda Türkiye ve diğer bazı

ülkelerde yapılan araştırmalarda olduğu gibi Delta F 508 mutasyonu en sık görülen mutasyon olarak saptanmıştır. 9 Tanesinde homozigot, 10 tanesinde heterozigot Delta F508 mutasyonu bulunmuştur.2. sıklıkla G85E ,3.sıklıkla N1303K mutasyonu olduğu görölmüştür. Bazı literatürlerde M470V mutasyonu KF mutasyonu olarak kabul edilmiştir. 3 tane hastamızın gaitada yağ pozitif çıkması ve boğaz kültüründe kronik kolonizasyonu olması nedeniyle bu hastalarımız KF olarak kabul edilmiştir.

Tablo-21 : Hastalarımızın mutasyon tipleri

	Tespit edilen hasta sayısı	Yüzde değeri
Tip 1	0	%0
Tip 2	26	%46,4
Tip 3	0	%0
Tip 4	10	%17,8
Tip 5	0	%0
Tip 6	0	%0

Hastalarımızın KF mutasyon tiplerine bakılarak yapılan genetik sınıflandırmada; , Tip 2 mutasyon % 46,4; Tip 4 mutasyon %17,8 oranında tespit edilmiştir. Bu gruplardan meydana gelmiş kombine mutasyonların oranı % 8,9' dur. Geriye kalan % 26,9 gibi büyük bir kısmı tiplendirilemeyen mutasyon oranı olarak karşımıza çıkmaktadır. % Tip 1, 3, 5 ve 6. Grup mutasyonlarına rastlanmamıştır. Hastalarda Tip 2 mutasyon en sık görülen mutasyondur.

Tablo-22: Bakteriyel tablo

	Minimum	Maximum	Ortalama	Ortanca
İlk stapylococ üreme yaşı	2 yaş 11 a y	8 yaş 8 ay	6 yaş 3 ay	5 yaş
İlk psödomonas üreme yaşı	4 ay	17 yaş	5 yaş 4 ay	3 yaş 2 ay

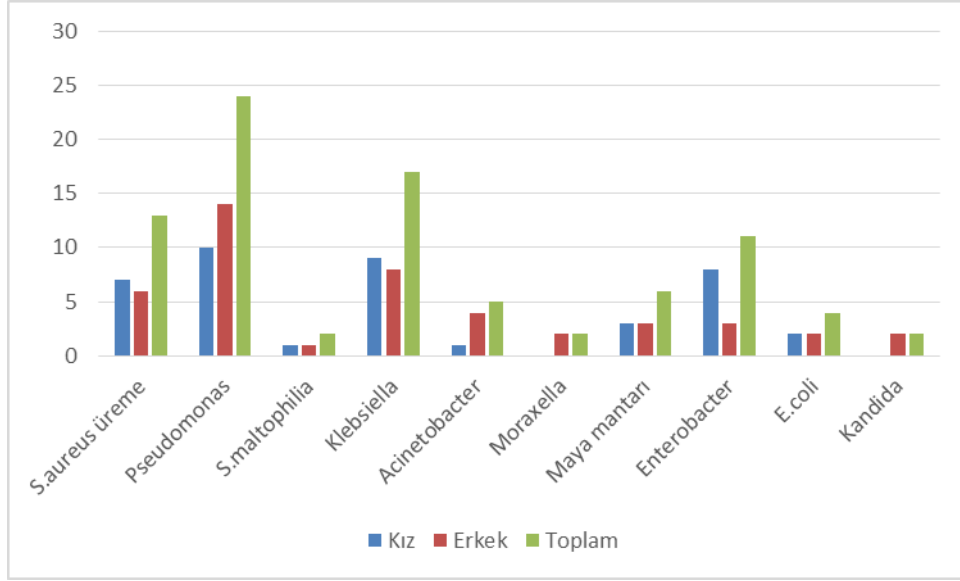
Hastalarımızın boğaz ve BAL kültürlerinde küçük yaşlarda S.aureus, P.aeroginosa gibi mikroorganizmaların daha sık ürediği tespit edilmiştir. Takiplerimizde hastalarımızda tespit edilen ilk Staphylococcus üreme yaşı minimum 2 yaş 11 ay, maksimum 8 yaş 8 ay'dır. Ortalama ilk üreme ise yaş 6 yaş 3 ay, ortancası ise 6 yaş'tır. Ayrıca ilk psödomonas üreme yaşı minimum 4 ay, maksimum 17 yaş'dır. Burada ise ortalama üreme yaşı 5 yaş 4 ay, ortancası ise 3 yaş 2 aydır.

Tablo 23: Mikroorganizma kolonizasyonu

	Tespit edilen hasta sayısı	Yüzdesi
<i>Psödomonas</i> intermittant kolonizasyonu	21	%36,2
<i>Psödomonas</i> kronik kolonizasyonu	11	%18,9
<i>Stapylococcus aerius</i> intermittant kolonizasyonu	5	%8,6
<i>Stapylococcus aerius</i> kronik kolonizasyonu	2	%3,4
<i>Burcholderia cepacia</i> üremesi	0	% 0
<i>Acinetobacter</i> üremesi	5	% 8,7
<i>MRSA</i> üremesi	0	% 0
Atipik mikobakteri üremesi	0	% 0
<i>Aspergillus fumigatus</i> üremesi	0	% 0

Hastalarımızda yaptığımız retrospektif araştırmada, intermittant kolonizasyon, son 6 ayda aralıklı üreme, kronik kolonizasyon ise son 6 ay içinde ardı ardına 3 üreme olarak tanımlanmıştır. Buna göre; intermittant *P.aeruginosa* kolonizasyonu 21 (% 36,2) hastada, intermittant *S.aerius* kolonizasyonu 5 (%8,6) hastada tespit edilmiştir.. Ayrıca 11 hastada (%18,9) kronik *P.aeruginosa*, 2 hastada (%3,4) kronik *S.aerius* kolonizasyonu bulunmuştur. Kronik kolonizasyonu olan hastalara tobramisin, gentamisin ve kolistin tedavileri başlanmıştır. Tedavi sonucunda bu kolonizasyonların düzeldiği görülmüştür.2 tane hastamızda *Psödomonas* kolonizasyonu aldıkları yoğun tedaviye rağmen düzelmemiştir.

Şekil 14: Hasta sayısı ve kız-erkek mikroorganizma üreme oranları



Hastalarımızın boğaz ve BAL kültürlerindeki mikroorganizma üremesine bakıldığında; hastalarımızda *psödomonas* üreme oranı toplamda %41,3 (24); *S.aerius* üreme oranı % 22,4 (13), *Klebsiella* üreme oranı % 29,3 (17) ; *acinetobacter* üreme oranı % 8,6 (5) ; *moraxella* üreme oranı % 3,4 (2) olarak tespit edilmiştir. En sık üreyen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *P.aeroginosa*(%41,3) , *Klebsiella*(%29) ve *S.aerius* (%22,4) ‘dur.

Tablo 24 : Hastadaki radyolojik bulgular ve hasta sayısı

Radyolojik bulgular	Hasta sayısı	Yüzdesi
Bronşektazi	15	% 31,9
Safra taşı	3	% 5,7
Karaciğer parankim ekosunda değişiklik	5	% 9,6
Pankreasda kistik lezyonlar	1	% 1,9

KF'li hastalarda mortalite ve morbiditede en önemli etken çok sık geçirilen akciğer enfeksiyonudur. Bizde de buna bağlı olarak, 47 hastamızın 15 'inde (%31,9) bronşektazi saptanmıştır. 5 hastanın tespit edilen bronşektazi gelişme yaşı ortalama 6 yaş 5 ay'dır.

Bronşektazi lokalizasyonuna göre olgularımızın dağılımı:

Sol alt lob (%13,3)

Sağ üst lob (%6,6)

Sağ alt lob (%6,6)

Sağ orta lob (%6,6)

Sağ orta, üst, alt lob (%6,6)

Sağ alt+ sol alt lob (% 6,6)

Sağ üst+sol alt lob (%6,6)

Bilateral loblarda yaygın (%46,6)

Bronşektazi ,genelde bilateral ve sıklıkla sağ akciğer üst lobda tespit edilmiştir.

Safra taşı 3 hastamızda tespit edilmiştir. 1 tanesine ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi başlanmıştır. Karaciğer parankim ekosundaki değişiklikleri ve pankreasda kistleri olan hastalar takibe alınmıştır. Hastalara herhangi bir operasyon uygulanmamıştır.

Şekil 15: Hasta yaşı ve bronşektazi gelişim yerleri



KF'li hastalarda geçirilen ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına bağlı olarak bronşektazi gelişebilmektedir. Bu bronşektaziler kistik, tubüler ve sakküler tipte olabilir. Bu yüzden hastalarımızda yaptığımız çalışmada; hastalarımızın 4'ünde (% 26,6) kistik, 4 'ünde (%26,6) tubuler ve 5'inde (%46,6) tubuler ve kistik bronşektazi beraber saptanmıştır. Belirlenen yapıda sakküler bronşektazi yoktur.

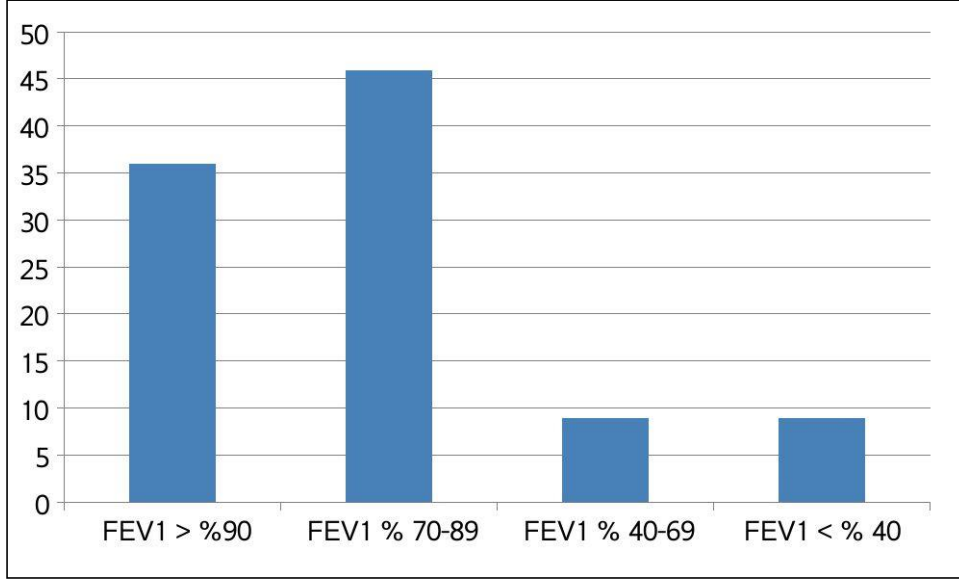
Şekil 16 : Tek ve bilateral bronşektazi- hasta sayısı



Ayrıca hastalarımızın 5 'inde tek taraflı, 10 ' unda bilateral bronşektazi bulunmuştur.

Hastalarımızda saptanan normal akciğer tomografi bulguların oranı ise % 46,8 'dir. Diğer anormal bulgular; bronşlarda ve plevrada kalınlaşma, akciğerlerde havalanma artışı, fibrotik bant, konsolidasyon alanları ve hava hapsi'dir.

Şekil 17: Hastaların oranı ve FEV1 yüzdeleri



Akciğer kapasitelerini değerlendirmek amacıyla 22 KF'li hastamıza (%34,3) belli aralıklarla solunum fonksiyon testi yapılmıştır. Hastalarımıza yaptığımız solunum fonksiyon testleri sonucunda, bakılan FEV1 değerlerinde; FEV1 > %90 olan 8 hasta (%36,3); FEV1 70-89 arasında 10 hasta (% 45,4); FEV1 40-69 arasında 2 hasta (% 9) ve FEV1 <%40' da 2 hasta(% 9) tespit edilmiştir. FEV1 <% 40 olan 2 hastamızda akciğer transplantasyonu düşünülmüş ve hastalarımız dış merkeze sevk edilmiştir. 18 hastada (% 81,8) FEV1 70 üzerinde bulunmuştur.

52 hastamıza çekilen abdominal USG sonucunda 5'inde (% 9,6) karaciğer parankim ekosu grade 1 artmış, 1 'inde pankreas gövdesinde 2,5 cm kist tespit edilmiştir. Ayrıca 3 hastada (% 5,7) safra taşı tespit edilmiş ve hastalara UDKA tedavisi başlanmıştır. GÖR sintigrafisi 6 hastada yapılmış, 3 hastada reflü tespit edilmiştir.

Tablo 25 : Karaciğer enzim yüksekliği ve hasta sayısı

	Normal	Yüksek	Toplam hasta
ALT	50	0	50
AST	46	4	50
GGT	40	1	41
Amilaz	43	3	46
Lipaz	43	3	46
ALP	40	1	41
Bilirubin	36	1	37

KF'li hastalarda karaciğer enzim eksikliği olabileceği için hastalarımızın karaciğer enzimlerine ve bilirubinlerine bakılmıştır. ALT değeri 64 hastamızın %100'ünde normal çıkmıştır. AST değeri 60 hastada (%93,7) normalken, 4 hastada yüksek tespit edilmiştir. GGT değeri 63 hastada normal, 1 hastada yüksek saptanmıştır. Amilaz 61 hastada normalken, 3 hastada yüksek, Lipaz değeri 61 hastada normalken, 3 hastada(% 4,6) yüksek çıkmıştır. ALP 63 hastada (%98,4) normalken, 1 hastada yüksek, bilirubin değeri 63 hastada (%98,4) normalken 1 hastada direkt bilirubin yüksek tespit edilmiştir. Yüksek değerler ılımlı olduğu için hastalara tedavi verilmemiştir. Karaciğer yetmezliği ve siroz hiçbir hastamızda tespit edilmemiştir.

KF'le takip edilen 1 hastamızda eşlik eden fenilketonüri tablosu mevcuttur.

KF' de büyüme gelişme geriliğinin sebebi olabilecek çölyak hastalığının tespiti için 41 hastaya antigliadin paneli bakılmıştır. Bunun sonucunda 1 hastada çölyak tespit edilmiştir. Glutensiz diyet tedavisine başlanmıştır. Geriye kalan 40 hastanın 4'ünde antigliadin Ig A pozitif geldiği için doku transglutaminaz düzeyi gönderilmiştir.

Diğerlerinde bu panel normal olarak değerlendirilmiştir. Bu düzeylerde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

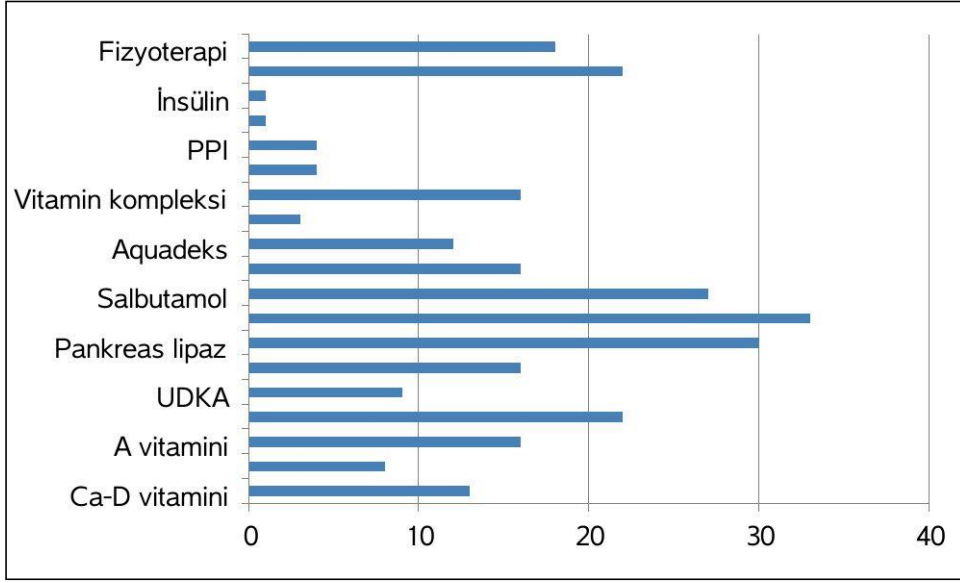
Hastalarımızın 47 'nin anti HBS düzeyi bakıldı. 33 tanesi pozitifken, 14 tanesi negatif gelmiştir. Antikor düzeyi negatif gelen hastalara hepatit B aşısı önerilmiştir.

Tablo 26: Akciğer transplantasyonu,oksijen bağımlılığı ve pulmoner HT

	Hasta sayısı	Yüzdesi
Oksijen bağımlılığı	3	% 5,1
Akciğer transplantına yönlendirilen	2	% 3,4
Pulmoner hipertansiyon	1	% 1,7

KF'li hastalarımızın yapılan fizik muayenesinde 3 ' ü ağır olmak üzere 11 'inde (% 23,4) kronik hipoksiye bağlı olarak çomak parmak tespit edilmiştir. Ayrıca oksijen bağımlı olarak yaşayan 3 hastamız bulunmaktadır. Bunlardan 1' i aralıklı, diğer 2 'si sürekli oksijen tedavisi almaktadır. Bunlardan 2 tanesi akciğer transplantı için dış merkeze yönlendirilmiştir. 15 hastaya yapılan kardiyak ekoda; hastanın 1 tanesinde pulmoner hipertansiyon, 1 'inde ise kalp kapakçıklarındaki işlev bozukluğuna bağlı olarak kalp yetmezliği gelişmiştir.

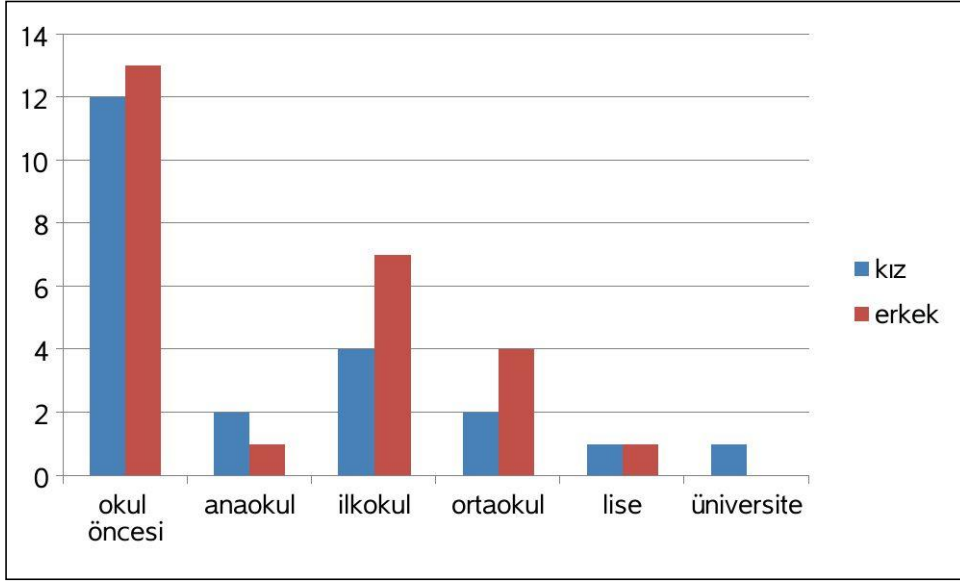
Şekil 18: Hastalarımızın kullandıkları ilaçlar



Hastalarımızın kullandıkları ilaçlara bakarsak;

Pankreatik lipaz % 76,5 (36); anti DNA az (pulmozym) % 82,9 (39), Vitamin kompleksi % 46,8 (22), Aquadeks % 25,5 (12); A vitamini % 34 (16); Evitamini % 34 (16), her kontrolde IM K vitamini; Ursodeoksikolik asit % 2,1 (1); enteral destek sıvısı % 46,8 (22); tuz % 34 (16), salbutamol %57,4 (27); Ca-D vit % 27,6(13); insülin %2,1 (1); PPI %8,5 (4) oranındadır. Fizyoterapi oranı ise %38,2'dir.

Şekil 19: Hasta sayısı ve kız-erkek okula gitme oranları



KF'li hastalarda, geçirdikleri sık enfeksiyonlara ve hastalığın prognozunun kötüye gidişine bağlı olarak hastaların eğitimleri aksamaktadır. Hastalarımızda buna yönelik yapılan araştırmada hastalarımızın okula gitme oranları tablodaki gibidir. Anaokuluna 2 kız, 1 erkek; ilkokula 4 kız,7 erkek; ortaokula 2 kız, 4 erkek; liseye 1 kız, 1 erkek gitmektedir. Okul başarısı genel olarak iyidir. 1 hastamız genel durumunun iyi olmaması üzerine okulu bırakmış ve evde eğitim desteği almaktadır. Hastalarımızın 1 tanesi üniversiteye gitmektedir. 25 tane (% 43,1) hastamız okul öncesi grubu oluşturmaktadır (12 kız, 13 erkek).

TARTIŞMA

Değişik yerlerde yapılan çeşitli retrospektif çalışmalarda KF hastalığı, erkek ve kızlarda hemen hemen eşit oranlarda görülmektedir. Literatürlere baktığımızda bu hastalıkta akraba evliliği oranı yüksektir. Hastalık genetik olduğu için kardeş hikayesi önemlidir. Hastaların büyük bir kısmında benzer kardeş öyküsü bulunmaktadır. Olgular genelde 4-6 ay arasında tanı almaktadır. Hastada mekonyum ileusunun olması KF yönünden uyarıcı olmaktadır. Bu hastaların erken dönemde tanı alma şansı yüksektir. Ölüm genelde şiddetli akciğer enfeksiyonu ve buna bağlı kalp yetmezliğindedir. Hastaneye en sık yatma sebepleri tekrarlayan enfeksiyonlar, yağlı pis kokulu gaita, beslenememe gibi nedenlerdir.

Biz ise çalışmamızda 2008-2013 tarihleri arasında fakültemizde takip ve tedavi ettiğimiz toplam 64 hastanın dosyalarındaki verileri retrospektif olarak inceledik. Buna göre 64 hastamızın % 50'si kız , % 50 si erkektir. Literatürlere baktığımızda Zeynep kamil hastanesinde Meltem R. ve ark'nın 1998-2003 yılları arasında takip ve tedavi ettiği 23 KF' li hasta baz alınarak yapılan çalışmada; hastaların %43,4 kız ; % 56,6 erkek olduğu tespit edilmiştir. Khalid S. Kakish ve ark. 72 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların % 51,4 erkek, % 48,6 kız olduğu gözlenmiştir. Erdem M. ve ark.'nın 41 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların % 54'nün kız, % 46 'nın erkek olduğu belirlenmiştir. Karakoç F. ve ark.'nın 1990-2013 yılları arasında 60 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların % 46'nın kız, % 54 'nün erkek olduğu görülmüştür. Buna göre, KF her iki cinsiyette de hemen hemen benzer oranda görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da, literatürlerle uyumludur.

Hastalarımızın tanı yaş dağılımına baktığımızda olgularımızın en fazla 1-3 ay arasında tanı aldığını gördük. Zeynep kamil hastanesinde Meltem R. ve ark'nın 1998-2003 yılları arasında takip ve tedavi ettiği 23 KF' li hasta baz alınarak yapılan çalışmada; tanı yaş dağılımına bakıldığında olguların en fazla 4-6 ay arasında olduğu belirlenmiştir. Khalid S. Kakish ve ark. 72 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı ise 30,7 aydır. Erdem M. ve ark.'nın 41 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların tanı yaş ortalaması 51 ay-13 ay arasındadır. Bu sonuçlara göre, çalışmamızı literatürlerle kıyasladığımızda bizim hastalarımız daha erken dönemde KF tanısı almıştır.

Yaptığımız çalışmada, hastalarımızda akraba evliliği % 37,9 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Zeynep kamil hastanesinde Meltem R. ve ark'nın 1998-2003 yılları arasında takip ve tedavi ettiği 23 KF' li hasta baz alınarak yapılan çalışmada; akraba

evliliğinin %66,2 ile yüksek bir oranda bulunmuştur. Erdem M. ve ark.'nın 41 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların % 61,1 'inde yüksek bir oranda akrabalık vardır. Bizim çalışmamızda bunlara göre daha düşük bir oranda tespit edilmiştir. Bu durum literatürlerle uyumsuzdur. Karakoç F. ve ark.'nın 1990-2013 yılları arasında 60 KF'li hastada yaptığı çalışmada akraba evliliği % 28,3' dir. Bizim çalışmamızda bu oran daha yüksektir. Buna göre, ülkemizde akraba evliliği yaygın olduğundan KF görülme oranının yüksek olması beklenen bir durumdur.

Diğer yandan da hastalarımızın %21 'de benzer kardeş öyküsü olduğunu tespit edilmiştir. Zeynep kamil hastanesinde Meltem R. ve ark.'nın 1998-2003 yılları arasında takip ve tedavi ettiği 23 KF' li hasta baz alınarak yapılan çalışmada; benzer kardeş öyküsü % 21,7 oranında olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, bu da literatürle uyumludur.

Hastalarımızın hastaneye yatış nedenleri en sık dehidratasyon, beslenememe (psödobartter), kötü kokulu gaita, ishal, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu gibi nedenlerdir. Zeynep Kamil hastanesinde Meltem R. ve ark.'nın 1998-2003 yılları arasında takip ve tedavi ettiği 23 KF' li hasta baz alınarak yapılan çalışmada hastaneye yatışın en fazla tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, beslenememe ve ishal nedeniyle olduğu tespit edilmiştir. Khalid S. Kakish ve ark. 72 KF'li hastada yaptığı çalışmada hastaların hastaneye en sık yatış sebebi yine tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, ishal ve beslenememe olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda KF'li hastalarımızda psödobartterin daha sık görülmesi mevcut literatür bilgileriyle uyumsuzdur. Ülkemizde sıcak yaz dönemlerinde terlemenin daha fazla olması ve sonucunda meydana gelen dehidratasyon tablosu bu durumun gelişmesine zemin hazırlar. Ayrıca kışın çocukların aşırı sıcak ortamlara maruziyeti de dehidratasyon ve sonucunda psödobartter gelişimini kolaylaştırır.

KF' li hastalarda KFTR gen defekti sonucu Na-Cl transportunda bozulmadan dolayı tüm salgı bezlerinde, solunum, sindirim, genitoüriner sistem ve tükürük bezlerinde koyu bir sekresyon oluşur. Hastalığın patogenezi de bundan kaynaklanır. Solunum sisteminin tutulmasıyla, salgıların koyulaşması neticesinde balgam dışarı atılamaz ve akciğerlerde ve diğer mukozal yüzeylerde tekrarlayan sık enfeksiyonlar meydana gelir. Gastrointestinal sistemde, mukozal yüzeylerden vitamin, mineral kaybı sonucu büyüme gelişme geriliği, osteoporoz ve ishal meydana gelir. Bu mekanizmalar sonucunda hasta kilo alamaz, beslenme problemleri gelişir. Ayrıca elektrolit imbalansı oluşup hastayı metabolik alkalozaya sokabilir.

Çalışmamızda hastalarımızın geliş şikayetleri olarak; en sık dehidratasyon (psödobartter) (%45,7) , kilo alamama (%28), beslenememe (%17,5) , öksürük (% 26,3), sık enfeksiyon (%21) , ishal, kusma (%15,7) gibi özellikler olduğunu gözlemledik. Yağlı, pis kokulu gayta ise hastalarımızın hemen hemen hepsinde pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda psödobartter en sık başvuru şeklidir. Karakoç K. ve ark. 1990-2013 yılları arasında 60 KF'li hastada yaptığı bir çalışmada; hastalar, hastaneye %90 öksürük, %83,6 yağlı ve pis kokulu gayta, kilo alamama şikayetleriyle başvurmuşlardır. Beslenememe, kilo alamama ve öksürük en sık başvuru olarak ön plana çıkmıştır. Göçmen K. ve ark . yaptığı bir çalışmada hastalar, % 57 akciğer enfeksiyonu, % 70 oranında kronik ishal ve kusmayla başvurmuşlardır. Bu oranlar oldukça yüksektir. Yağlı pis kokulu gaita % 85 gibi oranda bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bu oran yüzde yüze yakındır. Arslan D. ve ark. 'nın retrospektif olarak 24 KF 'li hastada yaptığı çalışmada en sık başvuru nedeni yine diğer literatürlerde olduğu gibi öksürük, kusma ve ishal gibi yakınmalardır. Malnütrisyon %80 oranında yüksek bir değerdir. Erdem M. ve ark.'nın KF'li 41 çocukta yaptığı araştırmada en sık başvuru şikayeti gastrointestinal şikayetlerin oluşturduğu (% 43,9), solunum sistemiyle başvuranların % 31,7; psödobartter sendromu kliniği ile başvuranların % 24,4 olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamız da bu literatür bilgileriyle uyumlu değildir.

KF'li hastalarda, hastalığın tanısında ter testi ölçümü önemlidir. Bu ölçümün belli bir değerin üzerinde pozitif çıkması KF tanısını destekler. Ter testi 2 yöntemle yapılabilir. Gibson-Cooke ve macroduct yöntemi. 2 yöntemle de terde klor konsantrasyonu ölçülebilir. Belli değerlerin üzerindeki ölçümler pozitif değer olarak kabul edilir.

Bizim çalışmamızda; dosyaların geriye yönelik incelenmesiyle hastalarımızın 41'inin (% 70,6) tanı anındaki ter testi değerlerine ulaşılmıştır. Ter testi macroduct yöntemiyle yapılmıştır ve 60-90 mEq / L arasındaki değerler KF için şüpheli kabul edilmiştir ve test tekrarlanmıştır. Hastalarımızın ter testi değerlerine bakıldığında ; < 60 arasında 3 hasta (% 7,3), 60-90 arasında 8 hasta (% 19,5), 90 ve üstü değerde 27 (% 65,8) hasta olduğu görülmüştür. 3 hastada (% 7,3) da normal ter testi değerleri elde edilmiştir. Erdem M. ve ark.'nın 41 KF 'li çocuk hasta üzerinde yaptığı araştırmada; dosyaların geriye yönelik incelenmesiyle 39 hastanın tanı anı ter testi değerine bakılmıştır. Bu hastaların ortalama ter testi değeri $87,9 \pm 23,6$ mEq/ l (25-138,5) olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre, literatürlerle uyumlu olarak, KF'li hastaların ter testi değerinin normal veya düşük olarak çıkabileceği görülmüştür ancak genelde diğer literatürlerle uyumlu olarak ter testinde yüksek değerler tespit edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak, ter testinin

normal olması KF tanısını ekarte ettirmemiştir.

KF genelde, otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalıktır. Dünya genelinde bu hastalığın görülme oranı 1/ 2000-3500, taşıyıcılık oranı ise 1/ 25'dir. Bizim ülkemizde ise; hastalığın görülme oranı ise 1/ 2000-2500 civarındadır. Ancak akraba evliliği ülkemizde sık olduğu için, bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. 1989 yılında KF aileleri ile yapılan çalışmalarla hastalıktan sorumlu gen tanımlanmıştır. Dünya üzerinde şimdiye kadar 2000 den fazla mutasyon tanımlanmıştır.

En sık görülen mutasyon delta F 508 (fenilalanin aminoasitini kodlayan 508.kodonun delesyonudur.) mutasyonudur. Mutasyon saptanamaması kistik fibrozis olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının az olduğu bilinmelidir

Bizim yaptığımız çalışmada ise; hastalarımızda baktığımız KF mutasyonlarında delta F508 mutasyonu % 33,9; N1303K mutasyonu %7,1; G85E mutasyonu %8,9 oranında görülmüştür. Homozigot delta F508 mutasyonu %47,3, heterozigot olarak ise % 52,6 oranındadır. Bazı KF'li hastalarımızda mutasyon tespit edilememesine rağmen, hastalar mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla KF tanısı almıştır. Farklı olarak 2183AAG/ 27895GA , 1677delTA , R785X , 1677 DEL(T>A), I1051V gibi mutasyonlar bulunmuştur. Bazı literatürlerde M470V mutasyonu KF mutasyonu kabul edilmiştir. Bizim hastalarımızın 3'ünde bu mutasyon bulunmaktadır. Hastaların gaitada yağ pozitif, boğaz kültürlerinde kolonizasyon olması nedeniyle bu hastalar KF kabul edilmiştir.

Karakoç F. ve ark. 'nın 60 KF'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların % 68,3 (41) 'üne KF gen mutasyonu bakılmıştır. Bunların % 51,2'sinde (21) mutasyon pozitif olarak gelmiş. 7'sinde homozigot ve heterozigot delta F508 mutasyonu belirlenmiştir. Mutasyon grupları belirtilmemiştir. Diğerlerinde W1282X, G542X, 1677TA, 2183 AA-G, 1525-GA, 2789+5G-A gibi mutasyonlar tespit edilmiştir. Montagna MT. Ve ark'nın 2002-2010 tarihleri arasında 188 KF'li hastada yaptığı araştırmada, hastaların KF gen mutasyonlarına bakılmıştır. 38'inde (% 20,2) homozigot delta F508 mutasyonu, 83'ünde (%44,1) delta F508/ diğer mutasyonlar, 63'sında (%33,5) diğer mutasyonlar, 4'ünde (% 2,1) sınıflandırılmayan mutasyonlar tespit edilmiştir. Sık olmayan nadir mutasyonlar ise; 4382 del A (%9,6) , 1259 ins A(% 5,3) ,852 del 22 (% 5,3) , G1349D (% 4,89, D579G ve R1158X (% 3,2) , I502T (% 2,7) L 1077P (%2,1) 'dir. 127 'sinde (%67,5) şiddetli, 57'sinde (30,3) ılımlı mutasyon saptanmıştır. Erdem M.ve ark. 'nın KF'li 41 çocuk hastada yaptığı bir araştırmada, hastaların %39'una KF gen mutasyon analizi yapılmıştır. Bunların %

75'inde 11 farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır. Mutasyon oranları belirtilmemiş ancak en sık rastlanan mutasyonun delta F508 mutasyonu olduğu ifade edilmiştir. Bu mutasyonun, hastaların % 46'sının en az bir allelinde olduğu görülmüştür. Hastaların % 25'inde KF gen analizi normal olarak gelmiştir. Bizim çalışmamızda da bu literatür bilgileriyle uyumlu olarak delta F508 mutasyonu en sık görülen mutasyon olarak karşımıza çıkmıştır. %16 hastamızda mutasyon tespit edilememiştir. Bu da diğer literatür bilgilerine göre daha düşük bir orandır.

Mutasyonlar, KTRF geninin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor aktivitesine göre 6 ana grupta toplanmıştır.

KF 'de fenotip (klinik bulgular) KTRF genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sadece grup 1,2 ve 3 mutasyonları taşıyan hastalar, grup 4 -5 ve 6.mutasyonlardan birini taşıyan hastalara göre daha ağır seyreder. Ancak bu sınıflandırma prognozu belirlemede kullanılamaz.

Çalışmamızda, hastalarımızın KF mutasyon tiplerine bakılarak yapılan genetik sınıflandırmada; Tip 2 mutasyon % 46,4; Tip 4 mutasyon %17,8 oranında tespit edilmiştir. Bu gruplardan meydana gelmiş kombine mutasyonların oranı % 8,9' dur. Geriye kalan % 26,9 gibi büyük bir kısmı tiplendirilemeyen mutasyon oranı olarak karşımıza çıkmaktadır. Tip 1, 3, 5 ve 6. Grup mutasyonlarına rastlanmamıştır. Montagna MT. ve ark'nın 2002-2010 tarihleri arasında 188 KF'li hastada yaptığı araştırmada, hastaların KF gen mutasyonlarına bakılmıştır. 38'inde (% 20,2) homozigot delta F508 mutasyonu, 83'ünde (%44,1) delta F508/ diğer mutasyonlar, 63'sında (%33,5) diğer mutasyonlar, 4'ünde (% 2,1) sınıflandırılmayan mutasyonlar tespit edilmiştir. Bu literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da heterozigot delta F508 mutasyonu, homozigota göre daha sık görülmektedir. Yazılan bu literatürlerde Tip 2 mutasyon en sık görülen mutasyondur. Bizim çalışmamızda bu literatür bilgileriyle uyumludur.

KF'li hastalarda, hastalığın patogeneze bağlı olarak sekresyonlarda belirgin bir koyulaşma bunun sonucunda ise akciğerlerde koyu bir balgam meydana gelir. Bu koyu balgam ise mevcut florayı bozarak balgamda normalde bulunmayan mikroorganizmaların üremesi için uygun bir ortam oluşmasına neden olur. KF'li hastaların boğaz ve balgam kültürlerinde erken dönemde S.aureus, ileriki dönemlerde ise P.aeroginosa üremesi ve sıklıkla da bu organizmalarla kolonizasyon meydana gelir.

Bizim çalışmamızda; hastaların boğaz ve BAL kültürlerindeki mikroorganizma üremesine bakıldığında; hastalarımızda psödomonas üreme oranı toplamda %41,3 (24);

S.aerius üreme oranı % 22,4 (13) ,*Klebsiella* üreme oranı % 29,3 (17); *acinetobacter* üreme oranı % 8,6 (5) ; *moraxella* üreme oranı % 3,4 (2) olarak tespit edilmiştir. En sık üreyen mikroorganizmalar sıklık sırasına göre *P.aeruginosa*, *Klebsiella* ve *S.aureus*'dur. Ancak *MRSA* (*Metisilin rezistan S.aureus*) üremesi hiçbir hastamızın boğaz ve BAL kültürlerinde ürememiştir ve hiçbirinde atipik mikobakteri tespit edilmemiştir. Semczuk K. ve ark.'nın 1999-2002 yılları arasında 58 KF'li (1 ay-20 yaş arası) hastada yaptığı çalışmada, hastaların boğaz ve BAL kültürlerinde % 48 oranında *S.aureus* ,% 17 oranında *H.influenza*, %13 oranında *P.aeruginosa* üremiştir. Bu çalışmada bizim çalışmadan farklı olarak *S.aureus* üremesi daha yüksektir. Bizde *P.aeruginosa* üremesi daha siktir.% 6 oranında metisilin rezistan *S.aureus* üremesi olmuştur. Bizim çalışmada ise *MRSA* üremesi hiç olmamıştır. *H. İnfluenza* < 10 yaş, *P.aeruginosa* üremesi ise daha geç yaşta olmuştur. Bu da bizim çalışmamızdaki gibidir. Montagna MT. ve ark.'nın 2002-2010 yılları arasında 188 KF'li hastada yaptığı araştırmada hastaların boğaz ve BAL kültürlerinde en sık % 78,7 oranında *P.aeruginosa* , % 58 oranında *S.aerius* üremesi olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da bu iki mikroorganizmanın daha çok ürediği görülmüştür. Yine bu kültürlerde, *H.influenza* % 8, *B.cepacia* kompleksi % 6,9 *S.maltophilia* % 6.4 oranında üremiştir. *Achromobacter xylosoxidans*, *Proteus mirabilis*, *E.coli*, *S.pnömonia*, *A.baumannii*, *K.pnömonia* daha nadir üreyen mikroorganizmalardır. Ancak bizde bu mikroorganizmalar çok nadir olarak görülmüştür. *C.albicans* en sık üreyen mantar (%19,1), *A.fumigatus* (%9,6), *Aspergillus flavus* (%2,1); *Candida glabrata*, *Scedosporium apiospermum* (%0,5) oranında balgam ve boğaz kültürlerinde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kültürlerde mantar üremesine rastlanmamıştır. Bu da bu literatür bilgileriyle uyumlu değildir. Karakoç F.ve ark.'nın 1990-2013 yılları arasında 60 KF'li çocuk hastada yaptığı çalışmada hastaların boğaz ve balgam kültürlerinde % 50 oranında *P. Aeruginosa*, % 16,6 oranında *S.aerius* üremesi görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu literatür bilgileriyle uyumlu olarak *P.aeruginosa* ve *S.aureus* en sık üreyen mikroorganizmalardır. Hastalarımızın boğaz ve BAL kültürlerinde küçük yaşlarda daha çok *P.aeruginosa* gibi mikroorganizmaların ürediği tespit edilmiştir. Bu da genel literatür bilgileriyle uyumsuzdur.

Takiplerimizde hastalarımızda tespit edilen ilk *Staphylococcus* üreme yaşı minimum 2 yaş 11 ay, maksimum 8 yaş 8 ay'dır. Ortalama ilk üreme ise yaş 6 yaş 3 ay'dır. Ayrıca ilk psödomonas üreme yaşı minimum 4 ay, maksimum 17 yaş'dır. Burada ise ortalama üreme yaşı 5 yaş 4 ay'dır. Montagna MT. Ve ark.'nın 2002-2010 yılları arasında

188 KF'li hastada yaptığı araştırmada hastaların ortalama *S.aureus* üreme yaşı 15.7 ± 11.1 ve ortalama *P.aeruginosa* üreme yaşı ise 22.3 ± 13.3 olarak bulunmuştur. Bu literatürlerle kıyasladığımızda bizim çalışmamızda daha erken yaşta mikroorganizma üremesi ve kolonizasyonu olmuştur, mevcut literatürlerle uyumsuzdur. Bu da yapılan antibiyogramlara uygun olarak tedavi edilmiştir.

KF'li hastalarda mortalite ve morbiditede en önemli etken, sık geçirilen akciğer enfeksiyonudur. Geçirilen bu enfeksiyonlar sonucunda kana salınan interlökin B4 ve proinflamatuvar sitokinler hastanın akciğerlerinde bronşektazik değişiklikler meydana getirir. KF 'li hastalarda bronşektazi erken dönemde meydana gelir ve yenidoğanlarda hayatın 10.haftasında tespit edilebilir. Kalıcı ve progresif bir seyir izler. Bu hastalarda, akciğerle ilgili bronşektazik değişiklikler tomografi ile tespit edilebilir.

Bizim çalışmamızda ise; 47 hastamızın 15 'inde (%31,9) bronşektazi saptanmıştır. 5 hastanın tespit edilen bronşektazi gelişme yaşı ortalama 6 yaş 5 ay'dır. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF) ve Australasian Cystic fibrosis Bronkoalveolar Lavage grubunun yaptığı çalışmada, KF'li hastaların % 50-70' inde akciğer tomografisinde bronşektaziye bağlı bulguları 3-5 yaşları arasında tespit etmiştir. Buna göre bizim hastalarımızda bronşektazi bulguları daha geç dönemde ortaya çıkmıştır. Avustralya'da Sly P. ve ark.'nın 127 KF'li hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastaları 3 ay, 1-2-3 yaş şeklinde sınıflandırmış ve her birine akciğer tomografisi çektirmiştir ve bronkoalveolar lavaj yapılmıştır. Bu hastalarda, 3 aylık hastaların % 29,3 'ünde, 3 ay civarında hastaların % 61,5 'da bronşektazi tespit edilmiştir. Buna göre yaş büyüdükçe bronşektazi gelişme riski artmaktadır. Burada, yapılan çalışmalar ve yazılan diğer literatür bilgilerine göre bizim hastalarımızda bronşektazi daha geç yaşta oluşmuştur. Ayrıca çalışmamızda bronşektazi, genellikle bilateral ve sıklıkla sağ akciğer üst lobda olduğu belirlenmiştir. Bu da diğer literatür bilgileriyle uyumludur.

Kemik mineral dansitesinde düşüklük KF 'li çocuklarda sık görülen bir durumdur. Bunda da, egzokrin pankreas yetmezliği ve malabsorbsiyon, vitamin E ve D eksikliği, fiziksel aktivite, tekrarlayan enfeksiyonlar, glikokortikoid ve immunsupresif ilaç kullanımı gibi nedenler etkilidir. International Society for Clinical Dansitometry tarafından çocuk ve adolesanlarda düşük kemik yoğunluğu Z skoru olarak tanımlanmıştır. Bu da hastanın yaşına, cinsiyetine ve boyuna göre -2 ve altı olarak kabul edilmiştir. Klinik BMD deki azalmanın tüm yaş gruplarında % 30' a varan oranlarda görülebildiği tespit edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalara göre delta F508 homozigot mutasyonlarda BMD 'deki azalmanın

daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; 5 yaş üzeri 33 hastaya, DEXA çekilmiştir. Kemik mineral dansitesi $-1,5$ ' un altında olanlar osteopeni, $-2,5$ ' un altında olanlar ise osteoporoz olarak değerlendirilmiştir. Bunların 6' sında osteoporoz, 4'ünde osteopeni tespit edilmiş ve geriye kalan 23 hastanın BMD ' si normal olarak bulunmuştur. Norek K. Ve ark.'nın 102 KF'li çocukta yaptığı bir araştırmaya göre, KF tanısıyla takip edilen çocukların % 53,6'ında BMD <-1 SD altında bulunmuştur. Bunların % 26,7'inin BMD'si $<-2SD$ olarak tespit edilmiştir. Burada osteopenik ve osteoporotik hastalar birbirine yakın oranda saptanmıştır. Buna göre bizde de osteopenik ve osteoporotik hasta oranı, literatürlerle kıyaslandığında onlarda olduğu gibi benzerdir ve BMD erkek hastalarda daha düşüktür. Neri AS. Ve ark.'nın 18 yaş altında 39 tane KF'li hastada yaptığı çalışmada, hastaların 18 tanesinde (%46) BMD düşüklüğü tespit edilmiştir. Bu oranı hangi değeri baz alarak yaptıkları belirtilmemiştir. Geriye kalan 21 hastanın BMD normal olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu literatürde olduğu gibi istatistiksel olarak BMD Z skoruyla, pankreas yetmezliği VKİ <5 persentil ve delta F 508 homozigot mutasyonu arasında korelasyon bulunmuştur. Gibbes DT. ve ark.'nın 57 KF'li hastayı ve 57 tane sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasıyla yaptığı bir çalışmada (29 erkek, 28 kız, 3-21 yaş arasında), KF' li hastaların kontrol grubuna göre %10 daha düşük BMD'ye sahip olduğu görülmüştür. Erkeklerdeki BMD'nin kızlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu literatür bilgisiyle uyumludur. Bunun dışında Schwanman Kulzski skorunun, yaşa göre BMD değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu durum bizim çalışmamızda da tespit edilmiştir. Aris RM. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, kemik mineral dansitesindeki azalmanın tüm yaş gruplarında görülebildiği tespit edilmiştir. Ayrıca delta F508 homozigot mutasyonunda da BMD'deki azalmanın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bizim çalışmamızda da tespit edilmiştir ve dolayısıyla literatür bilgileriyle uyumludur.

KF' in bir komplikasyonu olarak diyabet görülebilir. Pankreasdaki enzimlerin salgılandığı bozukluk diyabet gelişimine zemin hazırlar. Öncelikle HbA1C yükselir ardından oral glikoz tolerans testi bozulur. Durumun ilerlemesiyle diyabet meydana gelir. Bizim çalışmamızda 44 hastamızda bakılan Hb A1C yine pankreas yetmezliğine bağlı olarak 4 hastada (%9) sınırda, 1 hastada (% 2,2) ise belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Moran ve ark. 'nın yaptığı prospektif bir çalışmada 62 KF'li hasta ve 107 sağlıklı gruba karşılaştırılmıştır. HbA1C düzeylerinin KF'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubu hastalara

göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Biz sağlıklı bir grupta karşılaştırmadığımız için bu oran bilinmemektedir. Wilson D.C. ve ark.'nın 301 çocuk ve 326 erişkin KF'li hastada yaptığı 5 yıllık retrospektif bir araştırmada, hastaların 57'sinde (% 9) KF'e bağlı diyabet tespit edilmiştir. Bunların 4'ü (%1,3) çocuk, 53'ü (% 16) erişkin gruptan oluşmaktadır. Bu orana yetişkin grup da dahil edildiği için bizim çalışmamızla kıyaslanamaz. KF'le ilişkili bu komplikasyon olan diyabet, artmış mortaliteyle ilişkilidir. Bizim çalışmamız daha az sayıda hastayla yapıldığı ve izlem süresi az olduğu için, diyabetin olası komplikasyonları değerlendirilememiştir. Carroccio A. ve ark.'nın 53 erkek ve 46 bayandan oluşan 99 KF'li hastada yaptığı bir çalışmada ,(56 erkek,46 bayan ortalama yaş $10.5 \pm 6,9$) hastaların 6'sında oral glikoz tolerans testinde bozukluk, 2 hastada (% 2) insüline bağımlı diyabet tespit edilmiştir. Diyabet gelişiminin bizim hastalardaki oranı mevcut literatürdeki çalışmalarla hemen hemen aynıdır. Bu çalışmada diyabetli hasta, grubun en yaşlısı olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da aynı şekildedir.

Karaciğer hastalığı erken gelişen bir komplikasyondur. KF'e bağlı karaciğer hastalığı hayatın ilk 10 yılı içinde en yüksek insidansa sahiptir. (%25-35) KF mortalitesinin %2.5 'unu oluşturur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli ölüm nedenidir. KFTR sadece intra ve extrahepatik safra kanalları ve safra kesesini döşeyen epitelyum hücrelerin apikal yüzeylerinde bulunur. KFTR fonksiyonunu olmaması veya azalması safranın akışkanlığını ve alkalizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmış safra ile tıkanmasına, toksik safra asitleri-sitokinlerin açığa çıkmasına yol açar. Oluşan kolestaz, hepatositlerde hasara dolayısıyla karaciğer enzimlerinde yüksekliğe neden olur.

KF'li hastalarda hepatobilier hastalık spektrumu, asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği safra kesesi, kolelitiazis, safra kanalı taşları, sklerozan kolanjit, karaciğer yağlanması, nodüler rejeneratif hiperplazi, kolanjiokarsinom, fokal bilier siroz ve portal hipertansiyonu içerir. Karaciğer hastalığı olan KF'li hastalarda daha az görülen komplikasyonlar karaciğer sirozu, hepatopulmoner sendrom ve pulmoner hipertansiyondur. Cystic fibrosis registry 'e göre 2008-2010 arasındaki karaciğere bağlı mortalite oranı %28 artmıştır. Ancak bu akciğer yetersizliğiyle kıyaslandığında küçük bir rakamdır.

Bizim çalışmamızda ise; bakılan karaciğer enzimlerinden, ALT değeri 50 hastamızın hepsinde normal çıkmıştır. AST değeri 46 hastada normalken, 4 hastada yüksek tespit edilmiştir. GGT değeri 39 hastada normal, 1 hastada yüksek, 1 hastada düşük

saptanmıştır. Amilaz 43 hastada normalken, 3 hastada yüksek, lipaz değeri 39 hastada normalken, 3 hastada yüksek, 4 hastada düşük çıkmıştır. ALP 40 hastada normalken, 1 hastada yüksek, bilirubin değeri 36 hastada normalken 1 hastada direkt bilirubin yüksek tespit edilmiştir. Bu düşük ve yüksek değerler ılımlı olduğu için hastalara tedavi verilmemiştir. Sadece direkt bilirubini yüksek olan hastaya UDKA tedavisi başlanmıştır. Karaciğer yetmezliği, ösefagus varisi, portal hipertansiyon ve siroz hiçbir hastamızda gelişmemiştir. Karaciğer transplantı yapılması gereken hastamız olmamıştır. Soylu B. ve ark.'nın 66 KF'li hastada yaptığı 10 yıllık bir araştırmada hastaların % 7,5 'da karaciğer tutulumu olduğu gözlenmiştir. Bu da bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek bir orandır. Colombo C. ve ark. 'nın 1890-1990 yılları arasında 177 KF'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalar klinik, laboratuvar ve ultrasonografik olarak incelenmiştir. 48 hastada (% 27,1) karaciğer hastalığı, 5 tanesinde (% 2,8) siroz, 4 tanesinde (% 2,2) ösefagus varisi tespit edilmiştir. 1 tanesi de(% 0,5) karaciğer nakline gitmiştir. Karaciğere bağlı hastalık insidansı 10 yaş üzerinde % 1,8' dir. Bizim çalışmamız ise bu literatür bilgileriyle uyumsuzdur ve karaciğere bağlı komplikasyon minimal düzeydedir. Bu çalışmada siroz, karaciğer yetmezliğinden ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızda daha az sayıda hasta ve daha az sürede izlem olduğu için muhtemelen bu komplikasyonların gelişimi gözlenmemiştir.

Hemoptizi KF'li hastaların ancak % 1 kısmında meydana gelir. Masif hemoptizi oranı %5-7'dir. Genişlemiş olan bronşial arterlerin enfeksiyon ve öksürüğe bağlı olarak rüptüre olmasıyla gelişir. Kanama çok fazla olursa hastanın yaşamı tehlikeye girebilir. Bizim çalışma grubumuzda yapılan araştırma sonucunda hiçbir hastamızda masif hemoptizi belirlenmemiştir. Flume PA. ve ark.'nın 1990-1999 yılları arasında 28 858 KF'li hastada yaptığı çok geniş bir çalışmada masif hemoptizi oranı % 0.87- 4.1 arasında bulunmuştur. Cinsiyetle ilgili bir bağlantı saptanmamıştır. Daha çok geç yaşta (ortalama 24,2 ±8,7), özellikle FEV1< % 40 olanlarda ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda masif hemoptizi olmasa bile ara ara olan hemoptiziler FEV1<40 olan hastalarda gözlenmiştir. Bu da mevcut literatür bilgileriyle uyumludur. Bu çalışmada balgamında S.aureus üreyenlerde hemoptizi insidansı artmıştır. Yüksek morbidite oranı olduğu ve 2 yıl içinde masif hemoptiziden ölüm riskinin arttığı belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda masif hemoptizi olmadığı için morbidite oranı belirlenmemiştir. Ayrıca

çalışmamızda hasta sayımızın az olmasından dolayı, bu durum literatürlerle uyumlu olmayabilir. Bu oranın net değerlendirilebilmesi için geniş çaplı bir araştırma ve hasta grubuna ihtiyaç vardır.

KF'li hastalara akciğer transplantasyonu, akciğer fonksiyonlarında bozulma ve egzersize toleransda azalma nedeniyle gerekli olabilir. Diğer hastalıklarda tek taraflı akciğer transplantasyonu yapılabilirken, KF' de her iki akciğerinde transplantasyonu gerekir. Çünkü geride kalan akciğerdeki bakteri kolonizasyonu transplant olan akciğere geçebilir ve yeni akciğeri enfekte edebilir. Akciğer transplantasyonu, kadavradan bilateral akciğer transplantasyonu ve canlı donörden lob transplantasyonu şeklinde uygulanabilir. İlerlemiş akciğer hastalığıyla birlikte KF ve bronşektazide, akciğer transplantasyonu iyi bir tedavi seçeneği olarak düşünülüyor. Transplantasyonla birlikte enfeksiyona yol açan bakterilerin üremesinde ve tedaviye rezistansında azalma bekleniyor.

Bizim çalışmamızda aralıklı, kontrollü solunum fonksiyon testleriyle hastalarımızın FEV1 değerleri ölçülmüş, FEV1 oranı <40 altında olan hastalar transplantasyon için yönlendirilmişlerdir. Literatür taramamızda bununla ilgili benzer çalışmaya rastlanmamıştır.

Birçok çalışma gösteriyor ki, KF'li çocuklar ve ailelerinde, sağlıklı popülasyona göre depresyon oranı yüksektir. KF'li yetişkinlerde depresyon görülme oranı % 29-46'dır. Çocuklarda ise bu oran % 11-14,5 civarındadır. Danimarka'da yapılan bir çalışmada 7-14 arası çocukların % 11,6 'sında depresyon görülmüştür. Bizim çalışmamızdaki KF'li hastalar değerlendirildiğinde belirgin olarak 1 tanesinde (%1,7) depresyon olduğu belirlenmiştir. Smith BA ve ark. yaşları 7-17 arasında değişen 39 KF'li çocukta yaptığı çalışmada depresif semptomlar Children's Depression Inventory (CDI) ve Center for Epidemiological Studies-depression Scale (CES-D) ile değerlendirilmiştir. KF'li çocukların%29'unda, annelerin % 35'inde, babaların % 23'ünde depresyon olduğu görülmüştür. Çocukların depresif semptomlarının, ebeveynle olan daha kötü ilişkiyle ilgili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamız az sayıda hastayla olduğu için gerçek oranı yansıtmayabilir ve literatürlerle uyumlu olmayabilir.

KF'li hastaların okul eğitimi hastalıklarının kronik olması ve olası komplikasyonları yüzünden aksamaktadır. Literatürlere baktığımızda bu konuda yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Bizim yaptığımız çalışma da ise; hastalarımızdan anaokuluna 2 kız, 1 erkek; ilkokula 4 kız,7 erkek; ortaokula 2 kız, 4 erkek; liseye 1 kız,1 erkek gitmektedir. Okul başarısı genel olarak iyidir. 1 hastamız genel durumunun iyi olmaması üzerine okulu bırakmış ve evde eğitim desteği almaktadır. Hastalarımızın 1 tanesi

üniversiteye gitmektedir. 25 tane (% 43,1) hastamız okul öncesi grubu oluşturmaktadır (12 kız, 13 erkek).

KF' in tedavisi, çok yönlü ve kapsamlı bir tedavidir. Bunlar; altta yatan temel defektin düzeltilmesi, KFTR protein fonksiyonunun düzeltilmesi ve diğer tedavilerdir. Diğer tedaviler ise bronkodilatatöri (beta 2 agonistler, teofilin, ipratorium) , mukolitikleri(dornase alfa, N-asetil sistein), makrolid grubu antibiyotikleri, antiinflamatuvar kullanımını (Kortikosteroidler,proteaz inhibitörleri, , antioksidan tedaviyi (E vitamini, glutatyon...), fizyoterapiyi, enfeksiyonların tedavisini ve akciğer transplantasyonunu kapsar. KF Tedavisinde, genellikle bu tedavi şekillerinin kombinasyonu kullanılır.

Hastalarımızın kullandıkları ilaçlara bakarsak; Pankreatik lipaz % 76,5 (36); anti DNA az (pulmozym) % 82,9 (39), Vitamin kompleksi % 46,8 (22), Aquadeks % 25,5 (12); A vitamini % 34 (16); Evitamini % 34 (16), her kontrolde IM K vitamini; Ursodeoksikolik asit % 2,1 (1);enteral destek sıvısı % 46,8 (22); tuz % 34 (16), salbutamol %57,4 (27); Ca-D vit % 27,6(13); insülin %2,1 (1); PPI %8.5 (4) oranındadır. Fizyoterapi oranı ise %38,2'dir. Kakış K.S.ve ark'nın 72 KF'li çocuk hastada yaptığı bir çalışmada tedavi şekli olarak; pankreatik enzim replasmanı 34 vakada (% 47) , göğüs fizyoterapisi ve bronkodilatatör tedavisi 8 vakada (% 11), multivitamin kullanımı 55 vakada (%76) ,antibiyotik tedavisi 22 vakada (% 30), ibuprofen tedavisi 9 vakada (% 12) belirtilmiştir. Bu literatürle kıyasladığımızda hastalarımızın hepsinde gaitada yağ pozitif olması nedeniyle pankreatik enzim replasman oranı yüksektir, vitamin kullanımı ise daha düşüktür.

Zeynep Kamil Hastanesinde 1998-2003 yılları arasında 23 KF'li hastada yapılan bir çalışmada hastaların % 17 'sine UDKA tedavisi, % 50 'sine pankreas enzim replasmanı , % 82' sine göğüs fizyoterapisi, % 82'sine inhale kortikosteroid , % 82'sine inhale beta 2 agonist ve % 86'sına multivitamin desteği verilmiştir. Bu literatürü çalışmamızla kıyasladığımızda, bizim hastalarımızda karaciğere bağlı komplikasyonlar daha az görüldüğü için UDKA tedavi oranı daha düşüktür. Bizim çalışmamızda gaitada yağ hastalarımızın hemen hemen hepsinde pozitif çıktığı için pankreatik enzim replasman tedavisi daha fazladır. Bu da literatür bilgileriyle uyumsuzdur. İn hale beta 2 agonist ve inhale kortikosteroid ihtiyacı daha azdır. Ancak bizim hastalarımız literatürle uyumsuz olarak fizyoterapiye daha az önem vermektedirler.

SONUÇ

1)Kistik Fibrozis, otozomal resesif geçen, ter bezleri, solunum sistemi ve sindirim sistemi ayrıca üreme sistemini etkileyen multisistemik ve metabolik bir hastalıktır. Dünyadaki sıklığı 1/ 2000-3500 arasındadır. Taşıyıcılık ise 1/25 civarındadır. Bizim ülkemizde ise sıklığı 1/ 2000-2500 arasındadır ancak ülkemizde akraba evliliğinin sık olması nedeniyle görülme sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Her iki cinsiyette de hemen hemen aynı oranda görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise Konya tüm il genelinde görülme sıklığı, takip ettiğimiz hasta sayısını göz önünde bulundurduğumuzda yaklaşık 64/ 2 milyon civarındadır. Ancak biliyoruz ki tespit edilemeyen ve atlanan vakalar olabilir. Ayrıca ülkemizde olduğu gibi Konya il genelinde de akraba evliliğinin sık olduğunu düşünürsek KF görülme oranı daha da yükselecektir.

2)KF'de en sık görülen mutasyon delta F508 mutasyonudur. Bizim çalışmamızda ise yine en sık görülen mutasyon delta F508 mutasyonudur. % 47,3 homozigot formu, % 52,6 heterozigot formu tespit edilmiştir. Diğer sık görülen mutasyonlar G85E, N1303K, E85X dir'dir. Ayrıca 3 hastamızda M470V mutasyonu pozitif gelmiştir. Bu mutasyon, OMIM tarafınca KF mutasyonu olarak düşünülmemiştir ancak diğer çalışmalar bu mutasyonu, KF mutasyonları içinde kabul etmiştir. Bizde ise 3 hastamızda tespit edilen bu mutasyon, hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularının KF 'le uyumlu olması nedeniyle, hastalarımız KF olarak kabul edilmiştir.

3)KF hastalığında tanı koyma yaşı bir çok literatürde genelde 4-6 ay civarındadır. Bizim çalışmamızda tanı yaşının 1-3 ay arasında olduğunu gördük. . Hastalarımızın çoğu ülkemizde tarama testi yapılmamasına rağmen % 74,8'inin 2 yaşın altında tanı aldığını gördük. Bu da, bir çok çalışmaya göre tanı yaşımızın daha düşük olduğunu gösteriyor. Ayrıca bizde hastaların tanı, tedavi ve takibinin diğer birçok merkeze göre daha iyi olduğu anlaşılmaktadır.

4)Yapılan bir çok çalışmada mekonyum ileusu, kardeş öyküsü, kronik ishal, büyüme gelişme geriliği, nazal polip, rektal prolapsus gibi semptom ve bulgularının hastalığın tanı ,

tedavi ve takibinde önemli olduğu bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada bunun ne kadar önemli olduğunu gördük. Biz de bu bulgu ve semptomların KF tanısı, tedavi ve takibinde hastaların anamnezinin çok iyi alınması ve bunların mutlaka araştırılması gerektiğini savunduk.

5)Hastalarımızın akraba evliliği oranının sık olmasının, bu hastalığın bizim toplumda daha sık ve fazla görüldüğünün göstergesi olduğunu gördük. Kusma, ishal, halsizlik ve iştahsızlığı psödobartter olarak tanımlarsak; hastalarımızın %45,4'ü (26) gibi çok büyük bir kısmının bu klinik tabloyla hastaneye geldiğini görmekteyiz. Hastalarımızın diğer gelişikayetleri, kilo alamama %28 (16) , öksürük %26,3 (15) , sık enfeksiyon %21'(12) dir. Daha az sıklıkta ateş, ciltte tuz tadı, kabızlık, kötü kokulu yağlı gaita gördük. Hastaların hemen hemen hepsinde pankreas yetmezliğine bağlı olarak gaitada yağ pozitif bulduk. Hastalarımızın BMI'lerinin halen gelişmiş ülkelerden geri olduğunu tespit ettik.

6)KF hastalığının tanısında ter testinin önemi birçok çalışmada belirtilmiştir. Ancak bunun tek başına yeterli olmadığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmada da ter testi diğer çalışmalarda olduğu gibi tanı koymada önemlidir ancak tek başına yeterli değildir. Bazı hastalarda normal sonuç bile elde edilebilmektedir. Bundan da klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi gerektiği sonucu çıkmaktadır.

7)KF'li hastalarda mikroorganizmalarla kolonizasyonun hastalığın progresyonunda önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çok çalışmada P.aeriginosa ve S.aerius kolonizasyonunun, diğer mikroorganizmalarla oluşan kolonizasyona göre daha sık görüldüğü vurgulanmıştır. Biz de, yaptığımız çalışmada KF' li hastalarda bu mikroorganizmalarla kolonizasyonun sık olduğunu ve hastalığın progresyonunda etkili olduğu gördük.

8)Daha iyi bir sonuç olarak; bizim hastalarımızda kronik pseudomonas kolonizasyonu daha azdı ve ABPA ve kistik fibrozis ilişkili diabet, atipik mycobakteri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar bizim grubumuzda az görülürken nazal polip ve osteoporoz sık gelişen komplikasyonlar olarak görüldü. Hastalarımızın takiplerine uyumlarının iyi olduğu ve bunun da komplikasyon gelişimini azalttığı düşünüldü.

9)Yapılan birçok çalışmada KF 'in komplikasyonları olarak ortaya çıkan bronşektazi,

karaciğer yetmezliği, çomak parmak, oksijen bağımlılığı, pulmoner hipertansiyon varlığı ve yıllık FEV1 'deki düşmenin fazla olmasının hastalığın ilerlediğini göstermede önemli olduğu belirtilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da bu bulguları olan hastaların progresyonu , diğer hastalara göre daha kötü olduğunu gördük.

10)FEV1 değerindeki belirgin azalmanın KF hastalığının progresyonunda çok önemli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu azalma, arttıkça hastaların akciğer kapasitesi azalmakta ve akciğer transplantasyon zorunluluğu artmaktadır. Biz de yaptığımız çalışmada FEV1< 40 olan hastaların genel durumunun diğer hastalara göre daha kötü olduğunu gördük ve bu hastaları akciğer transplantasyonu için dış merkeze yönlendirdik.

11)KF kronik bir rahatsızlık olduğu için hastaların okula gitmeleri, eğitimlerine devam etmeleri zorlaşmaktadır. Buna dair bilgiler bulunmaktadır ancak okula gitme oranlarına dair yapılan bir araştırmaya rastlamadık. Bizim yaptığımız araştırmada hastalarımızın okula gitme ve eğitimlerine devamın iyi olduğunu belirledik. Bu da hastalarımızın takip ve tedavisinin iyi olduğu göstermektedir.

12)Konya il genelinde çocuk göğüs hastalıkları olarak tek bir merkez olmamız sebebiyle takip ve tedavi ettiğimiz hasta sayısı gittikçe artmaktadır. Ayrıca Türkiye genelinde akraba evliliğinin çok olması sebebiyle KF'li hasta sayısının daha da yüksek olduğunu düşünmekteyiz. KF hastalığının tanı, tedavi ve takibinin ne kadar önemli olduğunu ve bu konuya daha da önem verilmesi gerektiğini savunduk.

KAYNAKLAR

Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 871-93.

Alexander CL, Urbanski SJ, Hilsden R, et al. The risk of gastrointestinal malignancies in cystic fibrosis: case report of a patient with a near obstructing villous adenoma found on colon cancer screening and Barrett's esophagus. *J Cyst Fibros* 2008;7:1-6.

Andersen HO, Hjelt K, Waever E, et al. The age-related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: the impact of high-energy intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11:356-360.

Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-96.

Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-96.

Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26: 116-8.

Baird J S. Metabolic alkalosis and cystic fibrosis. *Chest*, 2002; 122(2): 755 - 6.

Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In:Hodson M, Geddes D, Bush A; eds.Cystic Fibrosis. 3rd ed.London: Hodder Arnold, 2007; 137-291.

Beharry S, Ellis L, Corey M, et al. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* 2002;141:84-90.

Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001;101(4):438-42.

Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575-606.

Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, et al. CFF practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis during the first two years of life. *J Pediatr*, in pres

Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatri

c patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):246–59.

Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy: Consensus Committee. *J Pediatr* 1995; 127:681–684.

Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 2002;71:537-92.

Cantin AM, White TB, Cross CE, et al. Antioxidants in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11–12, 2003. *Free Radic Biol Med* 2007;42:15–31.

Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 529-36.

Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S49-55.

98

Constantine S, Au VW, Slavotinek JP. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in adults: a review. *Australas Radiol* 2004; 48: 450-8.

Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472.

Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2009 annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2009.

Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2008 annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation, 2008.

Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Willett R, Bush A; eds. *Kendig's Disorders of Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2006; 873-87.

Demir H, Özen H. Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistem bulguları ve tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 2007; 237-46.

Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123: 1857-64.

Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulgular. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 179-96. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003; 143:707.

Ferrari S, Griesenbach U, Iida A, et al. Sendai virus-mediated CFTR gene transfer to the airway epithelium. *Gene Ther* 2007;14:1371–9.

Freedman SD, Katz MH, Parker EM, et al. A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr(-/-)* mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(24):13995–4000

Fridge JL, Conrad C, Gerson L, et al. Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:212–218.

Fritz A, Farrell P. Estimating the annual number of false negative cystic fibrosis newborn screening tests. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:207.

Fustic S, Jordanova NP, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolik alkalozis with hyponatremia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int*, 2002; 44; 289 .

Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.

Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918.

Hartl D, Starosta V, Maier K, et al. Inhaled glutathione decreases PGE2 and increases lymphocytes in cystic fibrosis lungs. *Free Radic Biol Med* 2005; 39(4):463–72.

Griesenbach U, Geddes DM, Alton EW. Gene therapy for cystic fibrosis: an example for lung gene therapy. *Gene Ther* 2004;11(Suppl 1):S43–50.

Hakim F, Kerem E, Rivlin J, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(3):347–53.

Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129:28-34.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.

Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, et al. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical sta

tus. *Hum Reprod* 1998; 13:2092–2097.

Johannesson M, Bogdanovic N, Nordqvist AC, et al. Cystic fibrosis mRNA expression in rat brain: cerebral cortex and medial preoptic area. *Neuroreport* 1997; 8:535–539.

Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman- Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 1990; 65: 786 - 7.

Khalid S, McGrowder D, Kemp M, et al. The use of soluble transferrin receptor to assess iron deficiency in adults with cystic fibrosis. *Clin Chim Acta* 2007; 378(1–2):194–200.

Khan TZ, Wagener JS, Bost T, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1075-1082.

Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 439-442.

Kopelman H, Forstner G, Durie P, et al. Origins of chloride and bicarbonate secretory defects in the cystic fibrosis pancreas, as suggested by pancreatic function studies on control and CF subjects with preserved pancreatic function. *Clin Invest Med* 1989;12:207–211.

Koscik RL, Lai HC, Laxova A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005;147:S51–6.

Kotlo RM, FitzSimmons SC, Fiel SB. Fertility and pregnancy in patients with cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1992; 13:623–635.

Kuraki T, Ishibashi M, Takayama M, Shiraishi M, Yoshida M. A novel oral neutrophil elastase inhibitor (ONO-6818) inhibits human neutrophil elastase-induced emphysema in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:496-500.

Kwilas AR, Yednak MA, Zhang L, et al. Respiratory syncytial virus engineered to express the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects the bioelectric phenotype of human cystic fibrosis airway epithelium in vitro. *J Virol* 2010;84:7770–81.

Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004; 41:920–925.

Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology* 2004; 232: 187-9.

Létuvé S, Kozhich A, Arouche N, et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008;181:5167-73.

Lewindon PJ, Robb TA, Moore DJ, et al. Bowel dysfunction in cystic fibrosis: importance of breath testing. *J Paediatr Child Health* 1998;34:79–82.

Limberis MP, Vandenberghe LH, Zhang L, Pickles RJ, Wilson JM. Transduction efficiencies of novel AAV vectors in mouse airway epithelium in vivo and human ciliated airway epithelium in vitro. *Mol Ther* 2009;17:294–301.

Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151–1158.

Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.

Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 10-4.

Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000; 16: 464-71.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airway disease. *Cell* 1998; 95: 1005-1015.

Mott LS, Park J, Murray CP, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012;67:509-16.

Neely MN, Reed MD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic basis of optimal antibiotic therapy. In: SS, Pickering LK, Prober CG; eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2008; 1404-15.

Neglia JP, FitzSimmons SC, Maisonneuve P, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:494–499

Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, et al. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006;165:540–5.

Pillariseti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:75-81.

Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* 2003;115: 837-50.

Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 47-56.

Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681.

Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9.

Romeo G, Devoto M, Galiotta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Hum Genet* 1989; 84: 1-5.

Romeo G, Devoto M, Galiotta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Hum Genet* 1989; 84: 1-5.

Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1059.

Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992

Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-6.

Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1985; 106: 223-7.

Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.

Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:746-50.

Shwachman H, Lebenthal E, Khaw KT. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55: 86-95.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1:51–75

Speeckaert MM, Wehlou C, Vandewalle S, et al. Vitamin D binding protein, a new nutritional marker in cystic fibrosis patients. Clin Chem Lab Med 2008;46(3): 365–70

Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28: S1-S13.

Starkman H, Das S. Cystic fibrosis presenting as new onset diabetes mellitus in adolescent twins. Pediatr Diabetes 2004;5(2):99-101.

Stick SM, Brennan S, Murray C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr 2009; 155:623-8.

Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis. Ann Nestle 2006; 64: 131-40.

Stuhrmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. Andrologia 2000; 32:71–83.

Snyder AH, McPherson ME, Hunt JF, et al. Acute effects of aerosolized S-nitrosoglutathione in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(7):922–6.

Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, et al. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. Chest 2006;130:539–44. [19] Wolfenden LL, Judd SE

Stephenson A, Chilvers M, Durie P, et al. Canadian CF Patient Data Registry 2010 Report;182-3

Sueblinvong V, Whittaker L. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. Clin Chest Med 2007; 28:433–443.

Suri R. Thorax. 2002 Oct; 57(10):841-846

Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. Cystic Fibrosis. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 185-98.

Tinley CG, Withers NJ, Sheldon CD, et al. Zinc therapy for night blindness in

cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:333–5.

Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(12):4628–33.

Tzetis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet* 2007; 71: 451-7.

Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, et al. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a followup study. *CPGN* 2004; 38:401- 406.

Umut S, Saryal S, editors. *Türk Toraks Derneği Kistik fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi*; 2011

Voynow J, Scanlin T. Cystic fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI; eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. China: Mc Graw Hill Medical, 2008; 118-23.

Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:500.

Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, et al. Effect of bronchoalveolar lavage directed therapy on *Pseudomonas aeruginosa* infection and structural lung injury in children with cystic fibrosis: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:163-71.

Walkowiak J. Faecal elastase-1: clinical value in the assessment of exocrine pancreatic function in children. *Eur J Pediatr* 2000;159:869–870.

Wang XF, Zhou CX, Shi QX, et al. Involvement of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. *Nat Cell Biol* 2003; 5:902– 906.

Wells J, Rosenberg M, Hoffman G, et al. A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2012; 129:e339.

Wideman E. Pathways to adult diagnosis of CF: the impact of prediagnosis experience on post-diagnosis responses and needs. *Patient Educ Couns* 2004;52(1):69-77

Wielpütz MO1, Puderbach M, Kopp-Schneider A, et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 24 ;135-26

Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, et al. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999;103:52–57.

Wilson JM. Adeno-associated virus and lentivirus pseudotyped for lung-directed gene therapy. Proc Am Thorac Soc 2004;1:309–14.

Wine JJ. The genesis of cystic fibrosis lung disease. J Clin Invest 1999; 103:309

Wong PY. CFTR gene and male fertility. Mol Hum Reprod 1998; 4:107– 110.

Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, et al. Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. Am J Clin Nutr 2003;77:150–9.

Woodruff SA, Accurso F, Sokol RJ, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Annual Meeting, October 25-27, 2007, Salt Lake City, Utah. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:E1–E90.

Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway Pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest 2002; 109: 317-325.

Wyllie R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. Clin Pediatr 1999; 38: 735-8.

Xu WM, Shi QX, Chen WY, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is vital to sperm fertilizing capacity and male fertility. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104:9816–9821.

Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002; 111: 1081-6.

Zhang L, Button B, Gabriel SE, et al. CFTR delivery to 25% of surface epithelial cells restores normal rates of mucus transport to human cystic fibrosis airway epithelium. PLoS Biol 2009;7:e1000155.