



**KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIMIZIN
GERİYE DÖNÜK OLARAK
LABORATUVAR VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra TIRMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gönül ÇALTEPE

SAMSUN - 2014



**KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIMIZIN
GERİYE DÖNÜK OLARAK
LABORATUVAR VE KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Esra TIRMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Gönül ÇALTEPE

SAMSUN - 2014

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez hocam,

Doç. Dr. Gönül Çaltepe' ye,

Herbirinden ayrı ayrı çok şey öğrendiğim değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim aileme,

Asistanlık hayatımın ve tez çalışmalarımın zorlu günlerinde hep yanımda olan herşeyim, eşim

Dr. Barış Tırman'a,

Ve hayatımdaki en değerli varlık, bana mesleklerin en güzelini, anneliği yaşatan oğlum

Doruk'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım....

Dr. Esra Tırman

Sevgili Oğlum Doruk'a

ÖZET

TIRMAN E. Kistik fibrozisli hastalarımızın geriye dönük olarak laboratuvar ve klinik özelliklerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Samsun, 2014. Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda KF tanısı ile izlenen 46 KF'li hastanın klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanı yaşları, takip süreleri, anne baba eğitim düzeyleri, anne baba arasındaki akrabalık durumu, kardeş sayıları, KF'li kardeş sayıları durumu, takip edilme durumu, başvuru şikayetleri, başvuru fizik muayene bulguları, mekonyum ileusu, psödobartter, ödem, başvuruda beslenme, tanı sonrası beslenme, ter testleri, boğaz kültürleri, kolonizasyon durumu, abdominal usg bulguları, varsa toraks bilgisayarlı tomografi bulguları, tüberkülin deri testi pozitifliği, eko bulguları, mutasyon analizleri, başvuru laboratuvar bulguları, pankreatik yetmezlik durumu, dört yatışa ait laboratuvar değerleri, oral veya intravenöz antibiyotik kullanma ihtiyaçları, vitamin desteği, diğer ek ilaç desteği, geçirdiği cerrahi girişimler, diğer komplikasyonları, varsa eşlik eden ek hastalık bilgisi, beslenme desteğine, oksijen desteğine ihtiyaç durumu, non invaziv ventilatör ihtiyacının hiç olup olmadığı verileri toplanmıştır. Hastaların çoğu ilk 1 yaş içinde tanı almış, ortanca tanı yaşı 4,75 ay olarak hesaplanmıştır. Hastalar en sık kusma, ishal şikayetleri ile başvurmuş, en sık pozitif fizik muayene bulgusunun solunum sistemine ait olduğu görülmüştür. Hastaların çoğuna ilk 3 ayda tanı konulduğu için başvuru sırasında beslenmelerinde anne sütü ile beslenme ağırlıktadır. Hastalardan 16'sı (%34,7) akut-kronik malnütrisyonlu, 12'si (%26) akut malnütrisyonlu, 10'u (%26,7) bodur olarak bulunmuştur, kız ve erkekler arasında beslenme durumu olarak fark saptanmamıştır. İlk başvurularında alınan kültürlerinde çok üreyen mikroorganizmalar %38,7 hastayla *S.aureus*, %12,9 hasta ile *P.aeruginosa* olmuştur. Beslenme durumu ile *P.aeruginosa* üremesi arasında beslenme durumu açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür Hastaların 5'ine (%10,8) tüberkülin deri testi yapılmış, 3'üne (%60)izoniazid profilaksisi verilmiştir. Konsolidasyon alanları %62,5 oranı ile en çok görülen akciğer tomografi bulgusu

olmuştur. Hastaların yapılan abdominal ultrasonografilerinde sıklıkla karaciğer parankiminde ekojenite artışı saptanmıştır. Hastaların %91,3'ünün mutasyonuna bakılmış, F508del mutasyonu en sık rastlanan mutasyon olmuştur. En fazla gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar geliştiği görülmüştür. Hastaların yatış nedenlerine bakıldığında %55,5 akut pulmoner alevlenme, %41,2 'sinin elektrolit imbalansı nedeniyle yatırıldığı görülmüştür. Hastaların yatışlarının mevsimlere göre farklılık göstermediği görülmüştür.

KF'li hastaların erken tanı ve uygun tedavi ile yaşam süreleri ve kalitelerinin artacağı düşünülmektedir. KF konusunda ailelerin ve toplumun bilgilendirilmesi buna destek olacaktır. Umuyoruz ki en kısa zamanda Türkiye'de de yurtdışında olduğu gibi yenidoğan taramaları başlatılacaktır.

Anahtar kelime: Kistik fibrozis

SUMMARY

TIRMAN E. A. Clinical and laboratory findings patient with cystic fibrosis retrospectively. Thesis in Pediatrics, Samsun, 2014. In this our clinical study, 46 patient with cystic fibrosis were involved. Clinical and laboratory findings of these patients were examined retrospectively in Ondokuz Mayıs University Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Unit. The gender, age, diagnosed age, following time, parent's educations, consanguinity, number of brother or sister and their mutation analyses, symptoms and physical examination during the first admission, meconium obstruction, pseudobartter syndrome, edema, feeding at first admission and the other visits, sweat chloride test, throat cultures and colonizations, abdominal ultrasonography findings, if performed thoracal computed tomography and if performed echocardiography findings, tuberculin skin test results, mutation analyses, initial and other four hospitalization laboratory findings, pancreatic insufficiency, nutritional status reviewed. Complications due to CF, the number of oral and intravenous antibiotic usage, hospitalizations, treatment regimens, oxygen therapy and noninvasive mechanical ventilation requirement determined. CF was diagnosed most frequently at one year of age, and the median age at the time of the diagnosis was 4,75 months. The most common complaint is vomiting and diarrhea during the first admission and the most common positive physical examination finding is belong to respiratory systems. Most of the patients diagnosed during the first 3 months, so breastfeeding nutrition is common feeding at the first admission. 16 patients (34,7%) of acute-chronic malnourished, 12 (26%) of acute malnourished, 10 (26,7%) cases were found as stunted, as nutritional status. Among men and girls difference was not founded. *S. aureus* 38,7% and *P. aeruginosa* 12,9% were the most common microorganisms cultured from the throat culture at the time of the diagnosis. There was no differences between to have *P. Aeruginosa* infection and nutritional status. Five patients (10,8%) tuberculin skin test and 3 patients (60%) has been awarded the 'INA isoniazid prophylaxis. Evidence of 17,3% of patients of thoracic tomography is 12,5% of these were normal CT. The Consolidation areas, 62,5% of the signs, are the most common lung signs of a CT

scan. Increasing ecogenite liver parenchyma often found patients ekojenite found in abdominal ultrasonography signs. Mutation analyses were performed to 42 cases (%91,3) F508del mutation was detected most frequently. Gastrointestinal complications were the most common complications. When looking at the causes of hospitalization of patients, acute pulmonary exacerbations were the most common cause (55,5%), 41,2% of the causes were due to imbalance of the electrolyte. There was no differences between patients about hospitalization time according to seasons.

We think that, KF patients with early diagnosis and appropriate treatment will increase the quality of life and life-time. Informing families and community support to it about KF will be. We hope that as soon as the neonatal scans abroad in Turkey will be started.

Key Word: Cystic Fibrosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Genetik	4
2.4. Patogenez	7
2.4.1. Terbezlerinde Patogenez	9
2.4.2. Solunum yolu epitelinde patogenez	9
2.4.3. Pankreasta patogenez	11
2.4.4 Gastrointestinal sistem ve hepatobilyer sistem patogenezi	11
2.4.5 Diğer tutulumlar	12
2.5. Klinik Bulgular	12
2.5.1. KF’de akciğer bulguları	13
2.5.2. KF’de pankreas bulguları	15
2.5.3. KF’de hepatobilyer tutulum	16
2.5.4. KF’de intestinal tutulum	17

2.5.5. Pseudobartter sendromu ve renal tutulum	19
2.5.6. KF'de genitoüriner sistem tutulumu	20
2.6. Tanı	20
2.6.1. Ter Testi	24
2.6.2. Mutasyon Analizi	26
2.6.3. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümleri	27
2.6.4. Pankreatik Fonksiyonların Değerlendirilmesi	27
2.6.5. Yenidoğan Taraması	28
2.6.6. Prenatal Tanı	28
2.7. Mikrobiyoloji	29
2.8. KF'de Tedavi Yöntemleri	30
2.8.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi	31
2.8.2. Gastrointestinal ve Endokrinolojik hastalıkların tedavisi	35
2.8.3. Karaciğer Hastalığının tedavisi	37
2.8.4. Beslenme tedavisi	37
2.10. Prognoz	38
3. ARAÇ ve YÖNTEMLER	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR	85
7. KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR

ABPA	Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
ASD	Atrial septal defekt
ATP	Adenozin trifosfat
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BGA	Boya göre ağırlık
CAMP	Siklik adenozin monofosfat
Cl	Klor
DİOS	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
DNA	Deoksiribonükleik asit
EKG	Elektrokardiyogram
EnaC	Epitelyal sodyum kanalları
F aktin	Filamentöz aktin
GÖR	Gastroözefageal reflü
HCO ₃	Bikarbonat
IgE	İmmünglobulin E
IL	İnterlökin
IRT	İmmünreaktif tripsinojen
İVA %	İdeal vücut ağırlığının yüzdesi
KF	Kistik fibrozis
KFD	Kistik Fibrozis Derneği
KFİDM	Kistik Fibrozisle İlişkili Diabetes Mellitus
KFİKH	Kistik Fibrozisle İlişkili Karaciğer Hastalığı
KFTR	Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
MAC	Mycobacterium avium kompleks
MRSA	Metisilin dirençli S. aureus

MSD1-2	“Membrane-spanning domain” 1-2
Na	Sodyum
NBD1-2	“Nucleotide-binding domain” 1-2
NIMV	Non-invaziv mekanik ventilasyon
NTM	Non-tüberküloz mikobakteri
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
PH	Pulmoner hipertansiyon
PMNL	Polimorfonükleer lökosit
SFT	Solunum fonksiyon testi
TIS	Tobramisin inhalasyon solüsyonu
TNF	Tümör nekrozis faktör
TY	Triküspit yetmezlik
UDKA	Ursodeoksikolik asit
USG	Ultrasonografi
ÜSY	Üst solunum yolu
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

- Şekil 2. 3** KFTR gen mutasyon sınıfları
- Şekil 2. 4** Multifonksiyonel bir protein olan KFTR.
- Şekil 2. 5** KF’li hastaların ortanca yaşam sürelerinin zamanla arttığını gösteren grafik
- Şekil 2. 6. 1. a** Macroduct yöntemi
- Şekil 2. 6. 1. b** Gibson Cooke yöntemi
- Şekil 4. 1** Hastaların cinsiyete göre dağılımı
- Şekil 4. 2** Tanı yaşı-cinsiyet dağılımı
- Şekil 4. 3** Solunum sistemi fizik muayene bulguları
- Şekil 4. 4** Hastaların beslenme durumu
- Şekil 4. 5** Kültür sonuçları
- Şekil 4. 6** Kültürde üreyen mikroorganizma sayısı
- Şekil 4. 7** Hastaların ekokardiyografi bulguları
- Şekil 4. 8** Son kontroldeki beslenme durumu
- Şekil 4. 9** Kolonizasyonun yaşlara göre dağılımı
- Şekil 4. 10** Hastaneye yatış nedenleri
- Şekil 4. 11** Yatış zamanlarının mevsimlere göre dağılımı
- Şekil 4. 12** Antibiyotik kullanımı
- Şekil 4. 13** P.aureginosa üremesi-beslenme ilişkisi
- Şekil 4. 14** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-tanı yaşı ilişkisi
- Şekil 4. 15** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-ilk başvuru sırasındaki malnütrisyon ilişkisi

- Şekil 4. 16** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-son başvuru sırasındaki malnütrisyon ilişkisi
- Şekil 4. 17** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-*Paureginosa* üreme ilişkisi
- Şekil 4. 18** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-KCFT yüksekliği ilişkisi
- Şekil 4. 19** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-hiponatremi ilişkisi
- Şekil 4. 20** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama&ödem-malnütrisyon-anemi tablosu
- Şekil 4. 21** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-pseudobartter tablosu olması
- Şekil 4. 22** F508del mutasyonu taşıma/taşıımama-mekonyum ileusu ilişkisi

TABLÖLAR

Tablo 2. 1	KF'nin değişik popülasyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranları
Tablo 2. 4	Ter testini yanlış pozitif veya yanlış negatif yapan nedenler
Tablo 2. 5. 1	KF'li hastalarda saptanan patojenlerin yaşa göre değişen sıklıkları
Tablo 2. 6	KF tanı kriterleri (American Cystic Fibrosis Foundation,2008)
Tablo 3. 1	Waterlow sınıflaması
Tablo 4. 1	Hastaların başvuru nedenleri
Tablo 4. 2	İlk başvurudaki fizik muayene bulguları
Tablo 4. 3	Vakaların tanı sırasındaki laboratuvar değerleri
Tablo 4. 4	Hastaların F508del mutasyonu açısından dağılımı
Tablo 4. 5	KF'li hastaların allel frekans dağılımı
Tablo 4. 6	Abdominal usg bulguları
Tablo 4. 7	Akciğer tomografi bulguları
Tablo 4. 8	Exitus olan hastaların verileri
Tablo 4. 9	Tam kan sayımı parametrelerinin ortalaması
Tablo 4. 10	Biyokimya parametrelerinin ortalaması
Tablo 4. 11	En sık GİS komplikasyonları
Tablo 4. 12	Yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı
Tablo 4. 13	Diğer tedaviler

1.GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösteren, daha çok beyaz ırkta görülen, insidansı popülasyonlar arasında farklılık gösteren yaygın ve kalıtsal hastalıklardan birisidir. Önceleri ocukluk ağı hastalığı olarak kabul edilen KF, artık güvenilir tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni gen mutasyonlarının tespiti ve ilerlemiş tedavi yöntemleri ile ileri yaşları da ilgilendiren hastalık haline gelmiştir.

KF birden fazla sistemi tutması nedeniyle farklı klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. Yurtdışındaki yenidoğan tarama programının ülkemizde de başlatılması açısından çalışmalar sürmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi ile yaşam süreleri ve kalitelerinin artacağı düşünülmektedir. KF konusunda ailelerin ve toplumun bilgilendirilmesi buna destek olacaktır.

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda KF tanısı ile izlenen 46 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Kistik fibrozis hastalığı, temel olarak hücre içi ve hücre dışı ortamlar arasında klor kanalı fonksiyonu gösteren Kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteininin fonksiyonunun bozulmasına yol açan genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkar. KFTR proteini akciğerler, ter bezleri, pankreas, bağırsak ve karaciğerin epitelyal hücrelerinde bulunur. KFTR’deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, epitel hücre membranında Cl transportunun bozulmasına yol açar. KFTR proteinindeki defekt sekresyonların dehidratasyonuna ve bu proteinin bulunduğu organlardaki mukus salgılarının hipervisközitesine neden olur.

Hastalığın başlıca klinik özellikleri; kronik obstrüktif ve süpüratif akciğer hastalığı, egzokrin ve endokrin pankreas yetmezliği, karaciğerde yağlanmadan siroza kadar değişebilen karaciğer hastalığı, intestinal sistemde obstrüksiyona bağlı mekonyum ileusu, rektal prolapsus, terde yüksek sodyum ve klor kaybına bağlı gelişen hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, metabolik alkaloz, normal kan basıncı, ve buna eşlik eden yüksek renin, aldosteron seviyeleri ile tanımlanan psödo-Bartter sendromu (2) ile erkeklerde görülen infertilite olarak özetlenebilir. KF, çocuklarda erken dönemde ekzokrin pankreas yetmezliğinin ve ciddi kronik akciğer hastalığının en önemli nedenidir.

Hastalığın görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekte olup, Kuzey Avrupa ırklarının bireyleri arasında çok yüksektir. Özellikle Güney Avrupa’da, Ashkenezî Yahudilerinde ve Amerika’daki Afrikalı ve Asyalı gruplar arasında önemli sayılara ulaşmaktadır (1). Amerika’da 30.000, dünyada 60.000’e yakın KF’li hasta, 7.000.000 asemptomatik heterozigot taşıyıcının bulunduğu tahmin edilmektedir (2, 3). KF ‘nin farklı ırklardaki görülme ve taşıyıcılık oranı Tablo 2. 1’de verilmiştir (4).

Tablo 2.1. KF'nin değişik populusyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranları

	Sıklık	Taşıyıcılık Oranı
Beyazlar	1/3000	1/29
Hispanikler	1/10.900	1/46
Amerikadaki Afrikahlar	1/15.000	1/60
Amerikadaki Asyalılar	1/30.000	1/90

2.2.Tarihçe

KF ile ilgili 1930'lu yıllara kadar belgelenmiş yazılı kaynak olmasa da temeli 1600'lü yıllara dayanan Kuzey Avrupa folkloründeki bir İsviçre-Alman halk şarkısında, alınlarından öpüldüklerinde tuz tadı alınan bebeklerin ne acıdır ki büyülenip yakında öleceklerini ifade eden“Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. They are bewitched and soon will die. “ sözlerinde yer almaktadır. Birkaç kaynak 19. yüzyıl ve 20. yüzyılın başında steatore, mekonyum ileusu ve pankreatik lezyon beraberliğini ortaya koymuştur. Bunlardan kan gruplarını da tanımlayan Landsteiner 1905 yılında mekonyum ileus ve pankreas fonksiyon bozukluğu birlikteliğini bir hastalık olarak tanımlamıştır. “Kistik Fibrozis” terminolojisi 1930'larda kullanılmaya başlanmıştır (5).

Yirminci yüzyılın başlarına kadar KF'de steatore, mekonyum ileusu ve pankreatik patolojilerden bahsedilirken ilk kez Fanconi bronkopulmoner komplikasyonlara yervermiş, 1928 yılında erken dönemde bronşit olan bir çölyak vakası yayınlamış ve 1936 yılında Fanconi arkadaşları ile birlikte hastalığa “Bronşektazinin eşlik ettiği kistik fibromatozis” adını vermiştir (6).

New York Çocuk Hastanesi'nde patolog olan Dr. Dorothy Anderson, 1938 yılında bu sendromu, sık olarak beslenmelerine rağmen gelişemeyen, şişkin karınlı ve fazla miktarda soluk renkli, kötü kokulu dışkı ile olan ishal atakları izlenen

çocuklarda fark etmiş histopatolojik tanımlamayı yapmış ve hastalığı pankreastaki fibrozis ve genişlemiş kanallar nedeniyle “Pankreasın fibrokistik hastalığı” olarak tanımlamıştır (7).

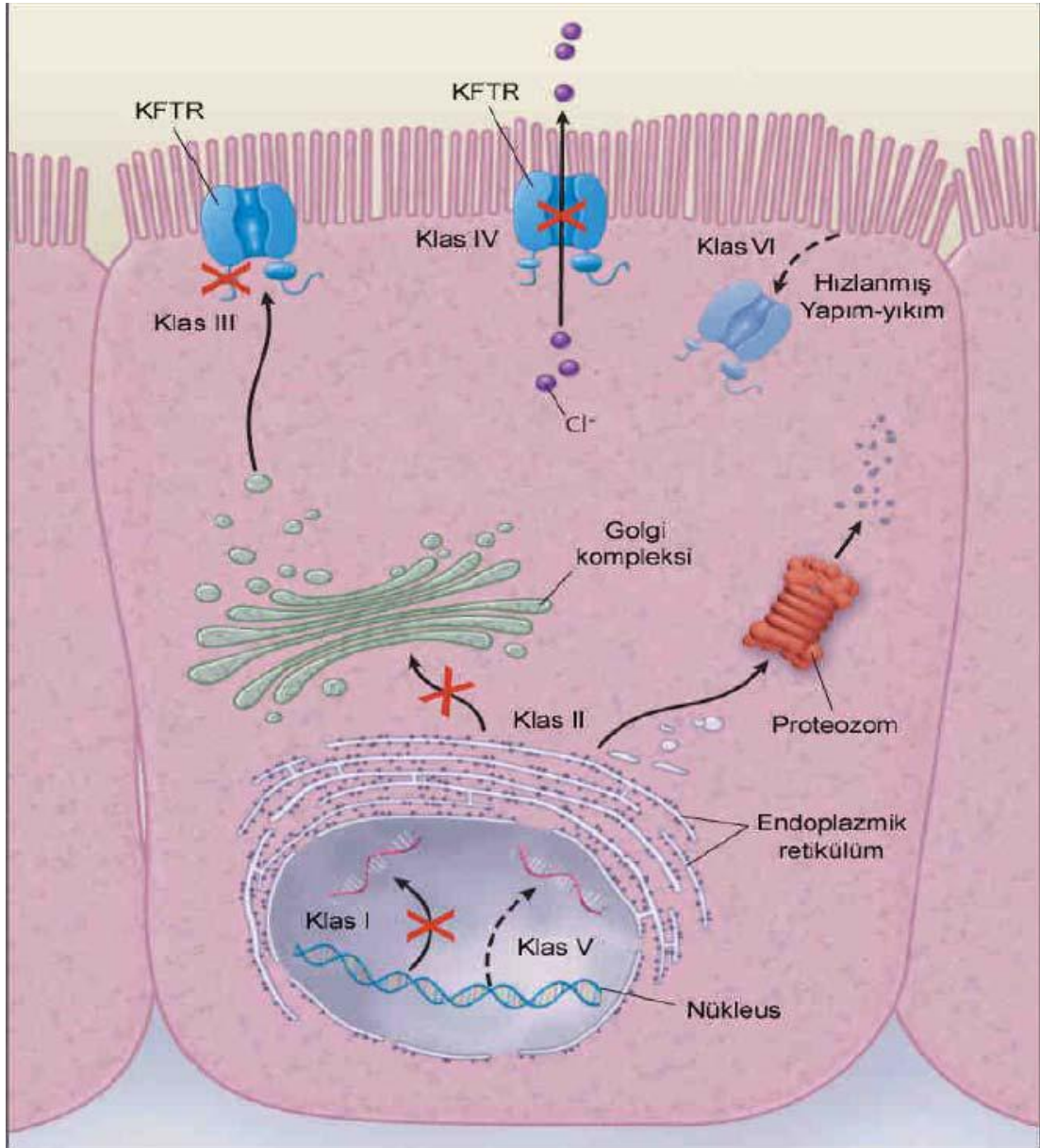
Farber 1945 yılında sindirim ve solunum sistemlerinin müköz salgısının visköz olduğunu bildirmiş ve hastalığı “Mukovisidozis” olarak tanımlamıştır. Darling, DiSant’Agnese, Perera ve ark. 1953 yılında hastaların terinde tuz miktarının artmış olduğunu ve temel patolojinin ekzokrin salgı bezlerinde olduğunu bildirmişlerdir. Gibson ve Cooke 1959 yılında, Schwachman ve Mahmoodian 1967 yılında pilokarpin iyontofrez yöntemi ile terde elektrolit ölçümü ve KF’li hastalardaki klor değerlerini bildirmişlerdir. Daha sonraki yıllarda hastalığın fizyopatolojisi ve genetik özellikleri ile ilgili çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. 1989 yılında da Tsui, Riordan, Collins ve arkadaşları KF’de mutasyona uğrayan geni tespit ederek gen ürününü “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator” (KFTR) olarak adlandırmışlardır (5). 1990 ve sonrasında KFTR geninin özellikleri, farklı mutasyonlar ve hastalığın patogenezi ile ilgili bilgiler hızla artmaya devam etmiştir.

2.3.Genetik

Kistik Fibrozis geni 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanmıştır (8). Salgıladığı protein 1480 aminoasitten oluşur ve KFTR proteini olarak bilinir (9). Günümüze kadar bu gende 1800’den fazla mutasyon tanımlanmıştır (13). En sık mutasyon 508. aminoasitteki fenilalaninde delesyon sonucu oluşan $\Delta F508$ mutasyonudur (9). Bu mutasyona %66 oranında rastlanmaktadır (9, 10, 11,12).

Kuzey Amerika ve Avrupa’da KF’li hastaların %90’ından fazlasının genetik mutasyonu belirlenmiş olup %87’sinden fazlasında en az bir $\Delta F508$ mutasyonu görülmektedir. Böylelikle meydana gelen fenilalanin delesyonu sonucu 508 pozisyonunda izolösün kodlanır. İspanya, Bulgaristan, Yunanistan ve Türkiye gibi ülkelerde $\Delta F508$ mutasyonuna daha az sıklıkta rastlanır. $\Delta F508$ mutasyonunun görülme sıklığı Danimarka’nın Faroe Adaları’nda % 100’e varırken, ülkemizdeki en yüksek görülme sıklığı %28,4’tür (16).

Mutasyon tipine göre aşamaların herhangi bir basamağında KFTR'nin yapımı etkilenmektedir. Bazen hiç sentezlenemediği gibi, bazen de kısmen fonksiyon gören bir protein yapılabilmektedir (15). Özellikle solunum yolu, pankreas kanalı, safra kanalı, vas deferens ve bağırsak epitellerindeki KFTR geninin mutasyona uğramış olması hastalığın kliniğini belirler. KFTR gen mutasyonları, meydana gelen defektin sentezlenen protein üzerindeki yapısal ve fonksiyonel etkilerine göre 6 grupta incelenir (Şekil2.3) .



Şekil 2. 3 KFTR gen mutasyon sınıfları.

1-Sınıf I mutasyonlar (Protein sentezinde bozukluk): Bu mutasyonlar sonucunda KFTR geni yapısal olarak ağır derecede bozulmakta, prematür stop kodon varlığından ötürü protein sentezi erken sonlanmaktadır (14). Hastalar ağır fenotip özellikler sergilerler. Askenazi Yahudileri'nde en sık görülen mutasyon olan W1282X ile Türkiye'de üçüncü sıklık sırasında görülen ve bir çerçeve kayması (frameshift) mutasyonu olan G542X mutasyonu bu sınıfa girer.

2- Sınıf II mutasyonlar (Protein olgunlaştırılmasında bozukluk): Bu gruptaki mutasyonlar sonucunda protein sentezi bozulmaz ancak sentez sonrasında endoplazmik retikulumdaki olgunlaşma süreci etkilenir. En sık rastlanan Δ F508 mutasyonu ve N1303K bu grupta yer almaktadır.

3-Sınıf III mutasyonlar (KFTR düzenlenmesinde bozukluk): Bu mutasyonlar klor iyon kanalının regülasyonunda bozukluğa sebep olur. KFTR sentezlenir, işlenir ve apikal membrandaki yerini alır; ancak bu mutasyonlar KFTR'nin, adenozin tri-fosfat (ATP) ve/veya fosforilasyona bağımlı olan düzenlenmesinde hataların ortaya çıkmasına neden olur (örneğin 1349D mutasyonu). Bazı mutasyonlar klor kanal fonksiyonunu belirgin azaltırken (G551D), diğer mutasyonlarda (G551S) kanal fonksiyonu kısmen korunmaktadır.

4-Sınıf IV mutasyonlar (KFTR kanal geçirgenliğinde bozukluk): Bu mutasyonlarda protein sentezi, işlenmesi, proteinin hücre zarında yerleşimi ve fosforilasyonu sorunsuzdur; ancak proteinin iyon iletimi bozulmuş ve klor iyonları taşınması olumsuz etkilenmiştir. Klor kanalının fonksiyonları ve pankreatik ekzokrin fonksiyonlar kısmen korunur. Bu mutasyonlar genellikle kanalın şeklini veren amino-asitleri etkilemektedir. Bu sınıfta yer alan en sık mutasyon olan R117H ve R334W gibi mutasyonlar genellikle hafif seyirli klinik tablolara neden olurlar.

5-Sınıf V mutasyonlar (Aktif KFTR miktarında azalma): Bu gruptaki mutasyonlar ise değişik mutasyonların kombinasyonuna bağlı olarak hem normal hem de anormal transkriptlerin oluşmasına neden olur. Normal ürünlerin oranı hastadan hastaya ve aynı hastanın farklı dokuları arasında farklılık gösterir. A445E mutasyonu bu grupta yer almakta olup hastalık hafif formdadır. KFTR geninde yer alan mutasyonlar sadece KF hastalığına neden olmayıp; aynı zamanda sperm

kanalının iki taraflı konjenital noksanlığı, obstrüktif azospermi, yaygın bronşektazi, alerjik bronkopulmoner aspergilloz, hipertripsinemi ve kronik pankreatit gibi KF'in kısmi fenotipik özelliklerini gösteren hastalıklara da yol açabilmektedir.

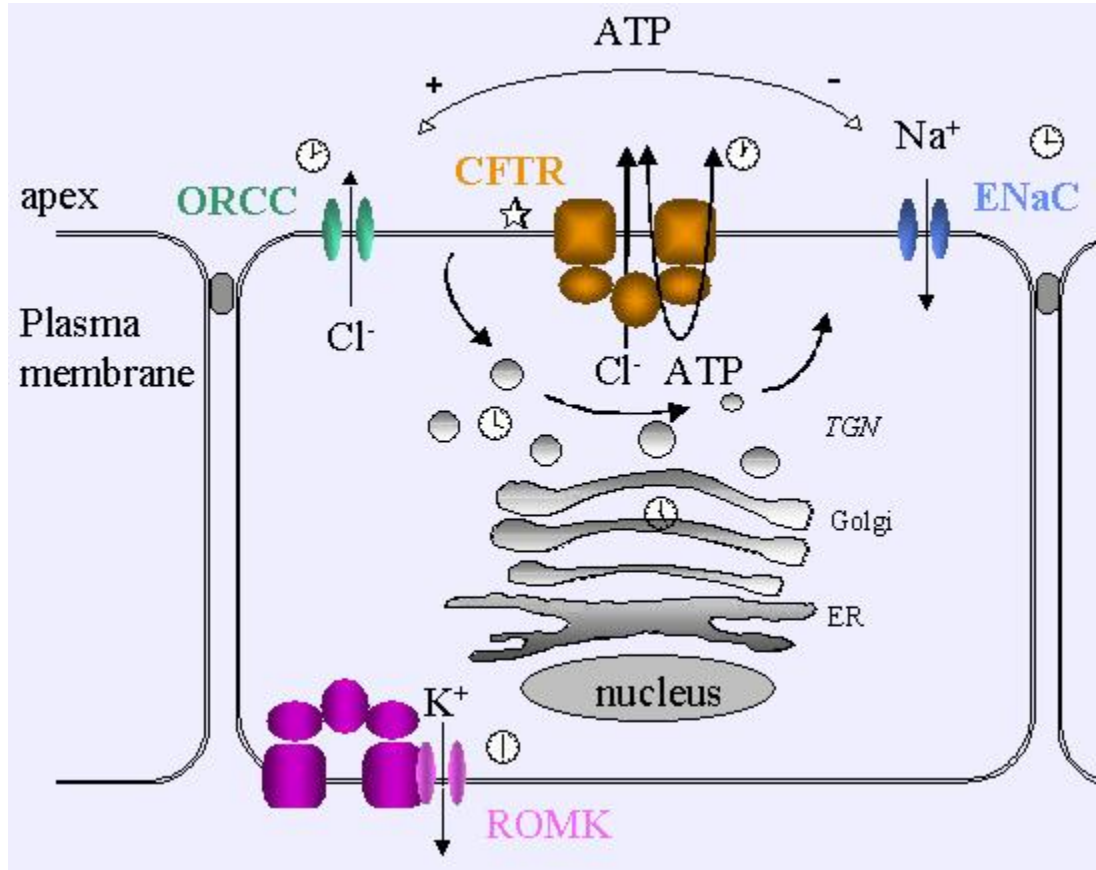
6- Sınıf VI mutasyonlar (KFTR'nin hücre yüzeyindeki stabilitesinde bozukluk):Bu mutasyonlar KFTR'nin düzenleyici özelliklerini etkileyen nükleotit değişikliklerini içine alır. Genin C terminalindeki 70- 98 aminoasit rezidüsünün kaybolması sonucunda gelişir. Bu değişiklik proteinin iyon kanalı fonksiyonunu etkilemez ancak proteinin stabilitesini olumsuz yönde etkiler. Protein daha hızlı yıkılır. Q1412X ve 279insA mutasyonları bu grupta yer almaktadır.

Özetle, Grup I mutasyonlarında KFTR sentez edilemez. Grup II mutasyonlarda KFTR'nin yetersiz yapımı; grup III mutasyonlarda ise KFTR'nin ayarlanamadığı bildirilmektedir. Grup IV mutasyonlarda anormal iletkenlik, grup V'te kısmi defektif oluşum ve grup VI'da ise hızlanmış düşüş olduğu saptanmıştır. Grup I, II, III, mutasyonlar en sık görülen mutasyonlar olup pankreatik yetersizlikle birlikte. Buna karşılık grup IV V, VI mutasyonları daha az görülmekte olup pankreas yetersizliği görülmez. (14, 15, 18, 20)

2.4. Patogenez

KFTR proteini hücre membranında klor (Cl-) iletiminden sorumlu olan ve fonksiyonları cAMP-bağımlı protein kinaz A (PKA) tarafından kontrol edilen bir proteindir. Ter bezleri, akciğerler, pankreas kanalları, bağırsaklar, safra kanalları ve vas deferens epitellerinde yer alır. bu KFTR proteini sitozolde yer alan 2 adet ATP nükleotid-bağlayan bölge (nucleotide- binding domain, NBD) ve her biri 6 alfa heliksi içeren 2 adet membran çevresinde dolanan bölgeden (membrane spanning domain, MSD) oluşur. İki nükleotid bağlayan bölge arasında kanalın aktivasyonu sırasında fosforilasyona uğrayan düzenleyici bölge (regulatory domain) bulunur. Proteinin karboksi-C terminali treonin, arjinin ve lizinden oluşur (TRL). Sitoplazma içine uzanan uç, hücre ve çeşitli proteinlerle ilişki halindedir. Klor kanalının aktivasyonu düzenleyici bölgenin başta PKA olmak üzere protein kinazlar tarafından fosforilasyonu ve NBD'nin ATP'yi hidrolize etmesi ile olur. KFTR ayrıca epitelyal

sodyum kanalı (ENaC), renal epitelyum hücrelerinde apikal potasyum kanalları (renal outermedullary potassium channels, ROMK), kalsiyumla aktive olan dışarıya doğru uzanan klor kanalları (outwardly rectifying chloride channel, ORCC), aquaporin su kanalları, Cl/Bikarbonat (HCO_3^-) değiştiricileri gibi iyon kanalları, transport proteinleri üzerinde düzenleyici etkileri olan bir iletim düzenleyicisi olarak görev yapar (21,22)(şekil 2.4).



şekil 2. 4 Multifonksiyonel bir protein olan KFTR.

ENaC; epitelyal sodyum kanalı, ORCC; dışarıya doğru uzanan klor kanalları, ROMK; renal epitelyum hücrelerinde apikal potasyum kanalları

Hastalığın oluş mekanizması ile ilgili birden fazla hipotez vardır. Bunlardan en eski ve yaygın olanı “düşük hacim hipotezi”dir (23). Bu hipoteze göre KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyum (Na) emilimi artar, Cl absorpsiyonu bozular. Mukus salgılayan bezlerde sekresyonların viskozitelerinin artması sonucu

perisiliyer sıvıda su hacmi azalır, obstrüksiyon ve buna bağlı olarak bez fonksiyonlarında kayıplar görölür (24). Bir diğer hipotez de “Tuz fazlalığı hipotezi”dir. Bu hipoteze göre solunum yolları sekresyonlarında artmış tuza bağlı olarak “beta defensin, lizozim, laktoferrin” gibi antibakteriyel proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur ve bunun sonucunda mikroorganizmalar solunum yollarına daha kolay yerleşirler (25).

2.4.1. Ter bezlerinde patogenez

Normalde ter izotonik bir solüsyon olarak yapılır. Sodyum ve klor, lümeden geçerken apikal sodyum kanalları ve KFTR protein yoluyla kanal lümeninden aktif olarak geri emilir. Bu kanallar suya geçirgen olmadığı için sonuç olarak hipotonik bir ter oluşur. KF’li hastalarda ise KFTR proteininde hasar olmasından dolayı klor geri emilimi gerçekleşmez. Bunun sonucunda vücut yüzeyine ulaşan terde tuz oranı yüksektir; bu özellik KF tanısında ter testi olarak kullanılır. KF’de ter bezi kanallarında transeptilyel potansiyel farkı, olması gerekenin 2- 3 katı kadardır. Bu fark, sodyum geri emilimi diğer mekanizmalar yoluyla devam ederken klorun emilemeyerek lümente kalması sonucu oluşur (23).

2.4.2. Solunum yolu epitelinde patogenez

Solunum yolu enfeksiyonları KF’de morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Normal solunum yolu epitelinde klorür iyonu lümene salgılanırken, sodyum iyonu yavaş olarak emilmektedir. Ancak KF’li hastalarda meydana gelen mutasyonlar sonucunda KFTR’den klorür iyonlarının lümene sekresyonu bozulmuştur. Akciğerlerde klor iyonu için KFTR bağımlı olmayan geri emilim yolları da mevcuttur; ancak klor geçirgenliği toplamda sodyumdan az olduğu için artmış sodyum emilimi sonucu sodyum ve suyun submukozaya çekilmesiyle solunum yolu salgıları dehidrate hale gelir. Böylelikle sekresyonlar koyulaşır ve mukus tıkaçları oluşur. Tıkaç oluşumu ve mukosiliyer mekanizmaların işlev görememesi nedeniyle alt solunum yollarında tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar oluşur. Bakterilerin ve PMNL’lerin parçalanması sonucu oluşan DNA’lar koyu olan

sekresyonları daha da koyulaştırır (29). Akciğerlerdeki yapışkan salgılar distal solunum yollarının ve submukozal bezlerin tıkanmasına neden olur. Submukozal bezlerin kanallarının mukusla tıkanması ve solunum yollarının kalın, visköz, nötrofillerden zengin mukopürülan salgılarla kaplanması KF'nin tipik patolojik bulgusudur. En erken pulmoner değişiklikler submukozal bez obstrüksiyonu ve hiperplazisi ile küçük hava yolları obstrüksiyonudur. Enflamasyon süreci, bronşiyolit ve endobronşiyal hastalığın sentripedal ilerlemesi sonucu kronik bronşit, bronşektazi ve peribronşiyal enflamasyonla sonuçlanır. Hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar sitokinlerden IL 1, 6, 8, TNF alfa artarken antiinflamatuvar sitokinlerden IL 10, lipoksin, doksaheksaenoik asit düzeyleri azalır (26, 27, 28). KF'li hastaların kanında inflamatuvar belirteçlerin (IL-1B, IL-8, ECP, nötrofil elastaz) konsantrasyonlarında anlamlı yükseklikler olması, bakteriyel ve inflamatuvar hücrelerden elastaz ve oksidanlar (serbest oksijen radikalleri) gibi inflamatuvar, proteolitik ve toksik ajanların serbestleşmesi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı olarak Pseudomonas'ın mukoid koloniler hale dönüştüğü düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda KFTR'nin kendisinin de Pseudomonas'ın bağlanması için reseptör rolü oynadığı gösterilmiştir. KF'li hastalarda surfaktan bileşimi ve fonksiyonları da önemli ölçüde değişebilir. Bu bulgular enfeksiyon geçirmemiş hastaların akciğerlerinde de görülebilmektedir. Parankimal değişiklikler ise interstisyel fibrozis odakları, alveollerde sayıca azalma, septalarda incelleme ve dilatasyondur. Alveollerde meydana gelen bu histopatolojik değişiklikler "alveoler simplifikasyon" olarak adlandırılır. İleri aşamada bronşlar genişleyerek hastalığın klasik akciğer bulgusu olan ve özellikle üst lobları tutan yaygın bronşektazilere sebep olur. Bronşektazinin en önemli nedeni bir proteaz olan elastazdır. Normal şartlarda bakteri öldürülmesinde rolü olmasına karşın ortamda fazla olduğu zaman antiproteazlar tarafından nötralize edilemez ve yapısal proteinlerin bozulmasına böylece bronşektaziye neden olur (29).

Üç major bakteriyel organizma KF'li hastanın hava yolunu enfekte eder ya da kronik olarak kolonize olur: Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa (özellikle mukoid formları). Hastalık ilerledikçe ve yaygın antibiyotik kullanımına bağlı olarak özellikle P. aeruginosa etken olmaya başlar ve KF hastaları P. Aeruginosa enfeksiyonundan ciddi olarak etkilenir. Diğer bakteriler

(Escherichia coli'nin mukoid formu, Legionella vs.) ve diğerk mikroorganizmalar, virusler, mikoplazma ve funguslar KF'li hastaların balgamında mevcut olabilir.

2.4.3.Pankreasta patogene z

Pankreatik yetmezlik hastaların %80-90'ında mevcuttur. Yaklaşık %15'inde pankreas fonksiyonları yeterlidir. Özellikle sınıf 1 ve 2 mutasyonu olan hastalarda hayatın ilk aylarında pankreatik yetmezlik bulguları gelişmektedir (30).

Pankreasta KFTR proteini özellikle sentrilobüler ve duktal epitelyum membran hücrelerinde bulunur. Buradan yüksek konsantrasyonda sodyum bikarbonat sekrete edilmektedir. Normalde lümene salgılanan klor bikarbonatla değişmektedir. KF'de mutasyona uğramış olan KFTR proteini bu değişimi engellemekte sekresyonlar koyulaşmakta ve duktal obstrüksiyona neden olmaktadır.

KF'li kişilerin %85'inde, pankreatik fonksiyon yetersizliği sonucu steatoreye sebep olan yağ ve protein malabsorbsiyonu oluşur. Pankreatik yetersizliğin sebebi duktus blokajına bağlı azalmış sindirim enzimi sekresyonudur. Ayrıca obstrüksiyona sekonder pankreasın taşıdığı proteolitik enzimler ile de pankreasta fibrozis, atrofi ve yağlanma oluşur. Bu durum yağda çözünen vitaminlerin yetersizlikleri, kalori açığı, büyüme ve gelişme geriliği, rektal prolapsus gibi belirtilere yol acar. Sağlam ya da kısmi egzokrin fonksiyonu olan hastalarda tekrarlayıcı akut pankreatit olabilir. Egzokrin fonksiyon bozulmasına bağlı, insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeniyle oluşan DM %2-5 oranında gelişir. DM gelişme insidansı yaş ile artar. Şiddeti orta derecededir, kolay kontrol edilebilir (31). Ayrıca KF tanısı olmayan idiyo patik kronik pankreatit hastalarında KFTR geninde anlamlı derecede yaygın mutasyon görülmüş olup, mutasyone genin erkek infertilitesi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu fenotipin KF ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür .

2.4.4 Gastrointestinal ve hepatobilyer sistemde patogene z

Bozulmuş klor ve su sekresyonu bağırsaklarda da intraluminal obstrüksiyona yol açabilir. Klasik KF hastalığı olan yenidoğanların %20-25'inde terminal ileumun obstrüksiyonu sonucu mekonyum ileusu, ileriki yıllarda ise %18 sıklığında distal intestinal obstrüksiyon sendromu oluşur.

KF'te hepatobilier hastalık, öncelikle safra kanalı epitelyal hücrelerinin etkilenmesi ile oluşur. KFTR proteini intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları epitelyal hücrelerinin apikal membranlarında yer alır. KFTR mutasyonu Cl sekresyonunu bozarak, oluşan safra su ve elektrolitlerden fakir ve kıvamlı olmasına neden olur. Akışkanlığı azalmış olan salgılar safra kanallarında birikerek tıkanmalara yol açar. KF'li hastaların yaklaşık üçte birinde karaciğer tutulumu görülmektedir ve bunun da tipik lezyonu periduktal inflamasyon, biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur. Morfolojik bulgular hepatik steatozdan primer sklerozan kolanjite kadar çeşitli durumlarda karşımıza çıkabilmektedir. Mesela, safra yolları lezyonları, kolestaz, biliyer siroz gibi (32). Fokal lezyonlar yavaş yavaş birleşerek yıllar içinde multilobüler siroz gelişimine yol açar.

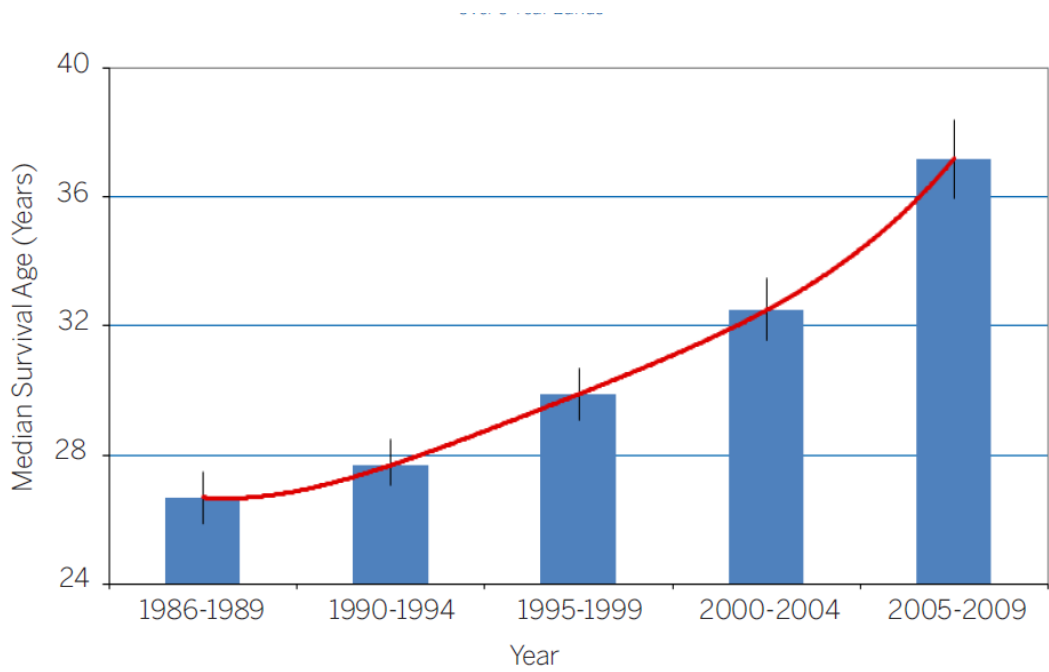
2.4.5.Diğer Tutulumlar

KF hastalarında sıklıkla nazal polipler oluşur. Polipler çok erken yaşlardan itibaren izlenebilmektedir. Direkt grafide bazı hastalarda paranazal sinüsler tamamen opasifiye görünebilir. Bu bulgu KF tanısı düşündürmelidir ve ter testi endikasyonudur. KF'teki malabsorbsiyona bağlı D vitamini eksikliğinin yol açtığı kemik hastalığı erişkin hastalar için giderek önem kazanmaktadır. Kemikteki hastalık kemik mineral yoğunluğunda normal popülasyona göre belirgin düşüklük ile karakterizedir. Bu komplikasyon için hastaların tedavisine eklenmesi yaygın kabul görmüş olan ergokalsiferolun, yüksek dozla dahi hastaların çoğunluğunda D vitamini eksikliğini gideremediği gösterilmiştir. Çomaklaşma bulgusu ise hemen tüm hastalarda görülür.

2.5. Klinik bulgular

KF, hastanın yaşına, genetik mutasyonun tipine, organların tutulumuna ve komplikasyonlarına göre farklı klinik bulgular gösterir. KFTR proteini ter

kanallarını, hava yollarını, pankreatik kanalı, bağırsakları, safra kanallarını ve vas deferensini içeren birçok epitelyal dokuda sentezlenmektedir. KF tüm bu organları etkileyen multisistemik bir hastalık olmakla beraber; hastaların tümünde her organ aynı derecede tutulmaz. En sık etkilenen organlar akciğerlerdir. Kistik Fibrozis Kurumu'nun Amerika'daki KF hastalarını kapsayan 2009 yılı verilerine göre KF'de ortalama tanı yaşı 5 ay iken, aynı verilere göre 2009 yılınca ortalama yaşam süresi 36 yaş dolaylarına yaklaşmıştır.



Şekil 2. 5 KF'li hastaların ortalama yaşam sürelerinin zamanla arttığını gösteren grafik

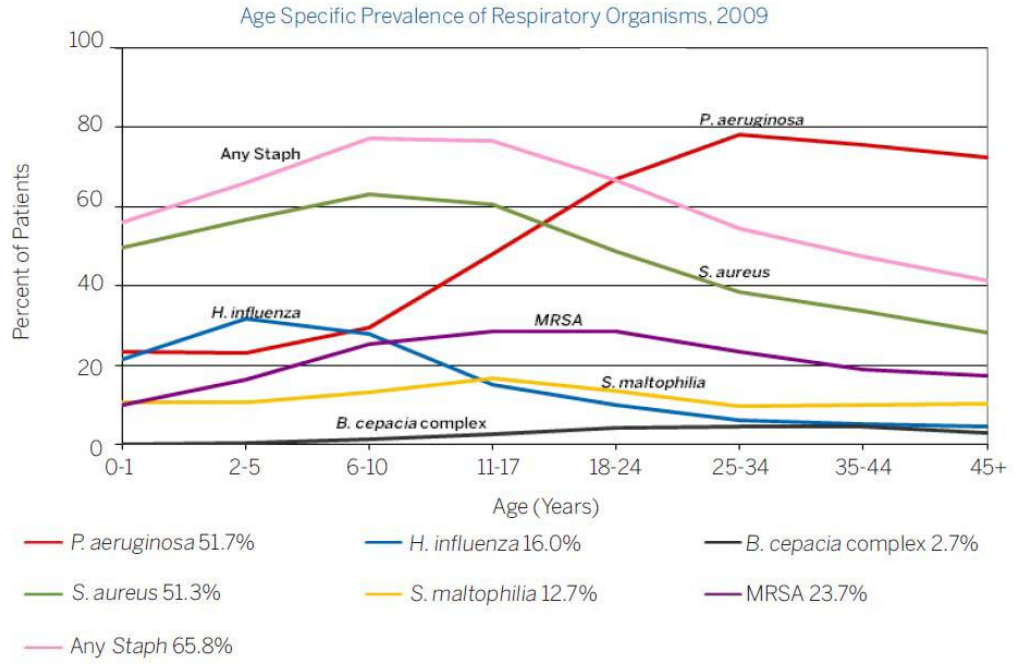
2.5.1. KF'de akciğer bulguları

Kistik fibrozisli hastaların akciğerleri yenidoğan döneminde normaldir. Zamanla oluşan mukus tıkaçlarına ve inflamasyona bağlı değişiklikler oluşmaya başlar. Öksürük, solunum sıkıntısı, takipne, daha yenidoğan döneminde başlayabilir. Öksürük tüm yaş gruplarında en sık başvuru nedenidir. Sonraki yaşlarda öksürük kuru vasıftan balgamlı hale gelir. Okul öncesi dönemlerde uzamış düzelmeyen pnömöni görülürken, sonraki dekatlarda atelettazi, wheezing, solunum sistemi bulgularında kötüleşme, balgam miktarı ve infiltrasyonda artış, akciğer grafisinde yeni lezyon oluşumu, kilo kaybı ile karakterize pulmoner alevlenmeler

görülebilmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve enflamasyon sonucu oluşan bronşektazi ve solunum yetmezliği ile sonlanan solunum yolu obstrüksiyonu, atelektazi, bronşektazi, pnömotoraks, Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ve kor pulmonaleye uzanan geniş yelpazede komplikasyonlara sebep olmaktadır (33,34). ABPA fungal antijenlere karşı oluşan, IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Hastalığın erken yaşlarda en sık karşılaşılan KF patojenleri, *Staphylococcus aureus* ve *H.influenzae*'dir. İleri dönemde ise en sık *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları görülür. 2007 yılındaki kayıtlarda bir yaş civarında KF'li çocukların %15-20'sinde alt solunum yollarından P. aeruginosa izole edilirken 2009 yılında bu oran % 20'yi geçmiştir. 18 yaşına gelen bireylerin %60'ından fazlasının P. aeruginosa ile endobronşial enfeksiyonu vardır (37).

P.aeruginosa suşları polisakkaritten oluşan alginat örtüyle kaplanarak mukoid forma dönerler. Bu örtü antibiyotiklerin etkimesini önlemektedir. Bu nedenle mukoid kolonilerin eradikasyonu oldukça zordur ve klinik seyirin daha hızlı bozulmasına neden olurlar. Bu nedenle P.aeruginosa ilk saptandıktan sonra mukoid koloniler oluşmadan etkin antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırılmalıdır (24). Daha nadir görülen patojenler arasında *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ve *Burkholderia cepacia* yer alır. KF hastalarında fungal enfeksiyonlara ve kolonizasyona da sık rastlanır. Süt çocuklarında gelişen solunum yetmezliği genelde viral enfeksiyonlarla ilişkilidir ve destek tedavisiyle gerileyebilir. Son dönem solunum yetmezliğinin tedavisi akciğer transplantasyonudur.



Şekil 2.5.1 KF’li hastalarda saptanan patojenlerin yaşa göre değişen sıklıkları

2.5.2 KF’de pankreas bulguları

Kistik fibrozis hastalarında pankreas hastalığı, egzokrin pankreas tutulumu sonucu oluşmaktadır. Hastaların %85-90’ında görülmektedir (38). Doğumda KF’li hastaların %65’inde pankreas yetmezliği vardır, geri kalanların ise %15-20’sinde 3 yaş civarında ortaya çıkar. Pankreatik yetersizliği olan hastaların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür ki, 6 aylıktan önce pankreas yetersizliği olan hastaların prognozu daha da kötüdür. Pankreas yetersizliği, yağ, protein, karbonhidrat ve yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğuna neden olmaktadır. Yağ malabsorbsiyonu, 3-5 gün süreyle diyetle alınan yağ miktarının %7’sinden fazlasının gaita ile atılımı şeklinde tanımlanır. Gaitada ölçülen fekal elastaz değerlerinin 200 mcg/gr’ in altında bulunması pankreatik yetersizliği gösterir.

Pankreatik yetmezlik sonucunda yağ, protein, karbonhidrat ve yağda eriyen vitaminlerin kaybına bağlı klinik bulgular görülmektedir. Bebeklerde sık ve bol miktarda yağlı gaita yapmaya ve kilo alamamaya neden olur. Karın şişliği, karın ağrısı, azalmış kas kitlesi ve büyüme geriliği dikkati çeken bulgulardır. Vitamin E

eksikliği nedeniyle hemoliz, periferik nöropati, vitamin K eksikliğine bağlı kanama diyatezi ve vitamin A eksikliğine bağlı gece körlüğü, artmış kafa içi basıncı bulguları, çinko eksikliğine bağlı akrodermatit görülebilir. Vitamin D eksikliği, sık glukokortikosteroid kullanımı, Ca'un barsaklardan emiliminde azalmaya bağlı olarak ise osteopeni gelişebilmekte ve D vit eksikliği depresyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (38).

KF hastalarının %89,1'i pankreas enzim desteği almaktadır. Pankreas fonksiyonları yeterli olan hastalar diğer organ tutulumları açısından da daha hafif fenotipe sahiptirler. Yeterli miktarda endojen enzim üretimleri olduğu için enzim yerine koyma tedavisine ihtiyaç duymazlar. Klinikleri daha hafif, terde klor seviyeleri daha düşük ve yaşam süreleri daha uzundur (39). Bu hastaların yaklaşık %15'sinde ilerleyen dönemlerde akut veya kronik pankreatit gelişebilir.

Kistik fibrozis hastalarının yaşam süreleri uzadıkça, glukoz intoleransı ve Kistik fibrozis ilişkili diyabetes mellitus (KFİDM) görülmeye başlamıştır. Ayrıca beslenememe, akut veya kronik enfeksiyon, artmış enerji tüketimi, glukagon yetmezliği, malabsorbsiyon, anormal bağırsak geçiş zamanı, karaciğer disfonksiyonu, artmış solunum iş yükü, glukokortikoid kullanımı diyabet ve glukoz intoleransı gelişimine katkıda bulunmaktadır. KFİDM tanısı, diyabetin diğer tipleri için kullanılan tanı kriterleriyle konur.

2.5.3. KF'de hepatobiliyer tutulum

KF'de karaciğer tutulumunun oranı tam bilinmemekle birlikte farklı çalışmalarda 1/3'den %90'a kadar rakamlar bildirilmektedir. KFTR proteini hepatositte bulunmaz. Safra duktuslarının ve safra kesesinin epitelyum hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur. Safranin solüt yükünün artması ile tıkaçlar oluşur ve safra yollarına sitotoksin ve bakterilerle birleşerek zarar verir. Karaciğer tutulumunun patogenezi multifaktöriyeldir. Genetik veriler, pankreatik yetmezlik, erkek cinsiyet, mekonyum ileusu veya mutasyonun ağırlığı, diğer çevresel faktörlerden(antioksidan eksikliği, ilaç hepatotoksitesi v.s) etkilenmektedir (42-45). KF'de hepatobiliyer tutulum asemptomatik karaciğer transaminaz yüksekliğinden biliyer siroza kadar uzanan çok geniş bir spektrumu kapsar. Karaciğer tutulumunun en erken bulgusu

KF'li yenidoğanların yaklaşık %5'inde görülen neonatal kolestazdır (39). Bu hastaların %50'sinde TPN ve mekonyum ileusu eşlik etmektedir (40). Bu bebeklerde sarılık, direkt bilirubin yüksekliği, hepatomegali ve akolik gaita saptanır. KF'e bağlı neonatal kolestaz iki ay içinde kendiliğinden düzelir. İlerleyen yaşla birlikte kolelithiazis ve kolesistit riski de artmaktadır. En sık rastlanılan karaciğer patolojisi karaciğerde yağlanmadır. Hastaların 1/3'ünde görülür. Fakat sağ kalımı etkilemez. KF'de karaciğer hastalığının en spesifik lezyonu fokal biliyer sirozdur.

Son çalışmalarda azalmış safra akımı, fokal biliyer obstruksiyon sonucu, periduktal inflamasyon, proliferasyon ve periportal fibroze kadar ilerleyen tablo Kistik Fibrozis ilişkili Karaciğer Hastalığı (KFİKH) adı altında kullanılmaktadır. KFİKH diyebilmek için 3 kriterden iki tanesinin olması gerekmektedir. Kriterler; karaciğer enzimlerinin persistan artışı, hepatomegali ve /veya splenomegali olması, karaciğer parankiminde USG veya MRI ile gösterilen ekojenite artışını kapsamaktadır (41). Hastaların oldukça küçük bir kısmında (%5- 7) multilobuler siroz, portal fibrozis, siroz, portal hipertansiyon ve hipersplenizm gibi ağır hastalık meydana gelir. Portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar gelişene kadar hepatik hastalık genelde klinik olarak sessiz seyredir. Genellikle 9- 10 yaşlarında tanı konur ve zamanla ilerler. Hastalığın progresyonu önlenememekte; ancak ursodeoksikolik asit uygulanmasıyla karaciğerin biyokimyasal profilinde iyileşme sağlanmaktadır. Karaciğer transaminazlarında yükselme ve hepatomegali yıllık rutin taramalar sırasında saptanabilir. Karaciğer hastalığına ve/veya K vitamini eksikliğine bağlı protrombin zamanında uzama sık rastlanan bulgulardan biridir. Hastalık ilerledikçe ortaya çıkan portal hipertansiyona bağlı özofagiyal ve gastrik varisler hematemez veya melenaya neden olabilirler. Hipersplenizm trombositopeni ve nötropeniye neden olur. Karaciğer yetmezliği ve hepatik ensefalopati nadir görülen ve geç ortaya çıkan komplikasyonlardır (40,41).

2.5.4.KF'de intestinal tutulum

KF'li yenidoğanların %11-20'sinde terminal ileumun mekonyumla tıkanması sonucu mekonyum ileusu görülür. KF'de en erken klinik manifestasyondur. Önceleri yüksek mortaliteye sahipken, erken tanı ve tedavi yöntemleri ile mortalite %10'un altına düşmüştür. Uzun dönem surveyler genel KF popülasyonu ile benzer

oranlara yaklaşmıştır. Mekonyum ileusu prenatal dönemde oluşur. Hastaların %10'unda "in utero" perforasyon ve karın grafilinde kalsifikasyonlarla karakterize mekonyum peritoniti gelişir. Hastaların çoğunda karın şişliği, safralı kusma ve hayatın ilk 48.saatinde mekonyum çıkaramama gibi obstrüksiyon bulguları görülür. Hastaların %50'sinde malrotasyonla beraber volvulus veya intestinal atrezinin eşlik ettiği komplike mekonyum ileusu görülür. Birçok hastada mikrokolon eşlik eder. Daha büyük çocuklarda mekonyum ileus ekivalanı olarak "distal intestinal obstrüksiyon sendromu" (DİOS) görülebilir. Her iki cinsiyet de eşit oranlarda etkilenir. İnsidansı %4-40 arasında değişmektedir. İnce bağırsaklarda ve sıklıkla ileoçekal bileşkede tekrarlayan obstrüksiyon atakları meydana gelir. En başta kısmi başlayan obstrüksiyon, tedavi edilmezse kusma ve gergin karının eşlik ettiği tam obstrüksiyona ilerleyebilir. Kötü prognoza neden olmaz ve nadiren ölümlerle sonuçlanır (49,50).

Rektal prolapsus genellikle 5 yaşın altındaki hastalarda %10- 20 sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Malnütrisyon, azalmış kas tonusu ve öksürükle artan karın içi basıncın sebep olabileceği rektal prolapsus, KF'nin ilk bulgusu olabilir. Çoğu kez kendiliğinden iyileşir ve özel bir tedavi gerektirmez. Pankreatik enzim replasman tedavisi ve malnütrisyonun azaltılması ile tekrarlaması önlenir (39).

KF'li hastalarda gastroözofagiyal reflü (GÖR) ve özofajit sık görülür (39). KF'de GÖR sıklığı farklı serilerde %20- 76 arasında değişmektedir. Kaloriyi arttırmak için yenen geniş porsiyonlar veya tüpten bolus şeklinde gıda alımı, fizyoterapi sırasında verilen baş-aşağı pozisyonlar, alt özofagus sfinkterini gevşeten ilaçlar, akciğerin fazla havalanmasıyla diafragmanın düzleşerek fizyolojik sfinkterin bozulması gibi birçok faktör KF'li hastalarda reflü gelişimini kolaylaştırır. Belirtiler arasında retrosternal ağrı, disfaji, ağza acı su gelmesi ve iştahsızlık, süt çocuklarında kusma şikayetleri görülür.

KF hastalarının akciğerlerinde olduğu gibi bağırsaklarında da kronik bir enflamasyon süreci vardır. Bu hastalarda Crohn hastalığı sıklığı sağlıklı popülasyona göre 12,5 kat artmıştır. Fibrozan kolonopati ise yüksek doz lipaz içeren pankreatik enzim replasman tedavisi (>10.000 lipaz ünitesi/kg/gün dozunda, >6 ay) sonrası görülmeye başlanmıştır. İntestinal obstrüksiyon bulguları, uzamış karın ağrısı, ishal ve rektal kanama ile belirti verir. Fibrozan kolonopati oluşumunu engellemek için

pankreatik enzim kullanımının 2500 lipaz U/kg/öğün veya 10.000 lipaz U/kg/gün ile sınırlanması önerilmektedir (51).

KF hastalarında tüm kanser hastalıkları göz önünde bulundurulduğunda genel populusyona göre artmış risk söz konusu değildir; ancak gastrointestinal sistem, pankreas ve hepatobiliyer sistem kanserleri için risk 6,5 kat artmıştır. Bu durumun gastrointestinal epiteldeki göreceli artmış KFTR ekspresyonu sonucu gelişimi olabileceği düşünülmektedir. Kansere neden olan genlerin arasına KFTR geninin alınması da tartışılan konular arasındadır.

2.5.5. Psödo-Bartter sendromu ve renal tutulum

KF'de ter bezi fonksiyon bozukluğu, terle aşırı su ve elektrolit kaybına neden olur. Aşırı sıcak veya ağır egzersiz sonucu aşırı su ve tuz kaybeden KF hastalarında hipokalemik, hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz ile karakterize, normal tansiyon basınçları ve buna eşlik eden renin ve aldosteron yüksekliği ile seyreden

Psödo-Bartter sendromu (PBS) gelişebilir (46). Vücut yüzey alanının vücut hacmine oranının fazla olması nedeniyle özellikle süt çocukları risk altındadır. KF'li süt çocuklarının %12- 16,8'inde görülür. İlk atakta ortanca yaş 4 aydır. Tabloya genelde kusma, iştahsızlık, kilo kaybı ve uykuya meyil eşlik eder. KF hastalığının ilk bulgusu PBS olabilir. Aileler uygun hidrasyon ve tuz alımı konusunda bilgilendirilmelidir. Ataklar intravenöz sıvı ve sodyum klorür replasmanı ile tedavi edilir. Ayrıca idrarda sodyum klorür atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bunların böbrek tutulumu primer bir bozukluktan mı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliklerden mi kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR ekspresyonu olduğu bilinmektedir. KFTR proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca KFTR'nin proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li hastalarda bu proteinlerin böbreklerden geri emilimlerinde sorun olduğu öne sürülmektedir (46,47).

2.5.6. Kistik fibrozisde genitoüriner sistem tutulumu

KF'li hastalarda puberte, kronik pulmoner hastalık ve malnutrisyona bağlı olarak yaklaşık 2 yıl gecikir. Kız çocuklarında anatomik bozukluk olmamasına rağmen servikal mukusun kalın ve dehidrate olmasına bağlı olarak fertilité potansiyeli azalmıştır. Kronik hastalık ve malnütrisyon sonucu gelişen primer veya sekonder amenore ve anovulatuvar sikluslar fertilitéyi olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir. Özellikle homozigot delF508 mutasyonu olan ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) bozulmuş olan hastalarda menarş daha geç başlamaktadır. Postpubertal erkeklerde cinsel fonksiyonlar normaldir. Erkek hastalarda vas deferens, epididimis ve seminal veziküllerin yokluğu, atrofisi veya obstrüksiyonu nedeniyle spermatogenez normal olduğu halde ejakülatta sperm bulunmaz. Erkeklerin %97'si azospermi nedeniyle infertildir (48).

2.6.Tanı

KF'li hastaların %10'u doğumda mekonyum ileusu ile tanı alırken, önemli bir kısmı tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları ve/veya malnütrisyon ile tanı alır. Tanı KF şüphesi uyandıracak klinik bulgular ile birlikte, ter testi ve genetik testlerin bir arada kullanılmasıyla konur. KF tanı kriterleri Tablo 2.6 da gösterilmiştir.

Tablo 2. 6 KF tanı kriterleri (American Cystic Fibrosis Foundation,2008)

KF tanısıyla uyumlu fenotipik özellikler varsa veya KF olan kardeş hikayesi varsa veya Yenidoğan tarama testi pozitifliği saptanan bebek ise + Ayrı günlerde yapılan iki ter testinin ≥ 60 mEq/L olması veya KF'ye ait 2 mutasyonun gösterilmesi veya KF ile uyumlu nazal potansiyel farkı ölçümü
--

KF tanısıyla uyumlu fenotipik özellikler varsa;

1- Kronik sinopulmoner hastalık:

a. Tipik KF patojenleriyle persistan infeksiyon/inflamasyon (*Staphylococcus aureus*, tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*, mukoid ve mukoid olmayan *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*)

b. Kronik öksürük ve balgam üretimi

c. Persistan akciğer grafisi anormallikleri (ör. bronşiektazi, atelektazi, infiltrasyonlar, hiperinflamasyon)

d. Wheezing ve hava hapsiyle giden hava yolu obstrüksiyonu

e. Nazal polipler, radyografik veya tomografik olarak gösterilen paranasal sinus anomalileri

f. Çomak parmak

2- Gastrointestinal ve besinsel anomaliler:

a. İntestinal: mekonyum ileusu, distal intestinal obstrüksiyon sendromu, rektal prolapsus

b. Pankreatik: Pankreatik yetersizlik, tekrarlayan akut pankreatit, kronik pankreatit, görüntülemelerde pankreatik anomaliler bulunması

c. Hepatik: Uzamış yenidoğan sarılığı, klinik veya histolojik olarak gösterilmiş fokal

biliyer siroz veya multilobuler sirozla giden kronik karaciğer hastalığı

d. Besinsel: büyüme geriliği (protein-kalori malnütrisyonu), hipoproteinemi ve ödem, yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı komplikasyonlar

3- Tuz kaybı sendromları: Akut tuz kaybı, kronik metabolik alkaloz

4- Erkeklerde obstrüktif azoospermi

KF hastalığı ile uyumlu semptomları olan veya KF olan kardeş hikayesi varsa;

1. Ter testinde $Cl \geq 60$ mmol/L. ile birlikte ikinci bir ter testi pozitifliği veya KFTR gen mutasyonlarından 2 tanesini taşıyor olmak.

2. Ter testinde $Cl \leq 39$ mmol/L olan hastaların KF olma ihtimali düşüktür. Ancak KF'e neden olduğu bilinen genlerden ikisini taşıyorsa hasta KF olarak değerlendirilmelidir.

3. Ter testi şüpheli aralıktaysa (6 aylıktan küçük bebeklerde 30- 59 mmol/L daha büyük bebeklerde; 40- 59 mmol/L) ayrıntılı KFTR mutasyon analizi yapılmalıdır.

a. 2 KF mutasyonu varlığında KF tanısı konur.

b. Hiç KFTR mutasyonu olmayan veya tek mutasyon taşıyan bireylerin klinik bulguları KFTR disfonksiyonunu düşündürüyorsa (obstrüktif azospermi, bronşiektazi veya akut, tekrarlayan veya kronik pankreatit) KFTR ilişkili hastalık olarak değerlendirilebilir. Bu hastalar KF riski taşırlar. Ter testi bebeklerde 2- 6 aylıkken, daha büyük çocuklarda hızla tekrar edilmelidir. Ter testi yine şüpheli aralıkta kalırsa tanıyı belirlemek için ileri araştırmalar yapılmalıdır:

- İleri düzey genetik inceleme
- Egzokrin pankreas testleri
- KF ilişkili patojenlerin (özellikle *P aeruginosa*) kültürde üretilmesi için solunum yolu örnekleme yapılır.

Klinik bulgulara bağlı olarak tanıya yardımcı testleri de yapılabilir:

- Erkeklerde genital inceleme (örneğin genital muayene, rektal ultrason, semen analizi)
- Pankreatik görüntüleme
- Yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi
- Bronkoalveoler lavaj örnekleme (özellikle mikrobiyolojik inceleme)
- Solunum fonksiyon testleri
- Nazal potansiyel farkı ölçümü
- Siliyer diskinezi ve immün yetmezliklerin dışlanması

KF için klinik belirti ve bulguların varlığı, laboratuarda pankreatik yetersizliğin gösterilmesi veya KF ilişkili patojenlerden birinin (özellikle P. aeruginosa) gösterilmesi KF tanısını kuvvetle destekler. Ter testi şüpheli aralıkta olan ve KF bulgularını taşımayan bireylerin klinik bulguları belli aralıklarla takip edilmelidir.

Yenidoğan taramaları sırasında KF için risk taşıdığı saptanan bebekse;

1.Yenidoğan taraması (YDT) pozitif gelen bebeklere ter testi yapılmalıdır. Sonuçta $Cl \geq 60$ mmol/L. saptanırsa tanı kesinleşir. Tanıyı kesinleştirmek ve olası laboratuvar hatalarından kaynaklanabilecek yanlışlıkları ortadan kaldırmak için KFTR mutasyon analizi önerilmektedir. 2 mutasyon bulunamadıysa ter testi tekrar edilerek tanı kesinleştirilmelidir.

2. Ter testinde $Cl \leq 29$ mmol/ L. bulunan infantlarda KF ön planda düşünülmez; ancak KF'e neden olan 2 mutasyon gösterilmiş olduğu halde ter testi negatif saptanan az sayıda vakalar bildirilmiştir. Bu bebekler de KF tanısıyla takip edilmelidir. Tanının kesinleştirilmesi için maternal DNA örnekleri mutasyon lokalizasyonu açısından (cis/ trans) incelenmesi önerilmektedir.

3. YDT pozitif ancak ter testi şüpheli aralıkta olan (30- 59 mmol/L) bebeklere KFTR gen analizi yapılmalıdır:

a. 2 mutasyon varlığında KF tanısı kesinleşir.

b. KFTR gen mutasyonu yoksa veya tek mutasyon varsa KF tanısı kesin olarak konamaz. Bu bebekler KF için artmış risk taşırlar ve takip edilmelidirler. Klinik bulgular hayatın ilk haftalarında ortaya çıkabilir. 2 aylık olduğunda hasta KF açısından tekrar değerlendirilmeli ve ter testi 2- 6 aylıkken tekrar edilmelidir. Eğer tanıyı destekleyen kanıtlar varsa kistik fibrozis teşhisi konur. Bu hastalara:

- Klinik değerlendirme (antropometrik incelemeler, büyümenin değerlendirilmesi, akciğerlerin durumu)

- KF veya ilişkili hastalıklarda aile hikayesinin varlığı

- İleri genetik analiz
- Pankreas fonksiyon testleri
- KF ilişkili bakterileri gösterebilmek için orofarengeal kültür alınması
- Akciğer grafisi
- Karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

2.6.1. Ter Testi

KF tanısı, vakaların büyük kısmında terde Cl konsantrasyonunun ölçümü ile konmaktadır. Altın standart olarak kabul edilen bu yöntem ilk kez 1959'da tanımlanmıştır. Cl transportunun bozuk olması nedeniyle terde Cl ve Na düzeyleri yüksek bulunur.

Ter testi mutlaka standart metodlarla ve deneyimli personel tarafından yapılmalıdır. Terin toplanması Gibson Cooke yöntemi ile ya da Macroduct yöntemi ile yapılır. Her iki metotta da ön kola 5Mv'luk elektrik akımı verilerek pilokarpin iyontoforez yöntemiyle ter stimüle edilir. Stimüle edilen ter bir pedde (Gibson Cooke yöntemi) ya da konkav plastik disk şeklinde kapiller tüpte (Macroduct) toplanır, içindeki Cl veya Na miktarı ölçülür (52). Kabul edilen en az ter miktarı Gibson Cooke için 75 mg, Macroduct için 15µl'dir. Yanlış pozitiflik ve negatiflik unutulmamalıdır.



Şekil 2.6.1.a Gibson Cooke yöntemi



Şekil 2.6.1.b. Macroduct yöntemi

Doğumdan sonraki ilk 24-48 saatte terdeki elektrolit konsantrasyonları geçici bir süre yüksek olabileceğinden bu hastalarda ter testi mutlaka tekrar edilmelidir. İlk bir ayda, özellikle prematürelde ter toplamak çok zordur. Sistemik hastalığı olan, ödemi olan ve mineralokortikoid kullanan hastalarda ter testi ertelenmelidir. Terde kantitatif olarak ölçülen Cl değerleri 6 aydan küçük bebekler için ≤ 29 mmol/L ise negatif, 30- 59 mmol/L ise şüpheli; ≥ 60 mmol/L ise pozitif olarak kabul edilir. 6 aydan büyük yaş gruplarında ≥ 40 mmol/L normalin üzerinde kabul edilerek test tekrarlanır. ≥ 60 meq/L değerler KF tanısını destekler. Ter kondüktivitesi veya osmolalitesinin ölçümü yüksek yanlış negatif sonuçlar verdiği için günümüzde KF tanısında kullanılması önerilmemektedir. Klor konsantrasyonu 160 mmol/l'nin üzerindeki değerler fizyolojik değildir, ter toplanması veya analizinde problem olduğunu gösterir, tekrarlanmalıdır.

Yanlış pozitifliğe neden olan durumlar	Yanlış negatifliğe neden olan durumlar
Malnütrisyon Atopik dermatit, egzema Konjenital adrenal hiperplazi Adrenal yetmezlik Hipotiroidi, hipoparatiroidi Panhipopituitarizm Kleinfelter sendromu Otonomik disfonksiyon Tip 1 glikojen depo hastalığı Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği Mukopolisakkaridoz Ektodermal displazi Fukosidoz Nefrojenik diabetes insipidus Yanlış ter testi uygulaması	Periferik ödem Hipoproteinemi Dehidratasyon ve hipokloremi Toplanan terin yetersiz miktarda olması Bazı KF mutasyonlarını taşıyan hastalar

Tablo 2. 6. 1 Ter testini yanlış pozitif veya yanlış negatif yapan nedenler

2.6.2. Mutasyon Analizi

KFTR geninde günümüzde 1800 den fazla mutasyon bildirilmiştir (13) ve bunların tümünün tespiti mümkün değildir. Bu nedenle toplumlar, taramada kendisinde en sık görülen mutasyonlardan oluşan bir liste kullanmaktadır. Klinik bulguları uyumlu olan bir hastada bilinen iki KF mutasyonunun gösterilmesi tanıyı doğrulamaktadır ancak mutasyon tespit edemesek bile bu hastalığı ekarte ettirmez. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta mutasyonların yerleşim yerleridir. 2 veya daha fazla mutasyon bulunan hastalarda mutasyonun lokasyonu önem taşımaktadır.

Mutasyonlar farklı kromozomlar üzerinde *trans* konumunda veya aynı kromozomda *cis* konumunda olabilir. Aynı kromozomda saptanan mutasyonlar genellikle hastalığa neden olmaz. Son zamanlarda genotip-fenotip ilişkisi gündemdedir. Bununla ilgili daha çok F508del mutasyonunu taşıyan hastalarla çalışılmıştır. Bu mutasyon için homozigot olan hastaların tanısı daha erken saptanırken, ter testleri de daha yüksektir ve pankreatik yetmezlik bunlarda daha sık görülür. KF genotipi ile pankreatik yetmezlik arasında bağ çok kuvvetlidir. Klas 1, 2, 3 mutasyonlarını taşıyan hastalarda daha çok pankreatik yetmezlik görüldüğü, mekonyum ileusu sıklığının arttığı gösterilmiştir (54).

2.6.3. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümler

KF’de Na emiliminde artma ve Cl geçirgenliğinde azalma olması nedeniyle solunum yolu ve intestinal epitelde transepitelyal bir fark oluşur. Na transport inhibitörü olan amilorid verildiği zaman fark daha da artar, isoproterenol gibi β adrenerjik agonist verildiği zaman ise voltaj farkı ortadan kalkar. Nazal potansiyel farkı ölçümleri yenidoğan dahil tüm yaş gruplarında uygulanabilen bir testtir. Özellikle KF’ ye özgü tipik semptomları olmayan, ter testi sonuçları normal veya sınırdan olan atipik KF vakalarında bu yöntem başvurulmaktadır. Normalde yüksek potansiyel ölçülürken, klor içermeyen bir solüsyon ve izoproterenol perfüzyonu sonrası düşük potansiyel farkı oluşması KF hastalığına işaret eder. Tanısı kesin olmayan hastalarda uygun şekilde yapılan test oldukça değerlidir; ancak testin yapıldığı merkezler sınırlı sayıdadır. Test günümüzde Amerika’da sadece 12 merkezde Kistik Fibrozis Kurumu tarafından standardize edilmiş prosedürlere uygun olarak yapılmaktadır. Bunlardan sadece bir merkez süt çocuklarında testi uygulamak için yeterli deneyime sahiptir. Tam olarak belirlenebilmiş referans değerler, validasyon çalışmaları veya standardize teknikler bulunmadığından test sadece tanıya yardımcı olarak kullanılmalıdır (53).

2.6.4. Pankreatik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

KF hastalarının büyük bir kısmında steatore olmasa bile pankreas fonksiyonlarında bozukluk vardır. Klinik belirti ve bulgularının ortaya çıkabilmesi

için duodenumda pankreasın enzim kapasitesinin %10'dan daha az kalması gerekir. Pankreas yetmezliğinin ölçülmesinde 72 saatlik dışkıda yağ düzeyi bakılmaktadır. Fekal kimotripsin ve pankreasa özgül elastaz, immünreaktif lipaz gaitadan bakılabilir. Gaita immünreaktif lipaz ve elastaz düzeyinin sensitivite ve spesifitesi yüksektir (39).

2.6.5. Yenidoğan Taraması

Doğumdan 1- 2 gün sonra alınan kuru damla kan örneğinde immünreaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılır. KF'li bebeklerde IRT değerleri beklenenden daha yüksektir. Kanda IRT yüksekliği pankreasta sentezlenen IRT'nin, kanalların tıkanık olması nedeniyle sistemik dolaşıma sızmasıyla açıklanmaktadır. Yaşla beraber fonksiyone asinusların azalmasıyla beraber kan IRT düzeyi azalmaktadır, bu nedenle IRT yenidoğan dönemi dışında tanı testi olarak kullanılamaz. Testte yüksek sonuç alınan bebeklere 2 haftalık olduğunda ikinci bir IRT analizi yapan merkezler (IRT/IRT) veya bu analize DNA analizi (IRT/DNA) de ekleyen merkezler bulunmaktadır. Böylelikle duyarlılık %90-95 dolaylarına yükselmektedir. Tarama testi pozitif bulunduğu hipertripsinojenemi gibi ayırıcı tanılarının yapılabilmesi ve KF tanısının doğrulanması için kesin tanı testleri yapılmalıdır (55,56). Tarama testleri birçok ülkede yenidoğan tarama programına alınmış olmakla birlikte ülkemizde henüz programa dahil değildir.

2.6.6.Prenatal Tanı

KF'de prenatal tanı 1980'lerde amniyotik sıvıda bulunan enzimlerle yapılan analizlerle yapılmaktaydı sonrasında, 7. kromozomda KF genine yakın lokalizasyonda olan "*restriction fragment length polymorphism*" lerin kullanılmasıyla indirekt analizlerle uygulanmıştır. KF geninin 1989 yılında klonlanmasıyla direkt mutasyon analiziyle prenatal tanı konulmaya başlanmıştır. Gebeliğin 10. haftasında alınan koryonik villus örneğinden veya 15-18. haftalarda yapılan amniosentez sıvı kültürlerinden elde edilen fetal hücrelerden yapılan DNA linkage ve direkt mutasyon

analizleri ile KF tanısı yüksek sensitivite ve spesifite ile konular ya da ekarte edilebilir (57).

2.7. Mikrobiyoloji

KF'de solunum yollarında kolonizasyona ve enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların içinde en sık rastlananlar: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* ve *Burkholderia cepacia* komplekstir.

KF'li hastalar küçük yaşlarda en sık *S. aureus* ve *H. influenzae* ile enfekte olurken, yaşları ilerledikçe *P. aeruginosa* ile enfeksiyon geliştirirler. Respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza virüs ve *Aspergillus fumigatus* enfeksiyona neden olan diğer etkenlerdir. Son yıllarda non tüberküloz mikobakteriler, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Ralstonia picketti* ve *Pandora apista* gibi bazı bakterilerin de KF'li hastalarda enfeksiyonlara neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca KF'li hastalarda giderek artan oranlarda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonları görülmektedir (58). KF'de kolonizasyon ve enfeksiyona yol açan başlıca mikroorganizmalardan bahsetmek gerekirse;

P. aeruginosa; başlangıçta mukoid olmayan *P. aeruginosa* tipleriyle oluşan geçici kolonizasyon eğer erken tedavi edilmezse aljinat örtü ile kaplı mukoid koloniler oluşur, kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu gelişir. Mukoid süşun saptanması enfeksiyonun kronikleştiğini gösterir. Bu nedenle *P. aeruginosa* solunum yollarında ilk saptandığı zaman mukoid koloniler oluşmadan etkili antibiyotik tedavisi ile eradike edilmelidir.

S. aureus; sıklıkla KF'li hastaların solunum yollarından izole edilen ilk bakteridir. Morbidite ve mortalitesi yüksek olmamakla birlikte oluşturduğu hasar nedeniyle *P. Aeruginosa* kolonizasyonunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir. MRSA süşları ile enfeksiyon ve kolonizasyon oranı KF'li hastalarda artmaktadır, farklı çalışmalarda %0-23 oranında MRSA ile enfeksiyon saptandığı gösterilmiştir. Kronik MRSA enfeksiyonunun solunum fonksiyonlarını bozduğu saptanmıştır (59,60).

***Burkholderia cepacia* kompleks**; Gram negatif bir bakteridir. Bu türler sıklıkla çoklu antibiyotik direncine neden olmaktadır. *B. cenocepacia* hızla ilerleyen nekrotizan pnömoni ve ölüme kadar ilerleyebilir.

Non-tüberküloz mikobakteriler (NTM); daha çok ilerleyen yaşlarda görülmektedir. Bu grupta sıklıkla *Mycobacterium avium intracellulare* ile enfeksiyon gelişmektedir

Aspergillus ve diğer mantarlar; KF'li hastalardan sıklıkla izole edilmektedir. KF'li hastalarda *A. fumigatus*'a bağlı en sık görülen tablo Allerjik bronkopulmoner aspergillozis, vakaların %1-15'inde görülmektedir. *Candida albicans* KF'li hastalarda yoğun antibiyotik kullanım sonrası sıklıkla saptanmaktadır (61).

Virüsler; RSV ve influenza virüsleri akut olarak klinikte kötüleşmeye neden olup, solunum sisteminde hasara yol açarlar. *P. aeruginosa*'nın solunum yollarına yerleşmesinde predispozan rol oynamaktadırlar.

2.8. KF'de Tedavi Yöntemleri

KF'de tedavi yöntemleri son yıllarda anlamlı ilerlemeler kaydetmiştir. Bu zamana kadar uygulanan solunum fizyoterapisi, inhalasyon ajanları, mukolitikler, antiinflamatuvar tedaviler, pankreatik enzim replasmanı tedavileri hala önemini korumaktadır. KFTR disfonksiyonuna neden olan mekanizmalar anlaşıldıkça KFTR'nin yeniden yapılandırılması yani "protein onarım terapisi"ni amaçlayan terapötik stratejiler geliştirilmeye başlanmıştır. Yapılan son çalışmalar bu girişimlerin *in vivo* olarak KFTR fonksiyonlarını bir ölçüde düzeltbildiğini göstermiştir. Klor kanalının her mutasyona özgü farklı ilaçlarla düzeltilmesi için gen terapisi, alternatif klor kanallarının aktivasyonu, vücuttaki mutasyona uğramış KFTR modülatörleri gibi klinik araştırma aşamasında olan yeni tedaviler geliştirilmeye devam edilmektedir. KFTR kanallarının açık kalma süresini uzatan, epiştelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan Ivacaftor, FDA tarafından onaylanan ilk KFTR modülatördür. Yapılan çalışmalarda G551D mutasyonu olan KF'li hastalarda dramatik sonuçlar yarattığı görülmüştür (61). Bu ilaçların çoğu deneme aşamasındadır ve klinik etkinliklerinin geniş klinik çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir.

Uygulanacak tedavi çocuğun yaşına, kliniğine, gelişen komplikasyonlara ve hastanın tedaviye uyumuna göre planlanmalıdır. KF'li hastaların tedavisi birden çok disiplinin bir arada çalışması ile başarıya ulaşmaktadır. İzlem ve tedavi ekibi içinde

göğüs hastalıkları uzmanı, gastroenterolog, metabolizma ve beslenme uzmanı, diyetisyen, fizyoterapi uzmanları ve mikrobiyolog bulunmalıdır. Ortaya çıkan komplikasyonlara bağlı olarak diğer dalların da yardımı sağlanarak hastaların yaşam kalitesi ve süresi artırılabilir. Aile hastalık ve tedavisi ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

2.8.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi

KF'li hastaların tedavisindeki amaç hastalığın ortaya çıkmasına sebep olan tüm mekanizmaları engellemeye çalışmaktır. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni akciğer tutulumu olduğu için, solunum sistemine yönelik tedaviler, KF'li hastaların tedavisinin temelini oluşturur.

Akciğer hastalığının tedavisini kısaca özetlemek gerekirse; fizyoterapi, çeşitli mukolitik ajanlar, inhaler tedaviler, antibiyotikler, anti-inflamatuar ajanların kullanımı ve gerektiğinde non-invazif mekanik ventilasyon akciğer hastalığı tedavisinin temelini oluşturur. Akciğer transplantasyonu da son dönem KF hastalarında uygulanmaya başlanan bir tedavi yöntemidir.

Fizyoterapi

Fizyoterapi, hastaları akciğer enfeksiyonlarından korumaya yöneliktir. Ayrıca oluşmuş enfeksiyonu iyileştirmede hızlandırıcı etki yapmaktadır. Havayolu obstrüksiyonunun azaltarak, egzersiz toleransını ve ventilasyonu geliştirmektedir. solunum problemlerinin ilerlemesinin geciktirilmesi ve optimal solunum fonksiyonlarının korunması amaçlanır.

Çocuklarda daha çok, postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyonu içeren pasif bronşiyal drenaj teknikleri uygulanır. Bu uygulama, göğüs fizyoterapisinin klasik formudur. Postüral drenaj mekaniksel tekniklerle (perküsyon veya vibrasyon) gravite yardımcı pozisyonların kullanılmasını kapsar. Böylece mukusun arkasında hava akışını artırarak, sekresyonların santral solunum yollarına taşınması ve atılımı sağlanır (63). Uygulanan hava yolu teknikleri aşağıdaki tabloda (tablo 8.1) verilmiştir.

Tablo 8.1. Göğüs fizyoterapi teknikleri

KF’de kullanılan göğüs fizyoterapi teknikleri
Postural drenaj ve perküsyon
Aktif solunum teknikleri döngüsü
Otojenik drenaj
Pozitif ekspiratuvar basınç (PEP)
Havayoluna ossilasyon yaptıran aletler “Flutter”, “Acapella”
Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu
Egzersiz

Mukolitik tedavi

KF tedavisinde amaç, hipervizkoelastik özelliğe sahip olan mukusun klirensinin sağlanmasıdır. Solunum yollarında inflamasyon nedeniyle toplanan PMNL’lerin parçalanması sonucu oluşan DNA ve filamentöz aktin (F-aktin) düzeyinde artış meydana gelmektedir. Bu da viskösitenin artmasına neden olmaktadır. KF’de etkinliği kanıtlanmış 2 tür mukolitik vardır; bunlar dornaz alfa ve hipertonic salindir.

□ Dornaz alfa (rekombinan insan deoksiribonükleaz):

Dornaz alfa (Rekombinan insan DNaz), human DNaz I enziminin rekombinant formudur. Ekstraselüler DNA’yı parçalar, balgam visko-elastisitesini azaltır, mukus klirensini artırır ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltır. Yapılan çalışmalarda akciğer alevlenme riskini ve intravenöz antibiyotik gereksinimini azalttığı gösterilmiştir. Hastalığın erken dönemlerinde dornaz alfa kullanılmaya başlandığında solunum fonksiyonlarında bozulmayı yavaşlattığı

gösterilmiştir (64,65). Bu nedenlerle 6 yaş ve üzerinde, orta-ağır akciğer hastalığı olan çocuklarda solunum fonksiyonlarının düzeltilmesi ve akciğer alevlenmelerinin önlenmesi için dornaz alfa kullanımını önermektedir. Sık görülen yan etkileri ses kısıklığı, larenjit, döküntü, farenjit, göğüs ağrısı ve konjonktivitir, nadiren hemoptizi görülebilir.

□ Hipertonik Salin:

İnhalasyon yoluyla bronşial lümende tuz konsantrasyonunu ve lümene sıvı geçişini artırarak balgamın hidrasyonunu artırır. Balgam indüksiyonu için %3'lük, fizyoterapiye yardımcı olarak ise %6-7'lik formları kullanılır. Hipertonik salin uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Ancak bronkokonstriksiyona yol açabileceğinden öncesinde rutin bronkodilatör kullanımı önerilmektedir. Cochrane araştırmasında, kısa süreli klinik çalışmalarda hipertonik salin tedavisinin kontrol grubuna göre mukosilyer klirensi arttırdığı, solunum fonksiyonlarında düzelmeye neden olduğu ancak dornaz alfa ile karşılaştırıldığında etkisinin daha az olduğu görülmüştür (66).

İnhaler Tedavi

KF'li hastalarda bronkokonstrüksiyon vardır, beta 2 agonistler güçlü bronkodilatör olmalarının yanında mukosilyer aktiviteyi de arttırmaları. Bronkodilatör kullanımının bir başka gerekliliği de %40-60 oranında gelişen bronşial hiperreaktivitedir. İnhaler bronkodilatörlerin KF'li hastalarda en etkin kullanım şekli göğüs fizyoterapisi ile birlikte kullanımıdır.

İnhaler kortikosteroidler KF'li hastalarda yaygın olarak kullanılmasına karşın önemli yarar sağlamadığı gösterilmiştir, birlikte astım bulguları olan hastalarda kullanılması daha çok önerilmektedir.

Antibiyoterapi

KF'li hastaların surveylerinin giderek uzamasında beslenmenin düzenlenmesi, genel bakım kurallarındaki değişiklikler gibi faktörlerin yanı sıra antibiyotiklerin daha etkin olarak kullanılmasının da büyük önemi vardır. Akut akciğer hastalığı veya alınan solunum yolu örneğinde organizma üremesi durumunda antibiyotik tedavisi önerilmelidir. Balgam kx, boğaz kx, genellikle antibiyotik seçimi konusunda hekime yol göstericidir. Antibiyotik tedavisi yanında göğüs fizyoterapisi ve gerekiyorsa bronkodilatör tedavi kullanılabilir. Antibiyotik tedavisi direnç gelişimini engellemek

amacıyla kombine tedavi olarak tercih edilmeli, 2-3 hafta süreyle uygulanmalıdır. Etkene göre değişik kombinasyonlar uygulanmaktadır.

S.aureus enfeksiyonu; Enfeksiyonlar genellikle oral antibiyotikler ile tedavi edilebilir, sefazolin, flukloksasilin, nafsilin, fusidik asit, klindamisin kullanılabilir. MRSA enfeksiyonlarında vankomisin, teikoplanin, linezolid tedavisi uygulanabilir.

P. aeruginosa enfeksiyonu; İnhalasyon tobramisin ve kolistin kullanılabilir. Ağır klinikle seyreden vakalarda ise sıklıkla ilk tercih aminoglikozidler ile beta laktam grubu antibiyotikler olmak üzere kombine parenteral tedavidir. Tedavi süresi, 2-4 hafta arasında değişebilir. Bu ilaçların kullanımını klinik kötüleşme hızını yavaşlatmakta, hastaneye başvuru ve yatış sayısını azaltmakta, klinik skoru ve vücut ağırlığı profilini iyi yönde etkilemektedir.

B. cepacia enfeksiyonu; Meropenem tedavisine kloramfenikol, aminoglikozid, veya seftazidim eklenmesi ile tedavi edilir, direnç gelişirse üçlü tedaviye geçilir .

NTM enfeksiyonları; *Mycobacterium avium kompleks* (MAC) tedavisinde makrolid, rifampisin ve etambutol ile üçlü tedavi, en az 4 hafta verilir. Devam tedavisinde inhale amikasin, oral klaritromisin ve duyarlı olduğu başka bir ilaç ile kombinasyon yapılabilir.

Mantar enfeksiyonları; ABPA tedavisinde oral kortikosteroid ve itrakonazol kullanılır. Çok nadir bazı hastalarda *Aspergillus*'un oluşturduğu aspergilloma görülebilir, tedavide tablonun ağırlığına göre oral itrakonazol, intravenöz amfoterisin B, varikonazol, kaspofungin kullanılabilir. *Candida* enfeksiyonlarında flukonazol, amfoterisin B, kaspofungin kullanılabilir.

Antibiyotik tedavisinde erken eradikasyon, ilk bakteriyel kültür elde edildiğinde, erken ve etkin antibiyotik tedavisi ile akciğere yerleşen mikroorganizmayı eradike etmektir. Başlangıçta mukoid olmayan *P. aeruginosa* tipleriyle oluşan geçici kolonizasyon eğer tedavi edilmezse yerini aljinat örtü ile kaplı mukoid kolonilere bırakır. Bu örtü *P. aeruginosa* kolonilerini immün sistemden ve antibiyotik etkilerinden korur. Erken eradikasyon tedavisi ile kronik kolonizasyon başlama yaşının %78 oranında 3,5 yıl geciktirildiği, Danimarka'da yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Erken eradikasyonda 2-3 hafta süreyle intravenöz betalaktam ve aminoglikozid tedavisi ve bunu takiben 2-3 ay süre ile inhale tobramisin/kolistin ve/veya siprofloksasin uygulanan bir yaklaşımdır.

Kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi de önemlidir. Supresyon amacıyla aerosolize antibiyotikler kullanılmaktadır. Bu amaçla tobramisin inhalasyon solüsyonu (TIS) ve inhale kolistin kullanılmaktadır. Cochrane’de bir çalışmada ise bu iki tedavinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Son zamanlardaki diğer bir tedavi yöntemi de makrolidlerdir, immün modülatör etkileri nedeniyle inflamasyonu azaltırlar. Bu amaçla 6 ay süreyle haftanın 3 günü azitromisin tedavisi verilir. Yeni inhalasyon antibiyotikleri geliştirilmektedir, bunlardan azitromisin faz 4 aşamasında, lipozomal siprofloksasin, lipozomal amikasin faz 2 aşamasındadır. Faz 2 aşamasında olan bir diğer antibiyotik de aztreonamdır. Bir çalışmada 75 mg aztreonam lizin inhaler olarak 28 gün kullanılıp, 28 gün ara verilerek 3 kür uygulandığında solunum fonksiyonlarında belirgin düzelme gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise orta ve ağır akciğer hastalığı olan ve son dönemde antipseudomonal antibiyotik ve azitromisin tedavisi almayan hastalarda, 75 mg aztreonam lizin 3 kür kullanılmış, akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelme gözlenmiştir (67,68)

Antiinflamatuvar Tedavi

KF’li hastaların solunum yollarında yoğun nötrofilik bir inflamasyon söz konusudur. İnflamasyon, enfeksiyonlar ve viskoz hava yolu sekresyonu ile birlikte ilerleyici akciğer hasarına neden olmaktadır. Bu sebeple çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar KF’li hastaların tedavisinde kullanılmıştır. KF’li hastalarda antiinflamatuvar tedavi ile ilgili kesin endikasyonlar mevcut olmamakla birlikte, makrolid grubu antibiyotikler ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. Bir Cochrane derlemesinde rutin NSAID kullanımı için yeterli çalışma olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır (69).

Akciğer transplantasyonu

Son yıllarda, akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF’li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir. KF’li hastaların transplantasyon sonrası 5-7 yıllık surveyleri %60-70’lere ulaşmıştır (24).

2.8.2.Gastrointestinal ve Endokrinolojik hastalıkların tedavisi

Etkilediği organların eksikliklerinin yerine konulmasına yönelik yapılmaktadır. Pankreas yetersizliğine nedeniyle; pankreatik enzim içeren proteaz, amilaz ve

lipazdan oluşan, mide asidinden korunan barsakta çözünen granüller içeren kapsüller kullanılmaktadır. bu ilaçlar yemeklerden hemen önce, bebeklerde 1000 ünite/kg, daha büyük çocuklarda 500 ünite/kg dozunda verilmektedir. İlaç dozları yağ hazmı bozuk olan dışkıının kıvamındaki düzelmeye göre artırılabilir. Ancak yüksek doz enzim tedavisine bağlı oluşabilecek fibröz kolonopati açısından 10.000 Ü/kg/gün dozunu aşmamak gerekir. Pankreas yetmezliği olan hastalarda A,D,E,K gibi yağda eriyen vitaminler eksik olacağından, destek tedavi verilmelidir.

Tablo 8. 2 Yağda eriyen vitaminlerin günlük dozları

YAŞ	DOZ			
	A VİT (İÜ)	E VİT (İÜ)	D VİT (İÜ)	K VİT (MG)
0-12 AY	1500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 YAŞ	5000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 YAŞ	5000-10000	100-200	400-800	0,3-0,5
>8 YAŞ	>10.000	200-400	400-800	0,3-0,5

Bu hastalarda; steroid kullanımı, hareketsizlik, kronik inflamasyon, seks hormonlarında eksiklik nedeniyle oluşan osteoporoz riski artmaktadır. Bunu önlemek amacıyla, 2002 KfV Kemik Sağlığı Konsensus Konferansı'na göre serum kalsiyum, fosfor, vitamin D, parathormon düzeyleri yıllık ölçülmeli, adölesan ve erişkin hastalara, yıllık kemik mineral dansitesi ölçümü yapılmalıdır. Kalsiyum ve D vit desteği verilmelidir (71).

KFİDM tedavisi, beslenmenin düzenlenmesi, ihtiyaca göre insülin tedavisinin ayarlanmasıdır. KF hastalarında glukoz kontrolünün bozulması ile solunum fonksiyonlarının bozulması arasında yakın ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Milla ve ark'nın (72) yaptığı çalışmada normal glukoz toleransına sahip olan hastalar ile karşılaştırıldığında, bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların solunum fonksiyonlarında hızlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Kızlarda ve F508del mutasyonu için homozigot olanlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (73).

Terle sodyum kaybı arttığı için tuz desteği büyük önem taşımaktadır. Bebeklik

döneminde günde 0,5-1,0 g, 1-5 yaş arasında 2 g, daha büyüklerde ise 3-5 g tuz desteği yapılmalıdır.

Kronik hastalık, diyetle alım azlığı, malabsorbsiyon, kanamaya bağlı olarak hastalarda demir eksikliği gelişebilir, uygun dozda tedavi verilmelidir.

2.8.3. Karaciğer hastalığının tedavisi

Ursodeoksikolik asit (UDKA), hidrofilik, toksik olmayan safra asitidir ve safra asit bileşimini değiştirerek endojen deterjan etkili safra asitlerinin kolestaz sırasında retansiyonları ile oluşan karaciğer hasarını önler. KF'de karaciğer hasarı olan hastalarda kullanılır, önerilen doz 15-20 mg/kg'dır. Geçmiş çalışmalar yüksek doz (28-30 mg/kg/gün) UDKA kullanımının primer sklerozan kolanjiti olan hastalarda malignensi ve çok fazla yan etkiye neden olduğunu göstermiştir (74).

KFİKH'da oluşan siroz komplikasyonlarının tedavisi, diğer karaciğer hastalıklarının sebep olduğu siroz tedavisinden farklı değildir. Karaciğer transplantasyonu; düşük albumin düzeyi (<30gr/l), k vit ile düzeltilemeyen koagülopati bulguları olan, durduralamayan varis kanamalarına sebep olan, asit, sarılık, ensefalopati ile seyreden siroz bulguları varsa, yoğun nutrisyonel desteğe rağmen cevapsız ciddi malnütrisyon durumları varsa, hepatopulmoner ve portopulmoner sendrom oluşmuşsa kullanılabilinecek bir tedavi yaklaşımıdır (75).

2.8.4. Beslenme tedavisi

KF hastalarında enerji alımı ile tüketimi arasındaki balans kaybolmuştur. Enzim eksikliği, pankreastan HCO₃ salınımında azalmaya bağlı olarak enzim aktivasyonlarında azalma, yağ ve yağda çözünen vitaminlerin emiliminde bozukluk, geçirilmiş cerrahi müdahaleler, motilite değişikliklerine bağlı olarak malabsorbsiyon gelişmektedir.

KF'de beslenme durumu ile akciğer fonksiyonları arasında yakın ilişki vardır. Beslenme durumu kötüleştikçe akciğer fonksiyonları kötüleşir, akciğer fonksiyonları kötüleştikçe beslenme daha da zorlaşır (80). Beslenme durumunun değerlendirilmesi için hastalar yaşamın ilk birkaç ayında daha sık olmak üzere, üç ayda bir

izlenmelidir. Her kontrolde düzenli ölçümler yapılmalı, büyüme eğrileri değerlendirilmeli, biyokimyasal ölçümler (elektrolitler, asit-baz durumu, tam kan sayımı, total protein-albumin, mineral/eser element düzeyleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri, koagülasyon parametreleri) belli aralıklarla yapılmalıdır. Vücut ağırlığı, boy, deri kalınlıkları, üst kol çevresi, ilk üç yaş için baş çevresi ölçülerek, yaşa göre ağırlık, boya göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplamaları yapılabilir. Bu parametrelerden hangisinin beslenme durumunu en iyi yansıttığı konusunda hala tartışmalar olsa da 2002 ABD Kistik Fibrozis Vakfı Beslenme Komitesi'nde erişkinler için VKİ, iki yaş altındaki çocuklarda boya göre ağırlık persentili ya da ideal vücut ağırlığı yüzdesi, 2-20 yaş arasında ise VKİ persentilleri kullanılması önerilmiştir (79) .

KF'li hastaların günlük kalori gereksinimlerini karşılamak için, o yaş ve cinsiyet için önerilen günlük kalori gereksiniminin %120-200'ü verilmelidir. Bu enerjinin %15-20'si proteinlerden, %35-45'i yağlardan, kalanı ise karbohidratlardan sağlanmalıdır (81). Yiyeceklerle yeterli kaloriyi alamayan ya da ağırlık kaybı gözlenen vakalarda oral destek ürünleri verilebilir. Buna da yanıt alınmazsa nazogastrik sonda ya da gastrostomi ile enteral beslenme desteği verilmelidir. Parenteral beslenme çok invaziv, pahalı ve kompleks bir yöntem olduğu için; nakil öncesi, enteral beslenmenin yararlı olmadığı durumlarda, rezeksiyona bağlı çok kısa bağırsağı olan hastalar gibi mecburi durumlarda en son tercih edilmelidir(81).

2.9. Prognoz

Ölüm oranının yüksekliğine ve yaşam kalitesini kötüleştirici özelliğine rağmen, son yıllarda yeni ve etkin tedavi olanakları ile KF'li hastaların yaşam süresi ve kalitesinde belirgin iyileşmeler olmuştur (77). Hastalık, geçen yüzyılın başında ilk yıl içinde ölüme seyreden bir çocukluk hastalığı olarak tanımlanırken, hastalıkla ilgili bilgilerin artması, yeni tedavi yöntemlerinin keşfedilmesi, ailelerin hastalıkla ilgili bilgi düzeylerinin artmasıyla birlikte yaşam süresinde belirgin uzama sağlanmış ve erişkinleri de ilgilendiren bir hastalık haline gelmiştir (76). KF hastaları için ortalama yaşam süresi 35 yıldır, bazı hastalar nadiren 40-50 yıl yaşar. Ancak az sayıda veya hafif hastalıklı bazı hastalar 50 yaşından fazla yaşayabilir (77). Nedeni

tam olarak açıklanamamakla birlikte bu hastalıkta erkeklerin yaşam kalitelerinin kız cinsiyete göre daha iyi olduğu, sosyoekonomik düzeyi iyi olmayan ailelerin çocuklarında KF seyrinin daha kötü olduğu saptanmıştır. Ayrıca tanı yaşı ile hastalık nedeniyle kaybedilme yaşının karşılaştırılmasında, geç tanı konulanların ölüm yaşının da daha geç olduğu bulunmuştur. Bu veriler KF hastalığı tanısı geç yaşlarda konulan hastaların daha hafif klinik bulgular taşıdığını ve bunun taşınan mutasyonlarla ilişkisi olduğunu desteklemektedir. Bu bilgiler günümüz için geçerlidir ve hastalıkla ilgili gelişmelerin son iki dekatta hızlanarak artmasıyla birlikte yıllar geçtikçe iyileşmesi beklenmektedir. Hatta hastalıkla ilgili bilgilerin ve tedavi seçeneklerinin zamanla büyük hızla artması sonucunda sağ kalımla en kuvvetli ilişkisi olan prognostik faktör, doğum yılı olmuştur (78).

3. ARAÇLAR ve GEREÇLER

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda, 2007-2014 tarihleri arasında KF tanısı ile izlenen 46 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmaya klinik bulguları ve aile öyküsü nedeniyle KF düşünülen, ter testi >80 mmol/L olan ve/veya KF mutasyonu saptanan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların cinsiyetleri, yaşları, tanı yaşları, takip süreleri, anne baba eğitim düzeyleri, anne baba arasındaki akrabalık durumu, kardeş sayıları, KF'li kardeş sayıları, başvuru şikayetleri ve başvuru fizik muayene bulguları (mekonyum ileusu, psödobartter, ödem), başvuruda ve tanı sonrası beslenme durumu, pankreatik yetmezlik durumu, ter testleri, boğaz kültürü, boğaz kültürlerinde, kolonizasyon olup olmadığı, abdominal USG bulguları, varsa toraks bilgisayarlı tomografi bulguları, EKO bulguları, mutasyon analizleri, başvuru laboratuvar bulguları, hastaneye yatma nedenleri, dört yatışa ait laboratuvar değerleri, oral veya intravenöz antibiyotik kullanma ihtiyaçları, vitamin desteği, diğer ek ilaç desteği, geçirdiği cerrahi müdahaleler, diğer komplikasyonları, varsa eşlik eden ek hastalık bilgisi, oksijen desteğine ihtiyaç durumu, eşlik eden hastalık olup olmadığına ait veriler toplanmıştır.

Vakaların beslenme durumlarını belirlemek için antropometrik ölçümleri yapılmış, vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yaş gruplarına göre değerlendirilmiştir. Değerlendirmede Waterlow sınıflaması kullanılmıştır. Buna göre yaşa göre boy yüzdesi %95'in üzerinde olanlar ile boya göre ağırlık değeri %90 üzerinde olanlar normal olarak kabul edilmiştir. Yaşa göre boy değeri >%95 olup, boya göre ağırlık

değeri <%90 olan hastalar “akut malnütrisyon” olarak tanımlanmıştır. Yaşa göre boy değeri <95 olup, boya göre ağırlık değerleri >%90 olanlar “ bodur ”, <%90 olanlar “kronik-akut malnütrisyon” kabul edilmiştir. Tablo 3. 1’de beslenme durumu için kullanılan parametreler gösterilmiştir.

Tablo 3. 1 Waterlow sınıflaması

	Yaşa Göre Boy (%)	
Boya Göre Ağırlık (%)	>% 95	<% 95
>% 90	Normal	Bodur
<% 90	Akut malnütrisyon	Kronik-Akut malnütrisyon

İlk başvuru sırasında ishal, yağlı gaita çıkarma, kilo alamama gibi şikayetlerle başvuran ve malnütrisyonu bulunan hastalarda klinik olarak pankreatik yetmezlik düşünülmüştür.

Altı ay içinde 3 kez balgam veya boğaz kültürlerinde *P.aureginosa* üremesi saptanan hastalar kronik kolonizasyon olarak tanımlanmıştır.

Ter testi Nanoduct Konduktivite yöntemi ile çalışılmış >80mmol/L anlamlı, 60-80 mmol/L şüpheli, <60 mmol/L normal olarak değerlendirilmiştir. Her hastaya tanı için en az 2 kez ter testi yapılmıştır.

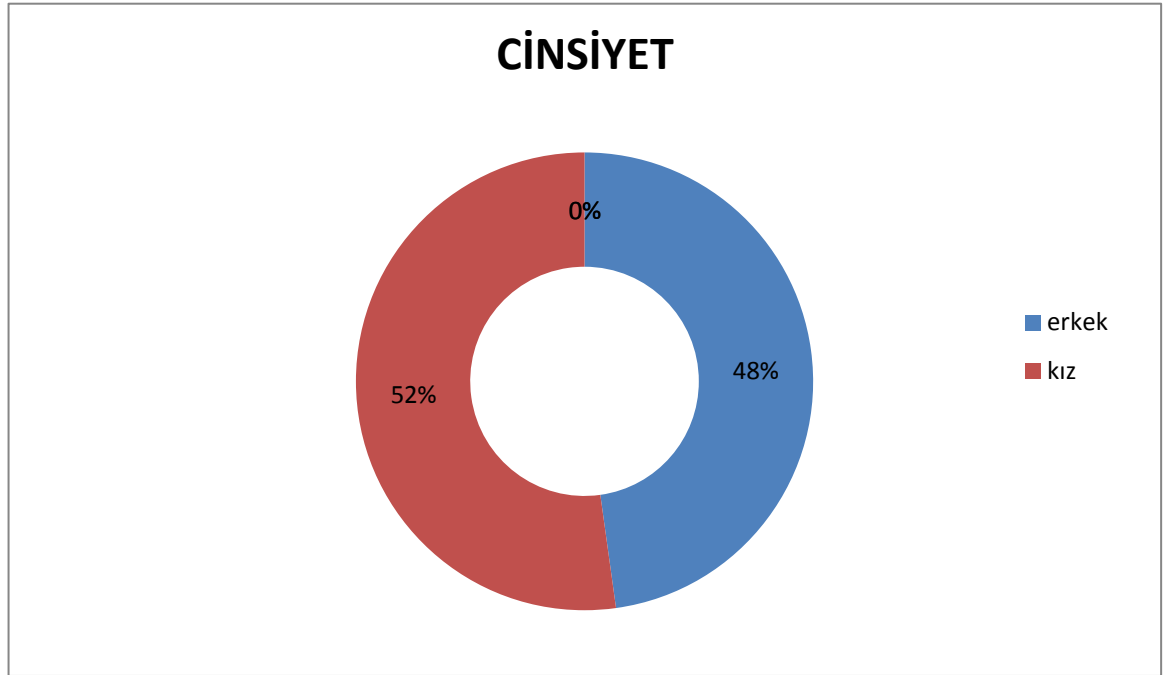
Hastaların bilgileri “Ulusal KF Vaka Takip Sistemi” programına girilmiştir. İstatistiksel değerlendirme için veriler SPSS 15. 0 programına aktarılmıştır. Çalışma Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 28.11.2013 tarihinde alınan OMÜ KAEK 2013/442 karar ile onaylanmıştır.

Verilerin özetlenmesinde nitel değişkenler için sayı ve yüzde, nicel değişkenler için, normal dağılıma uyum olması durumunda aritmetik ortalama ve standart sapma, istatistikleri kullanılmıştır. Gruplar arasında nitel değişkenler açısından fark olup olmadığı Likelihood Ratio testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında nicel değişkenler açısından fark olup olmadığı, parametrik test varsayımları sağlanamadığında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analizi ile, varsayımlar sağlandığında bağımsız gruplarda t-testi ile değerlendirilmiştir. Hipotezlerin test edilmesinde, $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda KF tanısı ile izlenen 46 vakanın değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastaların ilk başvurudaki, son kontrollerdeki ve hastaneye yatışlarındaki bulguları incelenmiştir.

KF'li vakaların 22'si (%47,8) erkek, 24'ü (%52,2) kızdır. K/E oranı 1,09'dur. Vakaların cinsiyete göre dağılımı şekil 4. 1'de gösterilmiştir.



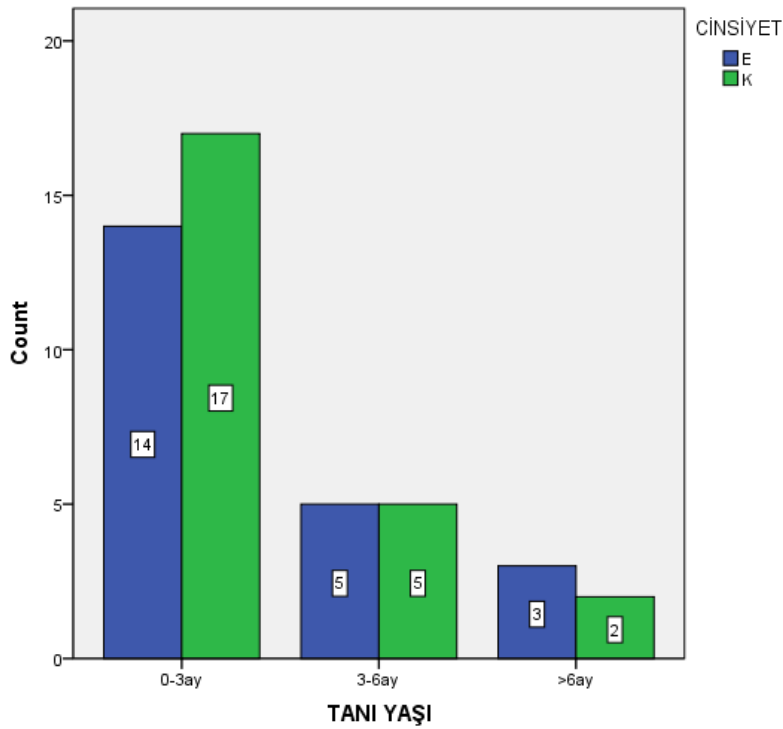
Şekil 4. 1 Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların soygeçmiş öyküleri sorgulandığında 14 (%30,4) hastanın anne babası arasında akrabalık olduğu, 20 (%56,5) hastanın, 23 KF'li kardeşi olduğu, bunlardan 11'inin (%23,9) exitus olduğu öğrenilmiştir.

Hastaların geldikleri şehirlere bakıldığında 28 (%60,8) hastanın Samsun'da yaşadığı, geri kalan 18 (%39,2) hastanın çevre illerden geldiği saptanmıştır. Bunun da büyük çoğunluğunun 7 (%15,2) hasta ile Tokat olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların anne baba eğitim düzeyleri sorgulanmış, 24 (%52) hastanın ebeveyn bilgilerine ulaşılabilmektedir. Annelerden 10'unun (%21,7) ilkokul, 6'sının (%13) ortaokul, 6'sının (%13) lise, 2'sinin (%4,3) ise hiç okuryazarlığı olmadığı öğrenilmiştir. Babalardan 12'sinin (%26) ilkokul, 5'inin (%26) lise, 5'inin (%10,8) üniversite, 1'inin (%2,17) ortaokul ve 1'inin (%2,17) hiç okuryazarlığı olmadığı saptanmıştır.

Hastaların tanı yaşları 1ay ile 108 ay arasında değişmekte olup 6 aydan önce tanı konulan hasta sayısı 41 (%89,1) idi. Bu hastaların da 31'i (%67,3), 0-3 ay arasında, 10'u (%21,7) 3-6 ay arasındaydı. Beş hasta (%10,8) ise 6 aydan büyüktü. Bunların da %2,1'i 7-12 ay arasında olup, %8,8'i ise, >1 yaş olarak saptanmıştır. Hastaların tanı yaşı ortalaması $10,22 \pm 1,76$ ay, ortanca tanı yaşı 4,75 ay idi. Tanı aldıkları yaşa göre cinsiyetlere baktığımızda, 0-3 ay arası tanı alan 31 hastanın 14'ü erkekti. Tanı yaşları ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,742$). Tanı yaşları ile cinsiyet arasındaki ilişki şekil. 4. 2 de verilmiştir.



Şekil 4. 2 Tanı yaşı-cinsiyet dağılım

Vakaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2009 yılından sonra yeni tanı alan vakalarda artma olduğu fark edilmiş, en çok 2009 ve 2011 yıllarında sırasıyla 9 (%19,5) ve 8 (%17,3) hastaya tanı koyulmuştur.

Hastaların başvuru şikayetleri sorgulandığında; 15'inde (%32,6) kusma, 14'ünde (30,4) öksürük, 13'ünde (%28,2) kilo alamama, 11'inde (%23,9) ishal, yakınmaları olduğu görülmüştür. Diğer nedenler de Tablo 4. 1 de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1 Hastaların başvuru nedenleri

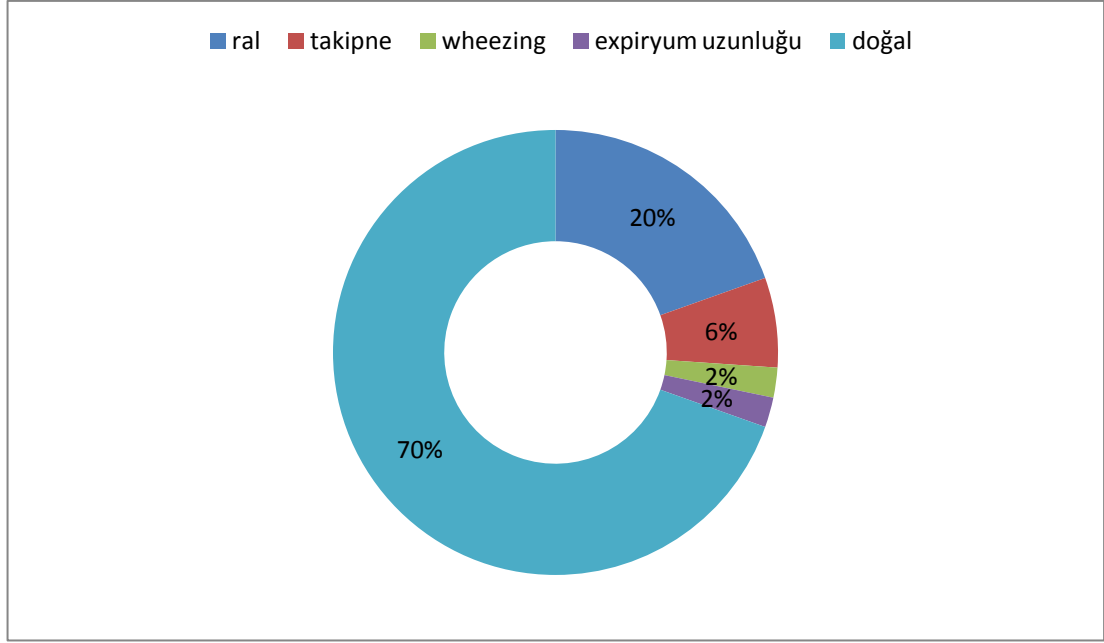
BAŞVURU NEDENLERİ	N=46	%
KUSMA	15	32,6
ÖKSÜRÜK	14	30,4
KİLO ALAMAMA	13	28,2
İSHAL	11	23,9
GAİTA YAPAMAMA (MEKONYUM İLEUSU)	5	10,8
EMMEDE ZAYIFLIK	4	15,3
ATEŞ	3	6,5
HIRILTILI SOLUNUM	3	6,5
KARIN AĞRISI	3	6,5
KARDEŞİNDE KF SAPTANMASI	3	6,5
TEKRARLAYAN AKCİĞER ENFEKSİYONU	2	4,3
DIŞMERKEZDEN TETKİK AMAÇLI	2	4,3
BACAKLARDA ŞİŞLİK	1	2,1
SARILIK	1	2,1
YARIK DAMAK	1	2,1

Yapılan fizik muayenelerinde, 38 (%82,6) hastanın malnütrisyonu olduğu, bunların da 16'sı (%34,7) kronik-akut, 12'si (%26) akut, 10'unun (%21,7) bodur

olduğu görülmüştür. Hastaların 14'ünde (%30,4) ral, takipne, wheezing, expiryum uzunluğu gibi solunum sistemine ait bulgular (Şekil 4. 3), 13'ünde (%28,2) hepatomegali, 12'sinde (%26) ödem, 9'unda (%19,5) fontanel çöküklüğü, turgor tonusta azalma gibi dehidratasyon bulguları saptanmıştır (Tablo 4. 2). Buna göre hastaların 12'si (%26) ödem, hipoalbuminemi, malnütrisyon, anemi tablosu ile 9'u (%19,5) pseudobartter tablosu ile 9'u (%20) akciğer enfeksiyonu/bronşiolit tablosu ile 5'i (%10,8) mekonyum ileusu ile başvurmuştur.

Tablo 4. 2 İlk başvurudaki fizik muayene bulguları

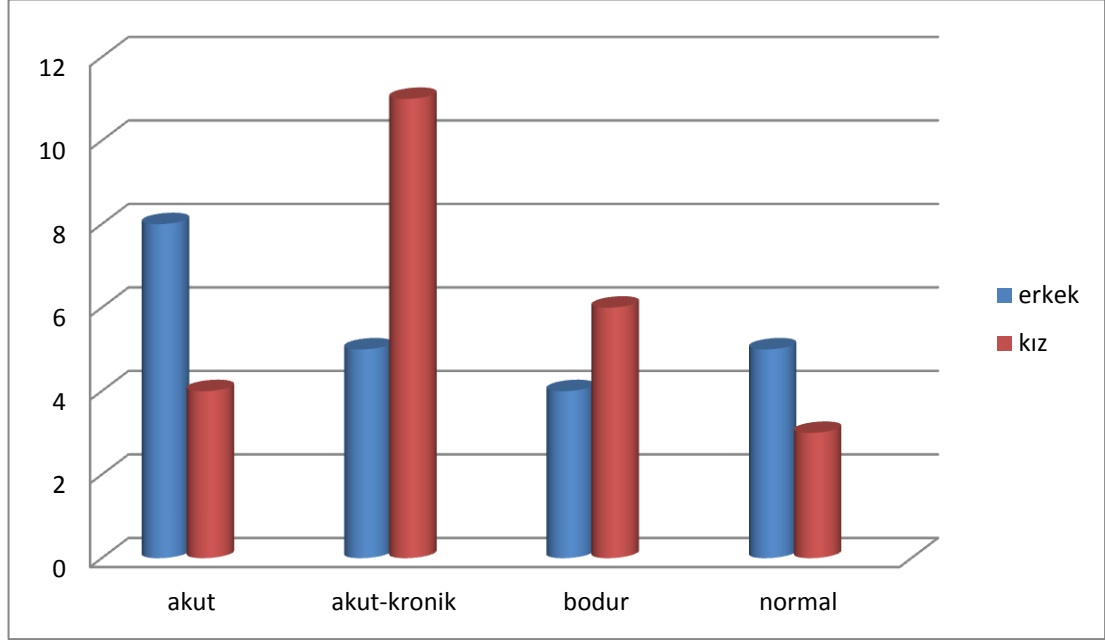
FM BULGULARI	N=46	%
Malnütrisyon	38	82,6
Kronik-akut	16	34,7
Akut	12	26
Bodur	10	21,7
Solonum sistemine ait bulgular	14	30,4
Ral	9	19,5
Takipne	3	6,5
Wheezing	1	2,1
Ekspiryum uzunluğu	1	2,1
Hepatomegali	13	28,2
Ödem	12	26
Dehidratasyon bulguları(Fontanel çöküklüğü, Turgor tonusta azalma)	9	19,5
Üfürüm	6	13
Solukluk	5	10,8
İndirek Hiperbilirubinemi	4	8,6
Rektal prolapsus	2	4,2
Çomak parmak	1	2,1



Şekil 4. 3 Solunum sistemi fizik muayene bulguları

Hastaların çoğuna ilk 3 ayda tanı konulduğu için başvuru sırasında beslenmelerinde anne sütü ile beslenme ağırlıktadır. Vakaların 17'si (%36,9) sadece anne sütü ile 2'si (%4,3) de sadece formül mama ile beslenmektedir. 3 (%6,5) hasta normal sofraya diyeti alırken, geri kalanlar anne sütü ve mama almaktadır. Hastaların tanı sırasındaki vücut ağırlığı ve boy ölçümleri antropometrik ölçümlere göre hesaplanmıştır. Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık parametrelerini baz alarak karşılaştırma yapan Waterlow sınıflamasına göre, 8'i (17,3) normal olarak saptanmıştır. Onaltı (%34,7) hasta akut-kronik malnütrisyonlu, 12'si (%26) akut malnütrisyonlu, 10'u (%26,7) bodur olarak bulunmuştur. Yaşa göre boy yüzdesi ortalama olarak %92,28 iken, boya göre ağırlık yüzdesi ortalama olarak %88,5 olarak saptandı. Cinsiyete göre beslenme durumu karşılaştırıldığında, erkeklerin 8'i (%17,3) akut malnütrisyonlu, 5 (%10,8)'i akut kronik malnütrisyonlu, 5 (%10,8)'inin bodur olduğu saptanmıştır. Dört (%8,7) erkek hastada beslenme durumunun normal olduğu görülmüştür. Kızlarda, 11 (%24) hastanın akut-kronik malnütrisyonu, 5 (%10,8) hastanın bodur olduğu ve 4 (%8,7) hastanın akut malnütrisyonu olduğu görülmüştür. Dört (%8,7) kız hastanın da normal beslenme durumunun olduğu saptanmıştır. Kız ve erkeklere göre dağılımında, kız ve erkekler arasında beslenme

durumu olarak fark saptanmamıştır.(P=0,848) Hastaların beslenme durumu şekil 4. 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 4 Hastaların beslenme durumu

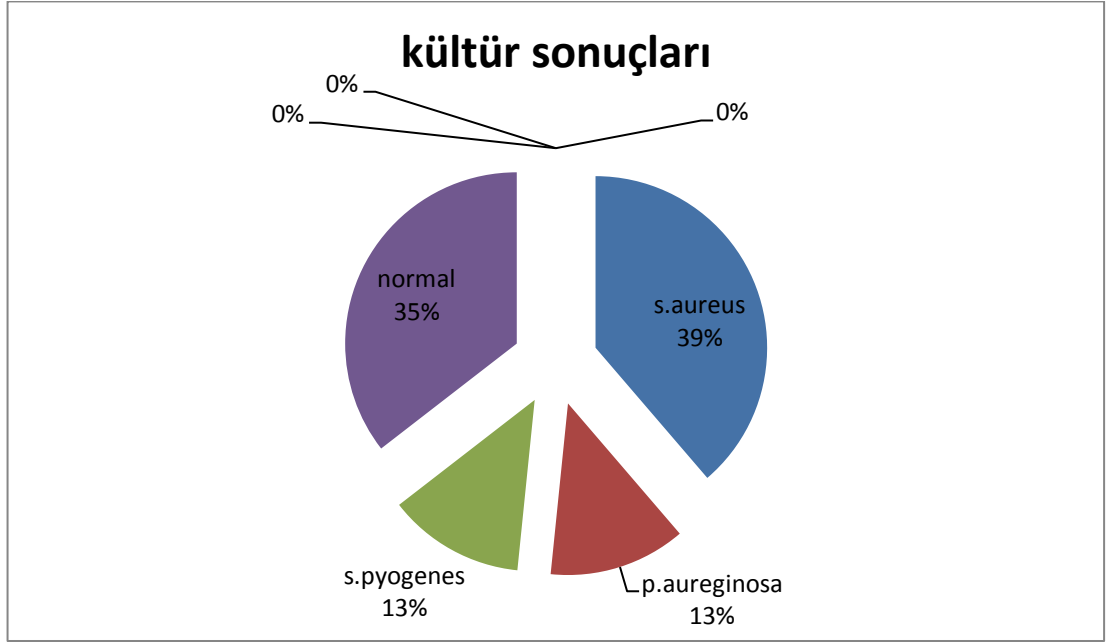
Hastalara en az bir kez, çoğuna iki kez ter testi yapılmıştır. Ter testi sonuçlarına bakıldığında 1.ter testi ortalaması $97,62 \pm 22,57$ mmol/L ortanca değer; 107,5 (38-130 mmol/L) ve 2. ter testi ortalaması $102,73 \pm 21,59$ mmol/L, ortanca değer; 95 mmol/L (28-129 mmol/L) olarak hesaplanmıştır.

Vakaların ilk başvuru sırasındaki laboratuvar tetkiklerine bakıldığında 28'inde (%60,8) gaitada yağ hazmında bozukluk mevcuttu. Ancak klinik olarak değerlendirildiğinde hepsinde pankreatik yetmezlik olduğu düşünülmüş ve pankreas enzim tedavisi başlanmıştır. Hastaların 23'ünde (%50) anemi, 23 (%50) hastada transaminaz yüksekliği, 19 (%41,3) hastada elektrolit bozukluğu, bunların hepsinde Na düşüklüğü varken, 14 (%30,4) hastada Cl düşüklüğü, 10'unda (21,7) K düşüklüğü, saptanmıştır. On iki (%26) hastada hipoalbuminemi görülmüştür. Hastaların 9'unda (%19,5) metabolik alkaloz saptanmıştır. Dört (%8,6) hastada pankreas enzimlerinde yükseklik, 3 (%6,5) hastada böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır (Tablo 4. 3).

Tablo 4. 3 Vakaların tanı sırasındaki laboratuvar bulguları

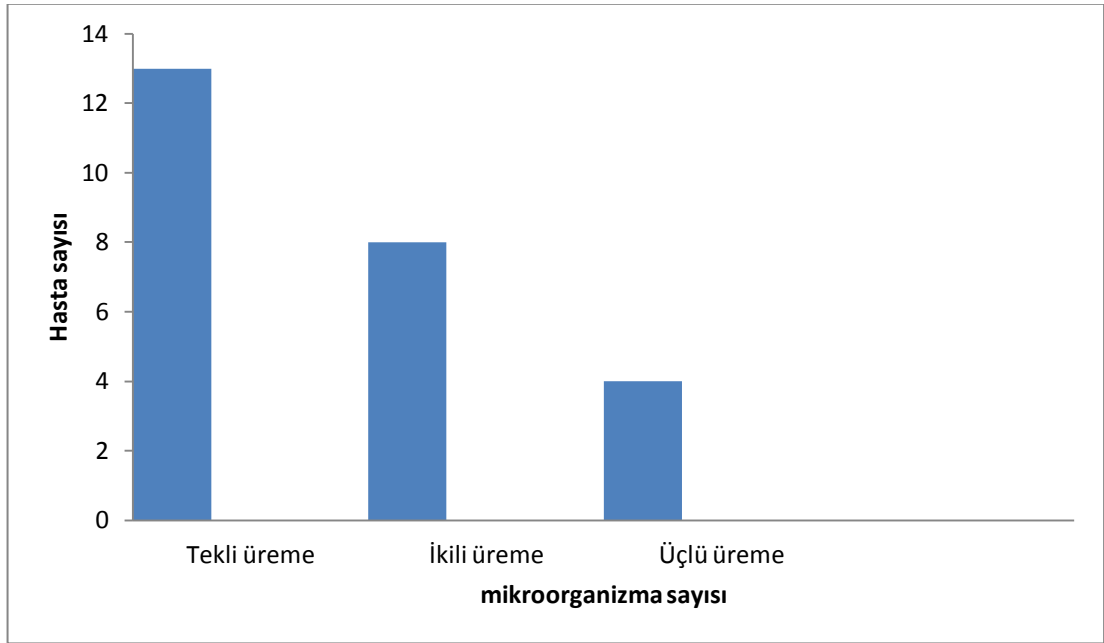
Laboratuvar	N=46	%
Yağ emiliminde bozukluk (Kalitatif Yöntem ile)	28	61
Anemi (<Yaşına göre Hb değeri)	23	50
Transaminaz yüksekliği (AST, ALT >50 U/L)	23	50
Hiponatremi (Na <135 mEq/L)	19	41
Hipokloremi (Cl<105 mEq/L)	14	30
Hipoalbuminemi (Alb<2,5 gr/dL)	12	26
Hipokalemi (K<3,5 mEq/L)	10	22
Metabolik alkaloz (PH>7,45 HCO ₃ >27 meq/L)	9	20
Pankreas enzim yüksekliği (amilaz, lipaz >140 U/L)	4	9
BFTyüksekliği (BUN>20mg/dL) (Cr>0,9mg/dL)	3	7

İlk tanı sırasında 31 (%67,3) hastadan boğaz kültürü veya balgam kültürü alınmıştır. İlk tanı sırasında boğaz veya balgam kültürü yollanmış olan 31 hastanın, 11'inde (%35,4) normal boğaz florası bulunmuştur. Oniki (%38,7) hastada *S.aureus* üremesi, 4 (%12,9) hastada *P.aureginosa* üremesi ve yine 4 (%12,9) hastada *S.pyogenes* üremesi saptanmıştır.



Şekil 4. 5 Kültür sonuçları

Kültürlerde üreyen mikroorganizma sayısı değerlendirildiğinde ise, 13 (%28,2) hastada bir, 8 (%17,3) hastada iki, 4 (%8,7) hastada üç, mikroorganizma ürediği tespit edilmiştir. Kültürde üreyen mikroorganizma sayısı şekil 4. 6 da gösterilmiştir.



Şekil 4. 6 Kültürde üreyen mikroorganizma sayısı

Hastaların 42'sinin (%91,3) KFTR gen mutasyon analizleri çalışılmıştır. Sekiz (%19) hastada bakılabilen mutasyonların hiçbiri saptanamadı. Yedi (%16,6) hastada F508del mutasyonu homozigot, 13 (%30,9) hastada heterozigot olarak saptanmıştır.

Bunların 2'sinin (%15,3), V470M ile birleşik heterozigot olduğu görülmüştür (Tablo 4. 6). Hastaların allel frekans dağılımına bakıldığında F508del allel frekansı %56,2 bulunmuştur. Saptanan diğer mutasyonlar Tablo 4. 7'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 6 Hastaların F508del mutasyonu açısından dağılımı

Mutasyon	N=42	%
Diğer/Diğer	14	33,3
F508del/Bilinmeyen	11	26,1
Bilinmeyen/Bilinmeyen	8	19
F508del/F508del	7	16,6
F508del/diğer	2	4,7

Tablo 4. 7 KF'li hastaların allel frekans dağılımı

KF MUTASYONU	N=48	%
F508del	27	56,2
Homozigot	7	
Heterozigot	13	
V470M	10	20,8
Homozigot	4	
Heterozigot	2	
N1303K	4	8,3
Heterozigot	2	
Homozigot	1	
2789+5G-A	1	2
7q31.2 del	1	2
IVS89T	1	2
K1052V	1	2
d1677	1	2
R1162X	1	2
7T polimorfizm	1	2

İlk başvuru sırasında ultrasonografi yapılan 40 hastanın 19 (%47,5)'unda bulguları doğaldı. Altı (%15) hastanın karaciğer parankiminde ekojenite artışı, 5 (%12,5) hastada mekonyum ileusu, 4 (%10) hastada böbrek parankim ekojenite artışı, 3 (%7,5) hastada hepatomegali, 3 (%7,5) hastada kolelithiazis, , 2 (%5) hastada renal toplayıcı sistemde dolgunluk, 2 (%5) hastada nefrolithiazis, 2 (%5) hastada da batın içi serbest mayi saptandı. Birer hastada böbrek agenezisi, mezenter lenfadenopati mevcuttu. Abdominal usg bulguları tablo 4. 4 te verilmiştir.

Tablo 4. 4 Abdominal ultrasonografi bulguları

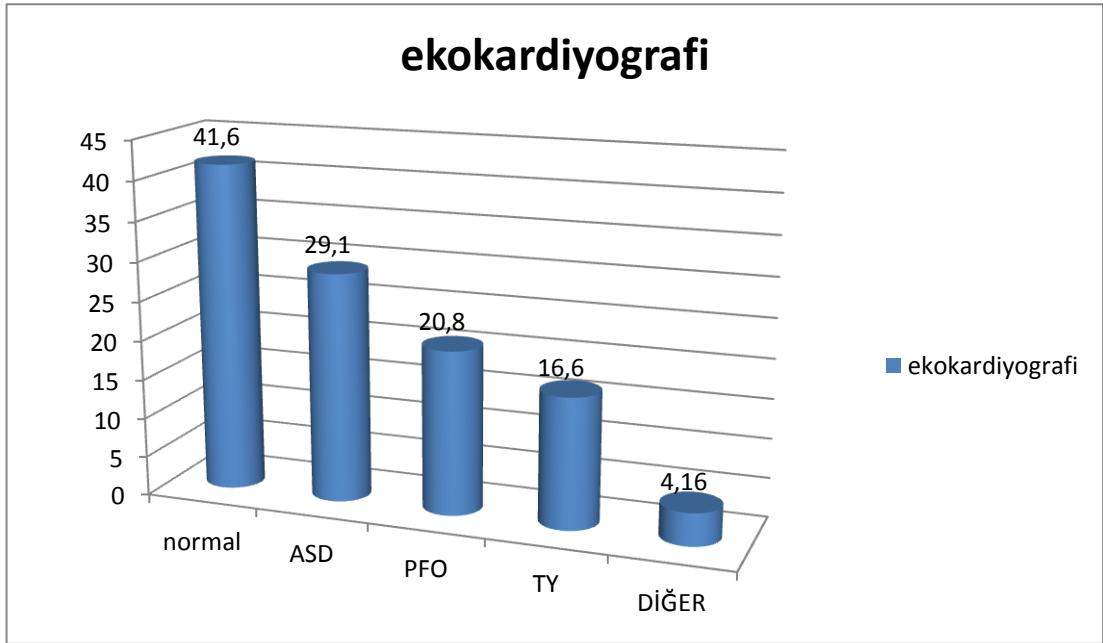
ABDOMİNAL USG BULGULARI	N=40	%
Karaciğer parankim ekojenite artışı	6	15
Mekonyum ileusu	5	12,5
Böbrek parankim ekojenite artışı	4	10
Hepatomegali	3	7,5
Kolelithiazis	3	7,5
Renal toplayıcı sistemde dolgunluk	2	5
Nefrolithiazis	2	5
Batınıçi serbest mayi	2	5
Mezenter lenfadenit	1	2,5
Böbrek agenezisi	1	2,5

Akciğer tomografisi çekilen 9 hastada, en sık görülen patolojik bulgu 5 (%55,5) hasta ile konsolidasyon alanları idi. Tablo 4. 5'te akciğer tomografi bulguları gösterilmiştir.

Tablo 4. 5 Akciğer tomografi bulguları

BULGULAR	N=9	%
Konsolidasyon	5	55,5
Bronşektazi	1	11,1
Hava kisti	1	11,1
Plevral mayi	1	11,1
Pnömotoraks	1	11,1
Atelektazi	1	11,1
Paravertebral kalınlaşma	1	11,1
Pnömosel	1	11,1

Hastaların 24'üne (%52) üfürüm duyulması ve/veya kontrol amacıyla ekokardiyografik inceleme yapıldı. Bunların 7'sinde (%29,1) ASD, 5'inde (%20,8) PFO, 4'ünde (%16,6) TY saptandı ve daha nadir olarak PS, MY, ASA, VSD mevcuttu.



Şekil 4. 7 Hastaların ekokardiyografi bulguları

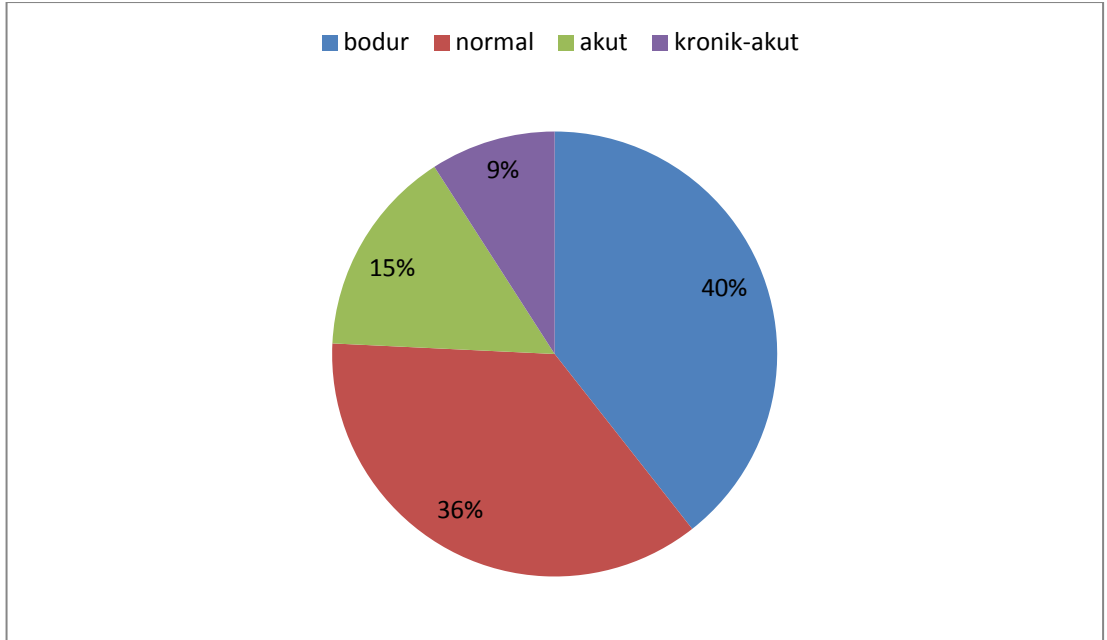
İzlem süresince KF tanısı alan 46 hastadan 4'ü (%8,6) kaybedilmiş, 9'u (%19,5) düzenli takipten çıkmıştır. Exitus olan 4 hastanın biri evde, diğerleri hastanede exitus olmuştur. Exitus olanların 2'si 3,5 aylık, 1'i 5,5 aylık ve diğerinin de 10 aylık olduğu saptanmıştır. (Tablo 4. 6)

Tablo 4. 6 Exitus olan hastaların verileri

	1. hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta
Başvuru yaşı	4ay	2,5ay	2gün	3ay
Tanı yaşı	4ay	3ay	1ay	4ay
Exitus yaşı	10ay	3,5ay	3,5ay	5,5ay
Başvuru şikayeti	Kusma, ishal, öksürük	Kilo alamama, ishal kansızlık	Gaita yapamama, kusma (mekonyum ileusu)	Kilo alamama, kusma
1.Ter testi	94 mmol/L	98 mmol/L	129 mmol/L	103 mmol/L
2.Ter testi	90 mmol/L	yok	120 mmol/L	114 mmol/L
Mutasyon	bakılmamış	N1303K hom	bakılmamış	F508del hom
Akrabalık	var	var	yok	yok
Yatış sayısı	2 kez yatmış	1 kez yatmış, yatarken exitus	3 kez yatmış, sonyatışı;öksürük, ateş	2 kez yatmış, sonyatışı;öksürük, solunum sıkıntısı
Kültür	Tak kx de <i>P.aureginosa</i>	Üreme yok	Tak kx de <i>P.aureginosa</i>	Tak kx de <i>P.aureginosa</i>
Ölüm nedeni	Evde exitus	sepsis	sepsis	sepsis

İzlemi devam eden 33 (%71,7) hastanın son kontrolde yaş ortalaması $62,09 \pm 46,254$ ay olup izlem süresi ortalaması, $49,45 \pm 42,60$ ay (minimum 42- maksimum 206) olarak bulunmuştur.

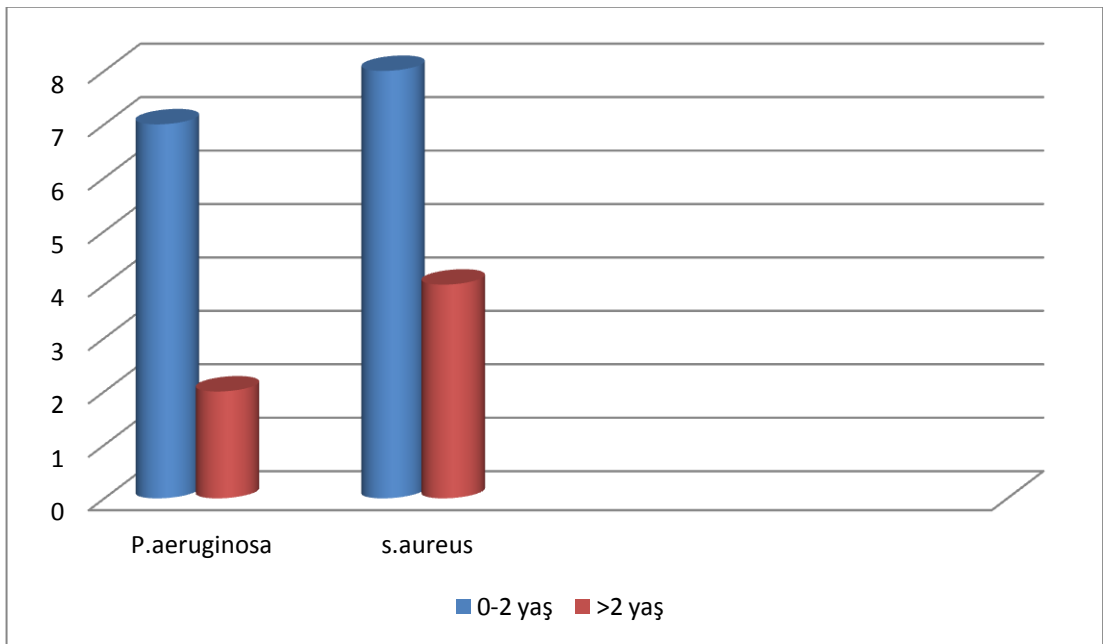
Düzenli takipleri devam eden hastaların son kontrollerindeki beslenme durumları değerlendirildiğinde 13'ünün (%39,3) bodur, 5'inin (%15,1) akut, 3'ünün (%9) kronik-akut malnütre olduğu, 12'sinin (%36,3) olduğu görülmüştür (Şekil 4.9).



Şekil 4. 8 Son kontroldeki beslenme durumu

Hastaların izlemleri sırasında balgam veya boğaz kültüründe en az bir kez üremesi olan 27 hastanın, 12'sinde (%44,4) *S.aureus* üremesi, 9 (%33,3) hastada *P.aeruginosa* üremesi, 4 (%14,8) hastada *E.coli*, 3 (%7,8) hastada *C.albicans*, 2

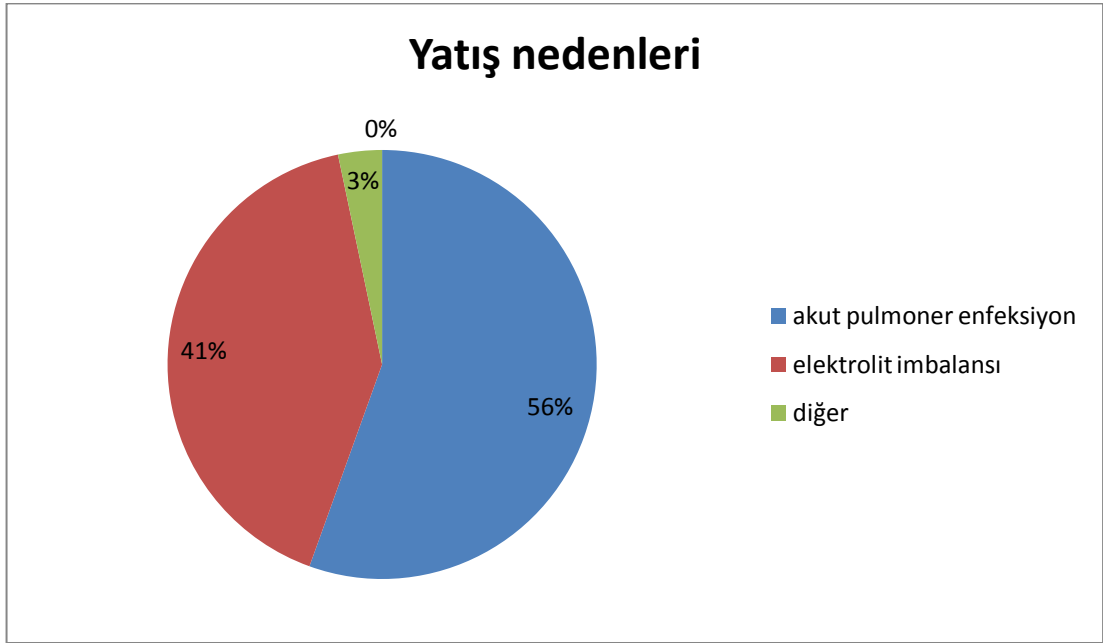
(%7,4) hastada gram negatif basil, 1 (%3,7) hastada *A.baumani*, 1 (%3,7) hastada da *K.pneumonia* üremesi saptanmıştır. Yaş gruplarına göre *S.aureus* ve *P.aureginosa* üreme oranlarına bakıldığında, 0-2 yaş arası; *P.aeruginosa* üremesi 7 (%15,2) hastada, *S.aureus* üremesi 8 (%8,7) hastada olduğu tespit edilmiştir. Geriye kalan >2 yaş üstü hastalarda 4 (%10,8) hastada *S.aureus*, 2 (%4,3) hastada *P.aeruginosa* üremesi olduğu görülmüştür (Şekil 4. 7). Altı ay içinde 3 kez boğaz ve/veya balgam kültüründe *P.aureginosa* üremesi olan 3 (%33,3) hastada kronik kolonizasyon saptandı.



Şekil 4. 9 *P.aureginosa* ve *S.aureus* üremelerinin yaşlara göre dağılımı

Hastaların 5'ine (%10,8) tüberkülin deri testi yapılmış, 3'ünde (%60) pozitif saptanarak izoniazid proflaksisi verilmiştir. Hastaların hiçbirinin kültüründe mikobakteri üremesi olmamış, klinik olarak tüberküloz düşündürecek bulguları saptanmamıştır.

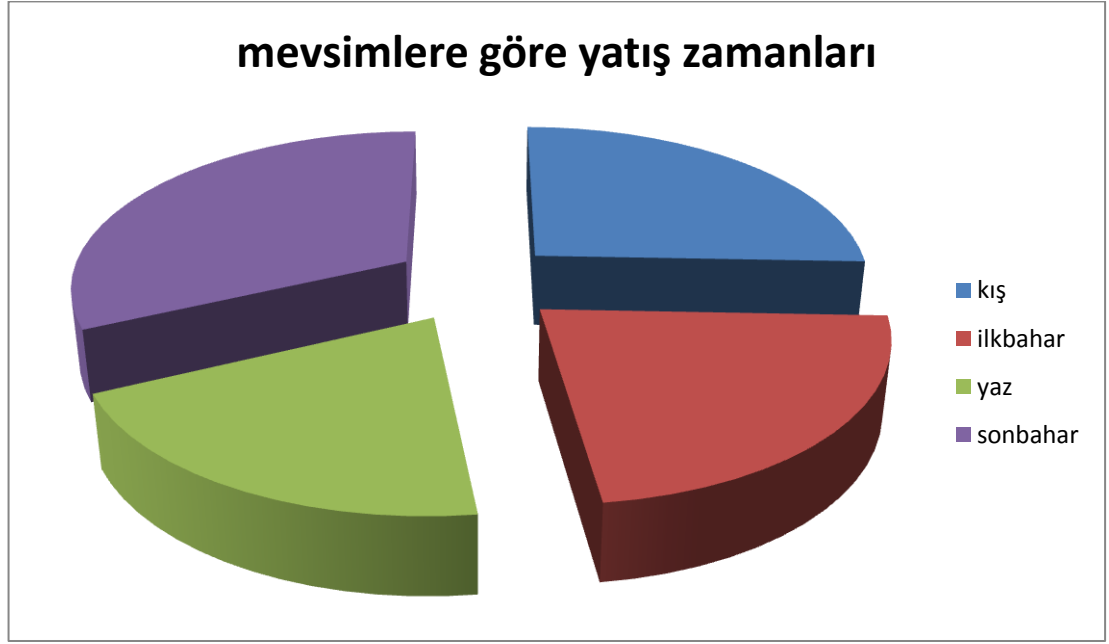
Kırkaltı hastanın 41'inin (%89,1) izlem süresince en az 1 kez (ortalama 4,59) hastaneye yatırılarak tedavi edildiği görülmüştür. Bu yatışların en sık %55,5 ile akut pulmoner hastalık, %41,2 ile elektrolit imbalansı ve/veya dehidratasyon nedeniyle olduğu görülmüştür.



Şekil 4. 10 Hastaneye yatış nedenleri

Hastaların ortalama hastanedeki yatış gün sayısı 16 gün olarak saptanmıştır. Hastaların yaptığı 125 yatıştan, 40'ı (%32) sonbahar aylarında, 32'si (%25,6) kış aylarında 28'i (%22,4) ilkbahar aylarında, 25'i (%20) yaz aylarında olduğu

görülmüştür. Hasta yatışlarının mevsimlere göre farklılık göstermediği anlaşılmıştır. Şekil 4. 10'da mevsimlere göre yatış zamanları gösterilmiştir.



Şekil 4. 11 Yatış zamanlarının mevsimlere göre dağılımı

Vakaların laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde, hastanede yatış yapılan, dört başvuru değeri baz alınmıştır. Buna göre;

Tam kan sayımı incelemesinden; beyaz küre, hemogloblin, hematokrit, trombosit ortalamaları Tablo 4. 12 de gösterilmiştir.

Biyokimya parametrelerinden; Na, K, Cl, Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, albumin değeri incelenmiştir. Laboratuvar ortalama değeri Tablo 4. 13 de gösterilmiştir.

Tablo 4. 12 Tam kan sayımı parametrelerinin ortalaması

YATIŞ NO	Beyaz küre (bin/uL)	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)	Trombosit (bin/uL)
1.yatış	12,9	10,5	30,7	420
2.yatış	14,2	11,1	32,5	510
3.yatış	16,6	11,7	34,4	486
4.yatış	16	11,5	35,2	442

Tablo 4. 13 Biyokimya parametrelerinin ortalaması

Yatış no	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Glu mg/dL	Bun mg/dL	Kr mg/dL	Ast U/L	Alt U/L	Alb Gr/dL
1.	131,8	4,05	94,5	101	8,6	0,57	61,5	49,1	2,9
2.	127,3	3,53	86,9	100	16	0,37	71,1	57,6	3,5
3.	131,2	3,74	90,3	105	13	0,34	44,2	30,7	4,0
4.	133,5	3,80	93,0	98	14	0,32	68,6	59,1	4,0

Hastaların izlemlerinde gastro özefageal reflü hastalığının (GÖR), 30 (%65) hastada gelişen en sık komplikasyon olduğu görüldü. Bunların 6'sı (%20) 24 saat ph monitorizasyonu ile saptanmış, 24'ü (%80) klinik olarak tespit edilmişti. Yirmiüç (%50) hastada karaciğer enzimlerinde bozulma, 6 (%13) hastada karaciğerde yağlanma, 5 (%11) hastada pankreatit, 3 (%6,5) hastada hepatomegali mevcuttu. (Tablo 4. 9). Hastaların 15'inde (%32) hastaların 3'ünde hepatomegali ve

transaminaz yüksekliği beraber eşlik ediyordu. Beş (%11) hastada pankreatit, 4 (%9) hastada GÖR, pankreatit birlikteliği vardı. Üç hastada kolelithiazis saptandı. (Tablo 4. 9). Solunum sistemine ait gelişen komplikasyonlar değerlendirildiğinde 1 hastada pnömotoraks, 1 hastada astım, 1 hastada atelektazi saptandı.

Tablo 4. 9 En sık GİS Komplikasyonları

KOMPLİKASYON	N=46	%
Gastroözefageal reflü	30	65
Transaminaz yüksekliği	23	50
Karaciğerde yağlanma	6	13
Pankreatit	5	11
Hepatomegali	3	6,5
Kolelithiazis	3	6,5

Hastaların cerrahi girişimleri sorgulandığında 9 hastada (%19,5) çeşitli cerrahi müdahaleler yapıldığı görüldü. En sık yapılan girişimin 6 hastayla (%66,6) mekonyum ileus operasyonu olduğu saptandı. Diğer cerrahi girişimler birer hasta ile

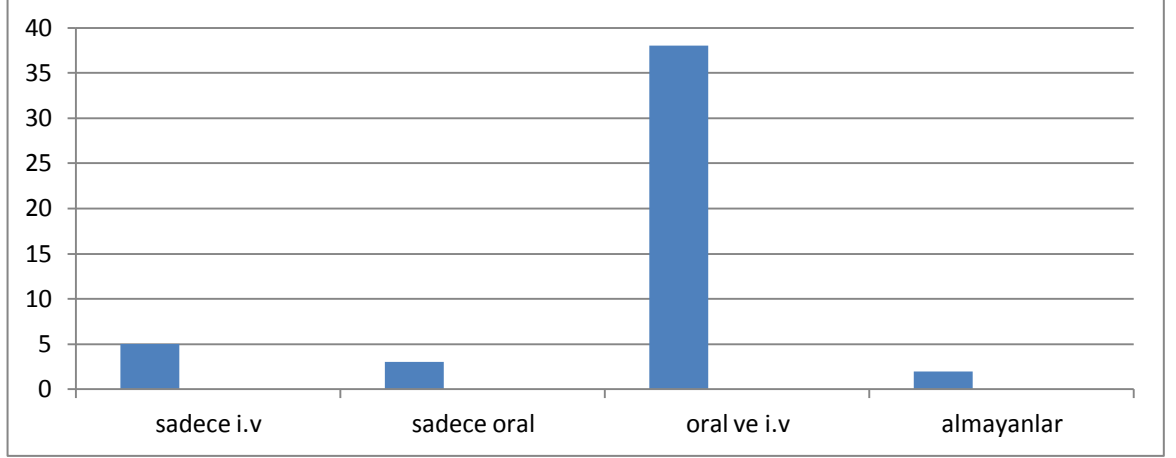
trakeotomi, bronkoskopi, adenoidektomi, toraks tüpü takılması, rektal prolapsus operasyonu, inmemiş testis ameliyatı, ventriküloperitoneal şant takılması nedenleri ile cerrahi müdahale gördükleri belirlendi. (Tablo 4. 8).

Tablo 4. 8 Yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı

CERRAHİ GİRİŞİM	N=9	%
Mekonyum İleusu	6	66,6
Trakeotomi	1	11,1
Bronkoskopi	1	11,1
Adenoidektomi	1	11,1
Toraks tüpü takılması	1	11,1
Rektal prolapsus cerrahisi	1	11,1
İnmemiş testis cerrahisi	1	11,1
V-P şant cerrahisi	1	11,1

Tüm vakalardan 7'sine (%15) KF'e ek olarak bir hastalık daha eşlik ediyordu. Eşlik eden hastalıkların; konjenital hipotroidi, subklinik hipotroidi, çölyak hastalığı, safra kesesi agenezisi, konjenital hidrosefali, epilepsi, yarık damak olduğu saptandı.

Hastaların izlem süresinde antibiyotik kullanımlarına baktığımızda tanı konulduktan sonra 2 (%4,34) hasta hariç, geriye kalan 44'ünün (%95,6) antibiyotik ihtiyacı olduğu görülmüştür. Bu hastalardan 5 (%11,3) hastanın sadece i.v antibiyotik aldığı, 3 (%6,8) hastanın sadece oral antibiyotik aldığı saptanmıştır. 38 (%86,3) hastanın hem oral hem i.v antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Hastaların evde antibiyotik kür sayısına bakıldığında ortalama olarak 3 kür aldıkları bulunmuştur. Hastanedeki antibiyotik kür sayısı 5,3 olarak saptanmıştır. Antibiyotik kullanımı şekil 4. 9 da gösterilmiştir.



Şekil 4. 12 Antibiyotik kullanımı

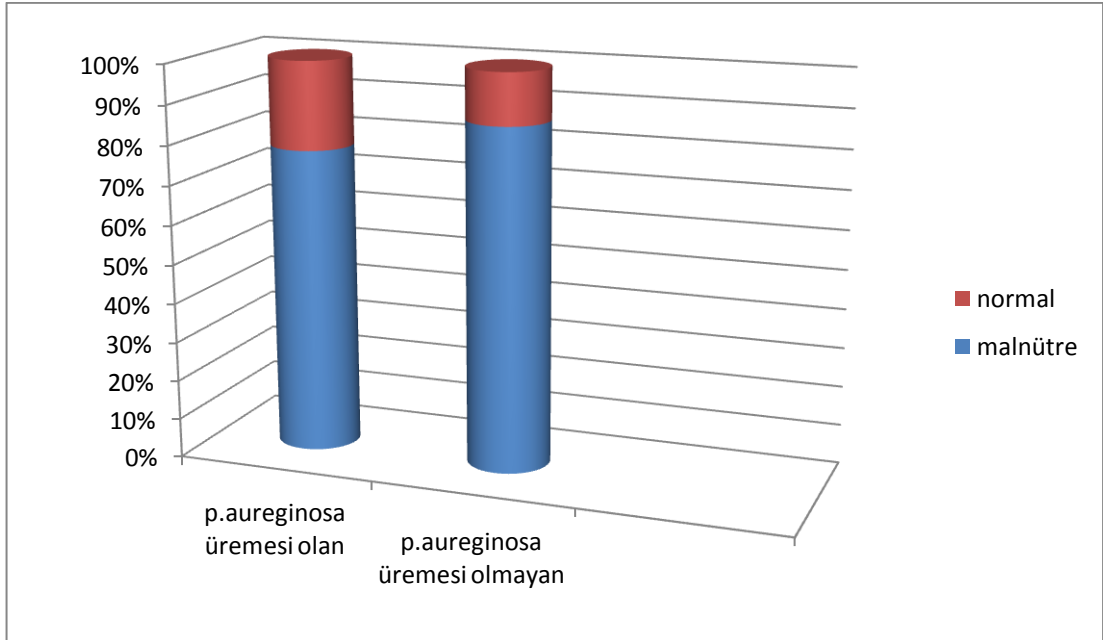
Hastaların aldığı diğer tedaviler sorgulandığında, tümünün pankreas enzim replasman tedavisi ve yine hepsinin solunum fizyoterapisi, 42 (%91) hastanın multivitamin, 29'unun (%63) bronkodilatatör, 29 (%63) hastanın antireflü tedavi, 28 (%61) enteral beslenme desteği, 24'ünün (%52) ursodeoksikolikasit (UDKA), 19 (%41) hastanın rekombinan insan deoksiribonükleaz (Dornaz alfa), 13 (%28) hastanın tuz desteği, 12 (%26) hastanın potasyum desteği, 6 (%13) hastanın demir desteği, 5 (%10,8) hastanın oksijen desteği, 4 (%8,6) hastanın kronik solunum yetmezliği nedeniyle non-invaziv mekanik ventilatör desteği saptanmıştır (Tablo 4. 11).

Tablo 4. 11 Diğer tedaviler

EK TEDAVİLER	N=46	%
Pankreas enzimi	46	100
Solunum fizyoterapisi	46	100
Multivitamin (A, D, E, K)	42	91
Anti-reflü	29	63
İnhalesteroidve/veya bronkodilatator	29	63
Enteral beslenme desteği	28	61
UDKA	24	52
Dornaz alfa	19	41
Tuz (%3 NaCl) desteği	13	28
Potasyum desteği	12	26
Demir desteği	6	13
Oksijen tedavisi	5	10,8
Non-invaziv mekanik ventilator	4	8,6

Bütün bu dosya verileri baz alınarak;

İzlemleri süresince en az bir kez boğaz ve/veya balgam kültüründe *P.aureginosa* üremesi olan 9 hasta ile hiç *P.aureginosa* üremesi saptanmayan diğer hastalar, beslenme durumu açısından karşılaştırıldığında, *P.aeruginosa* üremesi olan hastaların %77,7'sinin, olmayanların ise %87'sinin malnütre olduğu saptandı. Hastalar arasında malnütrisyon açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. (p=0,74).

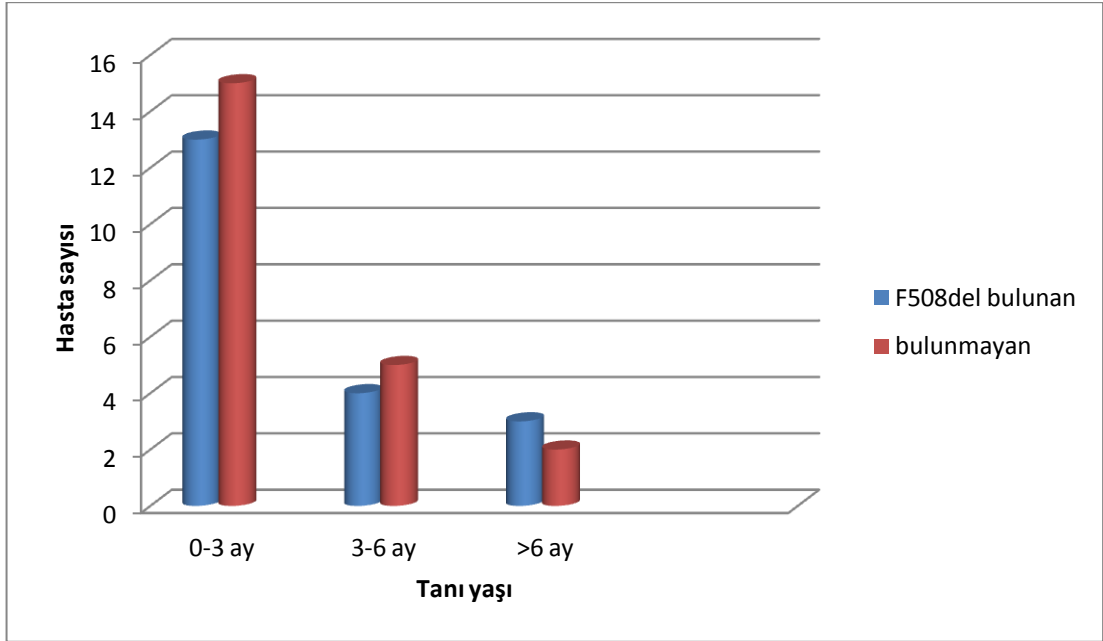


Şekil 4. 13 *P.aureginosa* üremesi-beslenme ilişkisi

Hastalar en az 1 allelinde F508del mutasyonu taşıyan 20 hasta ve taşımayan 22 hasta olarak tanı yaşı, malnütrisyon, *P.aureginosa* üremesi, hiponatremisi olması, transaminaz yüksekliği, mekonyum ileusu parametreleri açısından karşılaştırıldığında şu tablolar ortaya çıkmıştır:

F508del mutasyonu taşıyan hastaların tanı yaşlarına bakıldığında, 13'ü (%65) 0-3 ay arasında, 4'ünün (%20) hastanın 3-6 arasında, 3 (%15) hastanın da 6

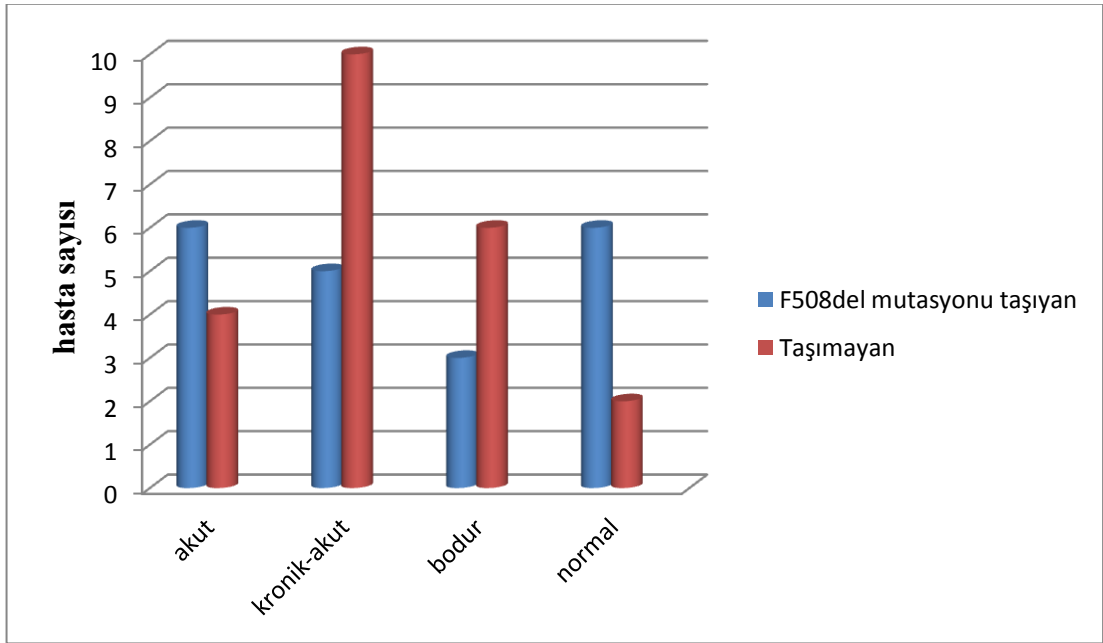
aydan sonra tanı aldığı saptanmıştır. Taşımayanların tanı yaşlarının ise, 15'i (%68) 0-3 ay, 5'i (%22,7) 3-6 ay, 2'sinin (%9) >6 ay olduğu görülmüştür. F508del mutasyonu taşıyan hastaların tanı yaşı ortalaması $12,17 \pm 1,7$ ay, taşımayanların tanı yaşı ortalaması $9,1 \pm 2,1$ ay olarak saptanmıştır. İki grubun arasında tanı yaşı değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,846$). Şekil 4. 13'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 14 F508del mutasyonu taşıma/taşıyamama-tanı yaşı ilişkisi

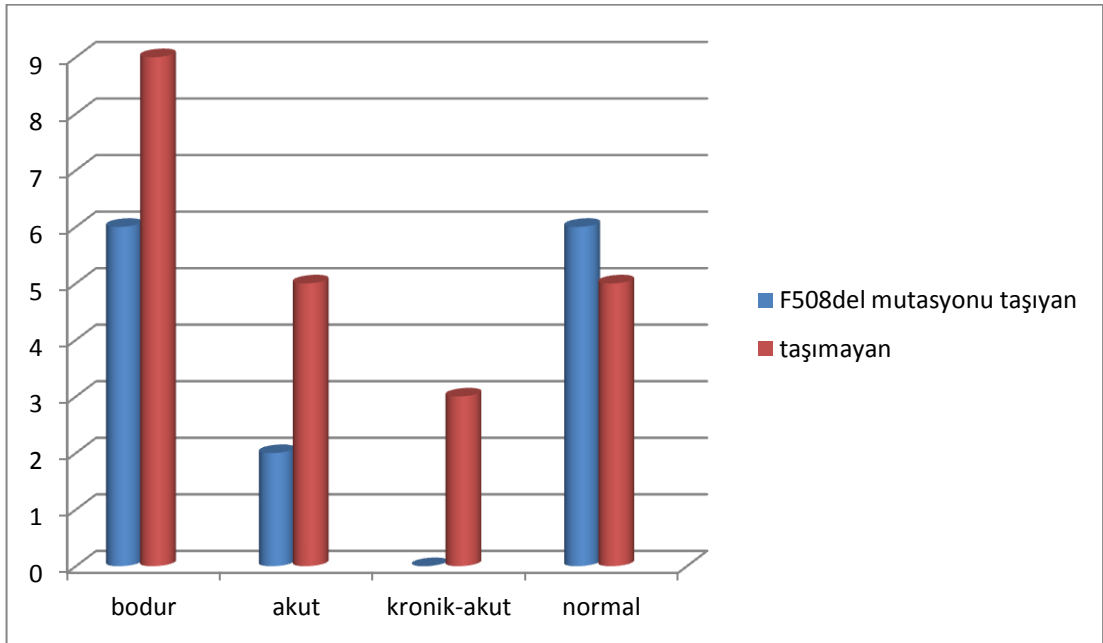
F508del mutasyonu olan ve olmayan hastaların ilk başvuru anındaki malnütrisyon açısından değerlendirilmesi yapıldığında; F508del mutasyonu

taşıyanların 6'sı (%30)normal, 6'sı (%30) akut, 5'i (%25) kronik-akut, 3'ü (%15) bodur olarak saptanmıştır. Mutasyonu taşımayanların ise 10'u (%45,4) kronik-akut, 6'sı (%27,2) bodur, 4'ü (%18,1) akut malnütre 2'si (%9)normal olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,182). (Şekil 4. 15)



Şekil 4. 15 F508del mutasyonu taşıma/taşımama- ilk başvuru sırasındaki malnütrisyon ilişkisi

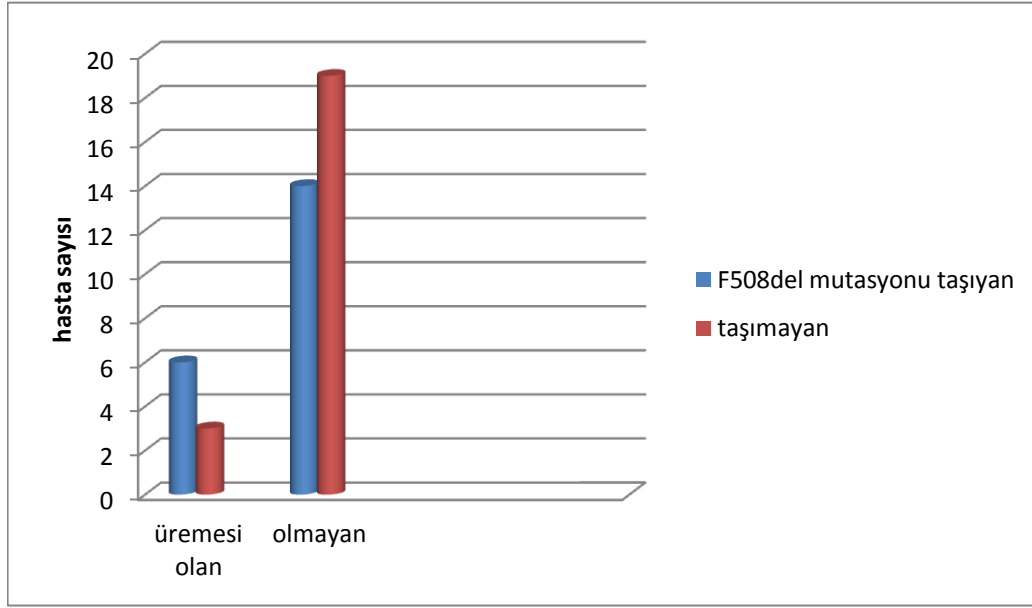
F508del mutasyonu taşıyan hastaların yapılan son kontrollerindeki beslenme durumları değerlendirildiğinde, 14 takipli hastanın 6'sının (%42) normal, 6'sının (%42) bodur, 2'sinin (%14,2) akut malnütrisyonu olduğu saptanmıştır. İzlemleri devam eden F508del mutasyonu taşımayan 19 takipli hastanın da 9'ünün (%47,3) bodur, 5'ünün (%26,3) normal, 3'ünün (17,6) kronik-akut, 2'sinin (%11,7) akut malnütrisyonlu olduğu görülmüştür (Şekil 4. 16). İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,82)



Şekil 4. 16 F508del mutasyonu taşıma/taşıyama- son başvuru sırasındaki malnütrisyon ilişkisi

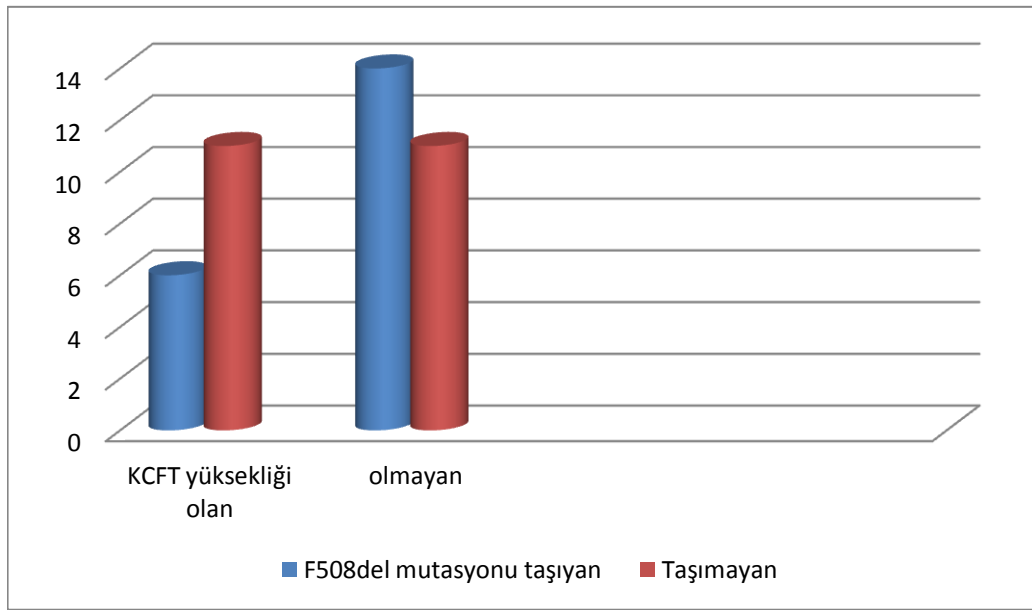
En az bir alleinde F508del mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların *P.aureginosa* üremesi açısından değerlendirilmesi yapıldığında taşıyan hastaların

6'sında (%30), enaz bir kez *P.aureginosa* üremesi saptanmış, taşımayan hastaların ise 3'ünde (%13,6) saptanmıştır. F508del mutasyonuna sahip olma ile *P.aureginosa* üremesi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,206$). Şekil 4.17'te gösterilmiştir.



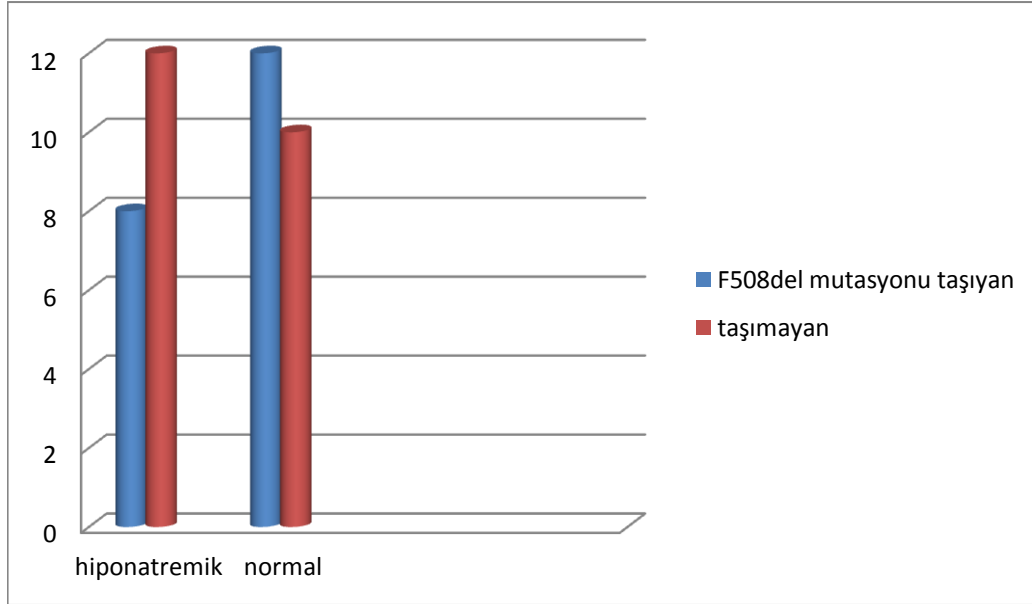
Şekil 4. 17 F508del mutasyonu taşıma/taşıyama-*P.aureginosa* üreme ilişkisi

F508del mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalar arasındaki transaminaz yüksekliği görülme farkına bakıldığında; mutasyon taşıyan hastaların 6'sı (%30), taşımayan hastaların 11'inde (%50) transaminaz yüksekliği görülmüştür. Karaciğer enzim yüksekliği ve F508del mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (p=0,196).(Şekil 4. 18)



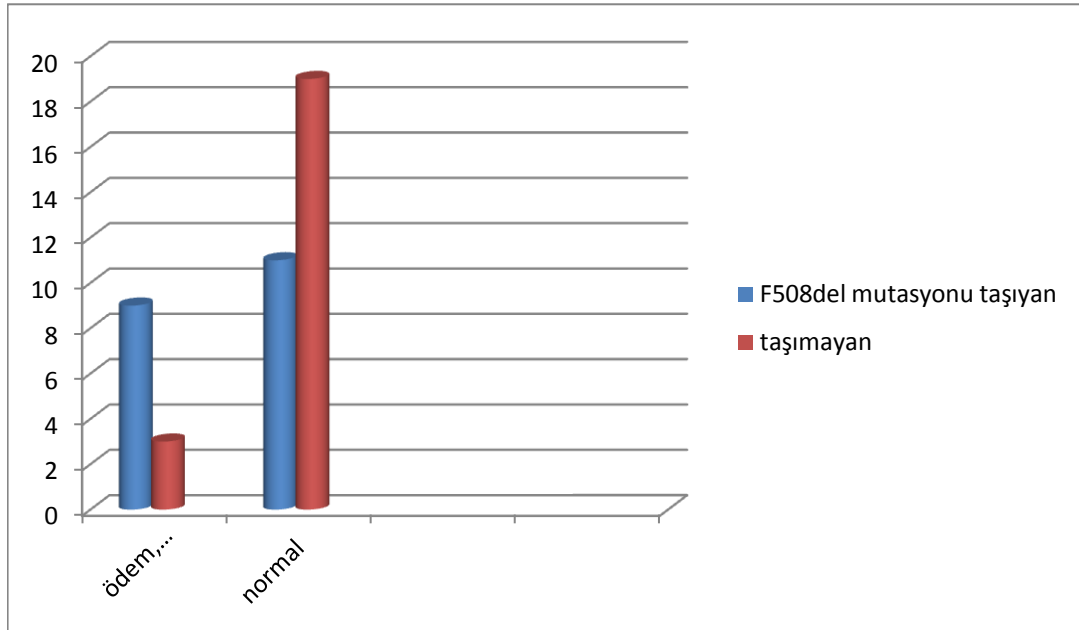
Şekil 4. 18 F508del mutasyonu taşıma/taşımama-KCFT yüksekliği ilişkisi

KF'li hastalarda çok sık saptanan elektrolit imbalansı parametrelerinden biri olan hiponatreminin, F508del mutasyonu açısından değerlendirilmesi yapıldığında; mutasyon taşıyan 20 hastanın 8'i (%40), taşımayan 22 hastanın ise 12'sinin (%54,5) hiponatremisi olduğu saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p=0,358). (Şekil 4. 19).



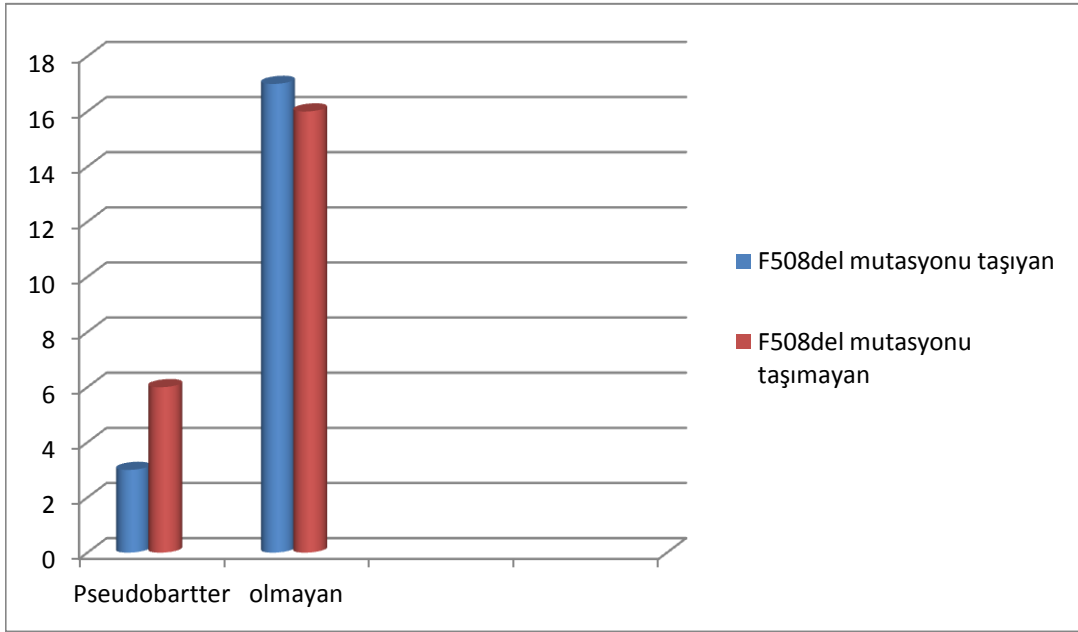
Şekil 4. 19 F508del mutasyonu taşıma/taşımama-hiponatremi ilişkisi

KF'li hastalarda gördüğümüz infant döneminde sıklıkla rastlanan ödem, malnütrisyon, hipoalbuminemi, anemi ile seyreden tablo ile başvuran 12 hastanın mutasyonlarına bakıldığında F508del mutasyonu saptanan 20 hastanın 9'unda (%45), saptanmayan 22 hastanın 4'ünde (%18,1) bu tablonun olduğu saptanmıştır. (Şekil 4. 20). Bu tablonun F508del mutasyonu taşıyanlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. (p=0,018)



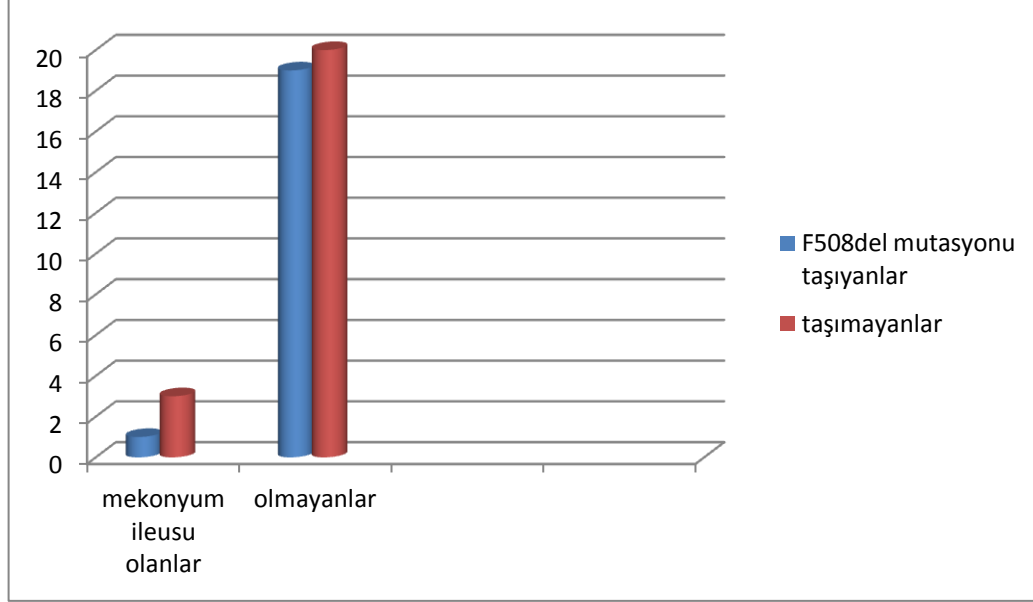
Şekil 4. 20 F508del mutasyonu taşıma/taşımama&ödem-malnütrisyon-anemi-hipoalbuminemi tablosu

DelF508 mutasyonu taşıyan 20 hastanın 3'ünde (%15) pseudobartter tablosu görülürken, taşımayan 22 hastanın 6'sında (%27,2) görülmüştür ($p>0,05$). (Şekil 4. 21).



Şekil 4. 21 F508del mutasyonu taşıma/taşıyama-pseudobartter tablosu olması

F508del mutasyonu taşıyan 20 hastanın 1'inde (%5), taşımayan 22 hastanın 3'ünde (%13,6) mekonyum ileusu tablosu görülmüştür. Hastalarda görülme sıklığı, taşımayanlardan farklı değildir. (p=0,617) (Şekil 4. 22)



Şekil 4.22 F508del mutasyonu taşıma/taşıyama-mekonyum ileusu ilişkisi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda KF tanısı ile izlenen 46 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Vakaların 22'si (%47,8) erkek, 24'ü (%52,2) kızdır. K/E oranı 1,09'dur. Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda da KF hastalığında cinsiyet farkının olmadığı gösterilmiştir. (82-84)

Hastaların soygeçmiş öyküleri sorgulandığında 14 (30,4) hastanın anne baba arasında akrabalık olduğu saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan çalışma ile karşılaştırıldıklarında benzer sonuçlar elde edilmiştir (102). Ankara'daki bu çalışmada, 119 (%39,7) hastanın anne babası arasında akrabalık olduğu görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların özgeçmiş öykülerinde hastaların 20'sinin (%56,5) KF'li kardeş öyküsü mevcut olup, 10 (%21,7) hastanın KF mutasyonu olduğu saptanmıştır. Kardeşlerden 11 (%23,9) hastanın exitus olmuş olduğu öğrenilmiştir. Diğer bir çalışmada, 43 (%14,3) hastanın KF nedeniyle izlenmekte olan kardeşi olduğu saptanmıştır. (102). Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalıkta öyküde akrabalık ve benzer kardeş öykülerinin olması tanıya yardımcı olmaktadır.

Hastaların tanı aldıkları yaşlarına bakıldığında; büyük çoğunluğunun (%93,7) ilk 1yaş içerisinde tanı aldığı saptanmıştır. Bu hastaların da %67,3'ü, 0-3 ay arasında, %21,7'si 3-6 ay arasındaydı. Hastaların %2,1'i 7-12 ay arasında olup, %8,8'i ise, >1 yaş olarak saptanmıştır. Amerika Kistik Fibrozis Derneği (KFD) 2013 hasta kayıtlarında da vakaların %72,6'sının 0-3 ay içinde, %6'sinin 4-6 ay arası, %4,1'inin 7-12 ay arası olduğu saptanmıştır (84). Hastaların tanı yaşları en küçük 1ay ile en büyük 108 ay arasında değişmektedir. Ortanca tanı yaşı 4,75 aydır.

Çalışmamızda da erken tanı alan hastaların sayısının fazla olması bölgemizde hem hastalığın ağır klinikle seyrettiğinin, hem de hekimlerin farkındalığının yüksek olmasının göstergesi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

KF'li hastaların yaşam süreleri zamanla artmaktadır. En son Amerika KFD'nin 2013 verilerine 2009-2013 yılları arasında 5 yıllık survey 27 yaştan 29 yaşa kadar artmıştır (84). Çalışmamızda 2007 yılından itibaren tanı almış hastalar ele alınmış, 4 hastanın 2'sinin 3,5 aylık, diğer hastaların 3,5 aylık ve 10 aylık iken exitus olduğu saptanmıştır. Exitus nedenlerine bakıldığında hastanede yatış sırasında ölen 3 hastanın sepsis nedeni olduğu saptanmış, özellikle malnütrisyonu olan bu hastalarda araya giren enfeksiyonlar ve sepsis açısından dikkatli olmamız gerektiğini bize bir kere daha hatırlatmıştır.

Vakaların başvuru nedenleri incelendiğinde; büyük çoğunluğu kusma (%32,6), öksürük (%30,4), ishal (%23,9) ve kilo alamama (%28,2) şikayetleri ile gelmiştir. 2012 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışmasında başvuru nedenleri incelendiğinde, büyük bir kısmının (%39) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ile başvurduğu, bunu tekrarlayan ishal ve kusma (%31,7) ile Psödo-Bartter sendromunun (%18,3) izlediği görülmüştür. (102) 2014 yılında Tahran'daki bir çocuk hastanesinde yapılan araştırmaya göre hastaların %90'ı kilo alamama, %71'i tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, %69'u ise ishal ile başvurmuştur (87). 2014 yılı ABD KFD hasta kayıtlarına göre 2013 yılında yeni tanı alan vakaların %72'si yenidoğan tarama programı ile tanı almıştır (84). Yenidoğan taraması ile vakalar erken dönemde tanı alıp, tedaviye erken başladığı için, bu vakaların prognozunun daha iyi olduğu görülmüştür (85,86). Ancak ülkemizde KF için yenidoğan taraması yapılmamaktadır. Ülkemizde hiç de az olmayarak karşımıza çıkan bu hastalığın tarama programı ile erken tanınip tedaviye başlanması mortalite ve morbiditesini kuşkusuz azaltacaktır.

Çalışmamızda en sık rastladığımız fizik muayene bulgusunun solunum sistemine ait olduğu saptanmıştır. Bu konuda yapılmış diğer literatür çalışmaları ile uyumludur (102).

KF'de solunum ve gastrointestinal komplikasyonların erken tanınması ile beklenen yaşam süresi artmıştır. Beklenen yaşam süresinin uzamasıyla hastalıkla birlikte bulunan diğer klinik tablolar ortaya çıkar. Uzun süreli beslenme desteği, büyüme ve gelişmeye katkıda bulunması yanında akciğer bulgularının ilerlemesinin yavaşlamasına neden olur. Yapılan çalışmalar nutrisyonel durumun en önemli prognostik gösterge olduğunu göstermiştir. KF'li hastalarda beslenmenin düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda nutrisyonel durum değerlendirilmesi, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık parametrelerini baz alınarak yapılmıştır. Buna göre, %17,3'i normal olarak saptanmıştır. Kalan hastaların %34,7'si akut-kronik malnütrisyonlu, %26'sı akut malnütrisyonlu, %26,7'si bodur olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre beslenme durumu karşılaştırıldığında, erkeklerin %17,3'ü akut malnütrisyonlu, %10,8'i akut kronik malnütrisyonlu, %10,8'inin bodur olduğu saptanmıştır. Dört (%8,7) erkek hastada beslenme durumunun normal olduğu görülmüştür. Kızlarda, %24 hastanın akut-kronik malnütrisyonu, 5 %10,8 hastanın bodur olduğu ve 4 %8,7 hastanın akut malnütrisyonu olduğu görülmüştür. Dört (%8,7) kız hastanın da normal beslenme durumunun olduğu saptanmıştır. Malnütrisyonu olan %39 erkek hasta, %43 kız hasta dağılımında, kız ve erkekler arasında beslenme durumu olarak anlamlı fark saptanmamıştır. KFD, vakaların ABD'de normal çocuklar gibi gelişim ve büyümesinin sağlanması için yaşlarına göre kilo ve boy persentillerinin 50. Persentile yakın olmasını amaçlamaktadır (84). Bu amaçla hastaların günlük almaları gereken kalori, yaşına göre normal günlük kalorinin %150-180 gibi yüksek değerlere çıkmayı gerektirmektedir. Gerek malabsorbsiyon, gerekse tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gibi durumlar bu hastaların yeterli kalori almasını zorlaştırmaktadır. Bu amaçla hastalara normal aldıkları diyetle ek olarak kalorisi arttırılmış enteral beslenme ürünleri oral ya da enteral yolla verilebilmektedir. Bizim hastalarımız da önce anne sütü ve formül mama ile beslenirken, tanı sonrası hepsi proteinden zengin ve kalorisi yüksek mamalarla desteklenmiştir. Son kontrollerindeki beslenme durumları değerlendirildiğinde 13'ünün (%39,3) bodur, 12'sinin (%36,3) normal, 5'inin (%15,1) akut, 3'ünün (%9) kronik-akut olduğu görülmüştür. Tanı sonrası malnütrisyonu olan hasta sayısının azaldığı görülmüştür. 2010 yılında Ankara'da yapılan bir tez çalışmasında kızların %47,8'nin beslenmesinin yetersiz, erkeklerin

%44,4'nün yetersiz durumda olduğu görülmüş, kızlarla erkekler arasında beslenme durumları açısından farklılık saptanmamıştır. (102)

Vakaların tanı anındaki laboratuvar tetkiklerine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunda elektrolit dengesizliği, anemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, gaitada yağ hazmında bozukluk saptanmıştır. . Hastaların %50'sinde anemi, %50'sinde transaminaz yüksekliği, %41,3'ünde Na düşüklüğü varken, %30,4 hastada Cl düşüklüğü, 21,7'sinde K düşüklüğü vardır. 2012 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışmasında vakaların %40,9'unda anemi, %13,4'ünde elektrolit dengesizliği saptanmıştır. (102) Göçmen ve ark'nın (88) 1995 yılında yayınladığı 104 vakalık çalışmada, vakaların %43'ünde hiponatremi, %26'sında hipokalemi, %40'ında hipokloremi ve %33'ünde anemi saptanmış, 2001 yılında yine Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir tez çalışmasında ise vakaların %67,6'sında anemi, %21,5'inde hiponatremi, %13,7'sinde hipokalemi, %19,1'inde hipokloremi, saptanmıştır (89). . KF'li hastalarda ise KFTR proteininde hasar olmasından dolayı klor geri emilimi gerçekleşmez. Bunun sonucunda vücut yüzeyine ulaşan terde tuz oranı yüksektir. Terden fazla miktarda tuz kaybı olması nedeniyle oral tuz alımının yeterli olmadığı durumlarda dehidratasyon, hipokloremik, hiponatremik, metabolik alkaloz tablosu gelişir ve "Psödo-Bartter Sendromu" olarak adlandırılır. Bu durum süt çocukluğunun önemli klinik bulgularındandır; hastalar genellikle halsizlik, iştahsızlık, kusma ile doktora başvururlar. Özellikle yaz aylarında bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Bizim hastalarımızın %20'sinin bu tablo ile başvurduğu görülmüştür.

KF'li vakalarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve buna bağlı gelişen enflamasyon akciğer hasarını arttırmaktadır. Hasar arttıkça enfeksiyon geçirme sıklığı da arttığı için enfeksiyonlardan korunmak için gereken önlemler ailelere ve hastalara öğretilmelidir. Genellikle erken yaşlarda, KF hastalarında boğaz kültürlerinden ilk izole edilen patojen *S.aureus*'tur (94). Bizim çalışmamızda en çok üreyen mikroorganizmalar %38,7 ile *S.aureus*, %12,9 ile *P.aureuginosa* olmuştur. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışmasına göre de balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların oranına bakıldığında, vakaların %49,5'inde *S. aureus* ürettiği, bunu %41,1 ile *P. Aeruginosa* üremesinin izlediği görülmüştür (102). 2010 ABD KFD hasta kayıtlarına göre KF'li vakaların %67'sinde *S. aureus*, %51,2'sinde *P. aeruginosa*, %25,7'sinde MRSA üremesi olduğu bildirilmiştir (93). Bu oran en

son bildiride değişmiş, 2013 ABD KFD hasta kayıtlarına göre KF'li vakaların %'33,5'inde *P. aeruginosa*, %17,2'sinde *S. aureus* üremesi olduğu bildirilmiştir (84).

Başlangıçta mukoid olmayan *P. aeruginosa* tipleriyle oluşan enfeksiyon eğer erken tedavi edilmezse aljinat örtü ile kaplı mukoid koloniler oluşturmakta, kronik *P. Aeruginosa* enfeksiyonu gelişmektedir. Tedavisi daha zor olan bu durum, 6 ay içinde alınan kültürlerde 3 kez üreme olması halinde pozitif kabul edilmektedir. Çalışmamızda %33,3 hastada kronik kolonizasyon saptanmıştır. 2013 yılı ABD KFD verilerine göre tüm yaş gruplarında kronik *P.aeruginosa* kolonizasyonu %33,5 olduğu görülmüştür (84).

Üniversitemizde strip yöntemi ile toplam 24 mutasyona bakılmaktadır. Aynı zamanda son 1 yıldır sekans yöntemi ile de 3 egzon da çalışılmaktadır. Hastaların %91,3'üne gen mutasyonu bakılabilmiş ve bunların %17,3'ünde mutasyon analizinde bakılan mutasyonların hiçbiri saptanamamıştır. Yedi (%15,2) hastada F508del mutasyonu homozigot olarak bulunurken, 13 (%28,2) hastada F508del mutasyonu heterozigot olarak saptanmıştır. Heterozigot olan F508del mutasyonuna sahip olan hastaların %4,3'ünün V470M ile kombine olduğu saptanmıştır. Allel frekansları değerlendirildiğinde F508del frekansı %56,2 olarak saptanmıştır. F508del mutasyonuna batı ülkelerinde %70-80 sıklıkla rastlanılırken ülkemizde %20-30 oranında rastlanmaktadır. En son Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yapmış olduğu KF'nin moleküler genetik epidemiyolojisinde Türkiye'de ilk tanımlanan ve en sık olarak görülen F508del mutasyonunun sıklığı %22'dir (103). Boğaziçi Üniversitesi'nden Onay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada F508del sıklığı %18,8, delTA sıklığı %7,3 bulunmuştur (92). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışmasına göre 40 vaka (%16,6) F508del mutasyonu için homozigot bulunurken, 22 vakada (%9,1) F508del'e eşlik eden ikinci allelde mutasyon bulunmamıştır. Bir allelinde F508del mutasyonu olan ve diğer allelinde başka mutasyon olan 31 vaka (%12,9) bulunmuştur. Allel frekansları değerlendirildiğinde F508del frekansı %41,1 saptanmıştır. (102) 2014 ABD KFD hasta kayıtlarına göre vakaların %97,2'sinin mutasyonu tanımlanmış ve vakaların %90,8'inin F508del mutasyonuna en az bir allelinde sahip olduğu gösterilmiştir (84). Fransa KFD kayıtlarına göre vakaların %43,1'nin F508del mutasyonunu homozigot taşıdığı bildirilmiş, vakaların %36'sı bir

allelede F508del mutasyonuna sahipken, diğer allelinde başka mutasyon saptanmıştır. Vakaların %4,9'unda ise bakılabilen mutasyonlardan hiçbiri saptanmamıştır. (9) Avrupa KFD 2010 kayıtlarına göre vakaların %64,5'nin F508del mutasyonuna sahip olduğu, en yüksek oranın da %82,6 ile Danimarka'ya ait olduğu bildirilmiştir (93). F508del mutasyonuna sahip olan vakaların oranı bizim çalışmamızda ve Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda başka toplumlara göre daha düşük değerde bulunmuştur. Çalışmamızda görülmektedir ki; özellikle Avrupa ve Amerika'daki toplumlarda hastaların sahip oldukları mutasyonların ve Avrupa'daki toplumlarda vakaların sahip oldukları mutasyonların büyük kısmı bilinmektedir. Akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde, genetik çeşitlilik açısından heterojen bir toplum olmamız ve genetik olarak bakılabilen nispeten sayıca az mutasyon olması nedeniyle henüz tanımlanmamış yeni mutasyonların olabileceği düşünülebilir.

Hastaların yapılan abdominal USG bulgularına baktığımızda, vakaların %13'ünde karaciğer parankiminde ekojenite artışı, , %12,5 hastada mekonyum ileusu, %10'unda böbrek parankim ekojenite artışı, %7,5 hastada hepatomegali, %7,5 hastada kolelithiazis saptanmıştır. 300 hastayı kapsayan bir çalışmada abdominal USG bulguları değerlendirildiğinde, en sık saptanan patolojik bulguların hepatomegali ve karaciğer parankim ekojenitesinde artış olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada kolelithiazis oranı %10 oranında bulunmuştur (102). 2001 yılında Hacettepe üniversitesinde yapılan bir çalışmada, abdominal ultrasonografide hepatomegali (36/164) en sık bulgu olarak bulunmuştur (89). Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Vakaların %17,3'ünün toraks tomografisi bulgusu vardı. Bunlardan %12,5'inin tomografisi normaldi. Konsolidasyon alanları %55,5 hastada saptanmış, en sık tomografi bulgusudur. Hastaların %11,1'inde bronşektazi, %11,1 hastada ise atelettazi olduğu görülmüştür. 2012 yılında yapılan tez çalışmasında hastaların %19,7'sine akciğer tomografisi çekilmiş, bunların %69,5'inde bronşektazi, %23,7'sinde peribronşial kalınlaşma, %20,3'ünde atelettazi saptanmıştır (102). Bizim çalışmamızda farklı çıkmasının sebebi, hastalarımızın yaşları küçük olduğu için daha az bir kısmına akciğer tomografisi çekilmiş olması olabilir.

Hastaların 5'ine tüberkulin deri testi yapılmış, 3'ünde pozitif bulunmuş ve izoniazid profilaksisi verilmiştir. Hastaların hiçbirinin kültüründe mikobakteri üremesi olmamıştır. 2012 yılında yapılan bir tez çalışması incelendiğinde %9,3'ünde tüberkulin deri testinde pozitiflik saptandığı, bu vakaların %75'ine izoniazid profilaksisi verildiği, hiçbirisinin balgam kültüründe mikobakteri üremesi olmadığı görülmüştür. (102)

Hastaların yatış nedenlerine bakıldığında %55,5 akut pulmoner hastalık, %41,2'sinin elektrolit imbalansı nedeniyle yatırıldığı görülmüştür. Ankara'da 2010 yılında yapılan 300 KF'li hastadan oluşan çalışmada %34,7'sinin akut pulmoner alevlenme, %6,5'inin elektrolit imbalansı nedeniyle yatırıldığı görülmüştür. KF'li çocuk ve erişkin hastalarda, hastaneye yatış gerektiren yıllık akciğer alevlenme sayısı ne kadar fazla ise akciğer fonksiyonlarında bozulma o kadar fazladır (101). Bu nedenle, hastaları akut akciğer alevlenmelerinden korumak, alevlenmelerdeki semptomları tanımak ve erken müdahalede bulunmak ve uygun tedavi vermek hastaların akciğer fonksiyonlarının uzun dönemde korunmasında çok önemlidir.

Genel olarak baktığımızda, tüm hastalarımızda komplikasyon mevcut olduğu görülmüştür. En fazla gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar geliştiği ve gastro özefageal reflü hastalığının (GÖR), 30 (%65) hastada gelişen en sık komplikasyon olduğu saptanmıştır. Vakaların %50'sinde karaciğer enzimlerinde bozulma, %6,5 hastada hepatomegali mevcut olduğu görülmüştür. Hastaların %11'inde pankreatit saptanmıştır. 2014 yılında ABD KFD kayıtlarına göre, hastaların %52,5'inde gastrointestinal sistem komplikasyonları görüldüğü ve en sık komplikasyonun bu sisteme ait olduğu bildirilmiştir. (84) Bu toplamın en büyük kısmının (%31,2) GÖR'e ait olduğu saptanmıştır. Karaciğer enzimlerinde yükselme %22,2'sini oluşturmaktadır. Gastrointestinal komplikasyonların %1,7'sinde pankreatit görülmüştür. KF'li hastalarda GÖR insidansı %26,5-50 arasında görülmektedir, bu öksürük ile intraabdominal basıncın artışı, postural drenaj ve tedavide kullanılan ilaçlar ile ilişkilendirilmiştir (92).

Hastaların antibiyotik ihtiyaçlarına baktığımızda tanı konulduktan sonra hastaların takiplerinde %95,6'sının antibiyotik ihtiyacı olduğu görüldü. Bu hastalardan %11,3'ünün sadece i.v antibiyotik aldığı, %6,8'inin hastanın sadece oral

antibiyotik aldığı saptanmıştır. Hastaların %86,3'ünün, hem oral hem i.v antibiyotik tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Hastaların takiplerinde evde antibiyotik kür sayısına bakıldığında ortalama olarak 3 kür aldıkları bulunmuştur. Hastanedeki antibiyotik kür sayısı 5,3 olarak saptanmıştır. KFD 2007 Fransa kayıtlarına göre vakaların %35,7'si en az bir kez intravenöz antibiyotik tedavisi almıştır (91). Bizim çalışmamızda antibiyotik ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur.

Vakaların hepsinde klinik olarak pankreatik yetmezlik düşünülmüş ve pankreas enzim replasman tedavisi başlanmıştır. Hastaların %63'ünde de ise fekal yağ oranına bakılarak tanı desteklenmiştir. Ancak esas olarak fekal elastaz-1 düzeyi ve 3 günlük gaita toplamak suretiyle bakılan gaitada yağ miktarı tayini gibi daha iyi gösteren tetkikler yapılamadığı için tanı daha çok klinik gözlemlerle yapılmıştır. Bu nedenle bazı hastaların gereksiz yere pankreas enzimi aldıkları düşünülebilir. Literatürde KF'li vakalarda ekzokrin pankreas yetmezliğinin yenidoğan döneminde %40-50, bir yaşında %85-90 oranında görüldüğü bildirilmiştir (90). Hacettepe Üniversitesi'nde 2012 yılında yapılan tez çalışmasına göre vakaların %94,7'sinde pankreatik yetmezlik saptanmış ve pankreas enzim replasman tedavisi başlanmıştır. 2010 yılı ABD KFD hasta kayıtlarına göre 2000 yılında vakaların %92,6'sı, 2010 yılında %86,2'sinin pankreatik yetmezlik nedeniyle pankreas enzim replasman tedavisi aldığı bildirilmiştir (93).

Hastaların tedavilerini değerlendirdiğimizde, 46 hastanın solunum fizyoterapisi, 42 (%91) hastanın multivitamin, 29 (%63) hastanın antireflü tedavi, 29'unun (%63) bronkodilatatör, 24'ünün (%52) UDKA, 22'sinin (%48) inhaler steroid ve/veya bronkodilatatör, 19 (%41) hastanın rekombinan insan deoksiribonükleaz, 13 (%28) hastanın tuz desteği, 12 (%26) hastanın potasyum desteği, 6 (%13) hastanın demir desteği, aldığı saptanmıştır. 2014 yılındaki ABD KFD bildirgesinde rekombinan insan deoksiribonükleaz kullanımı %51'e kadar arttığı bildirilmiştir (84). Yapılan çalışmalarda rekombinan insan deoksiribonükleaz tedavisinin akciğer alevlenme riskini ve intravenöz antibiyotik gereksinimini azalttığı (94,95) ve hastalığın erken dönemlerinde kullanılmaya başlandığında solunum fonksiyonlarında bozulmayı yavaşlattığı gösterilmiştir (96,97). Bu nedenlerle ABD KFD, 6 yaş ve üzerinde, orta-ağır akciğer hastalığı olan çocuklarda solunum

fonksiyonlarının düzeltilmesi ve akciğer alevlenmelerinin önlenmesi için rekombinan insan deoksiribonükleaz tedavisini önermektedir (98). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %41 gibi büyük bir kısmının bu tedaviyi aldığı görülmüştür. Yine 2014 yılı ABD KFD kayıtlarına göre %23,4'üne tuz desteğinde bulunulmuştur. (84) Bizim çalışmamızdaki oranlarla benzerdir. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışmasında ilaç kullanımları sorgulandığında, %78,5'nin rekombinan insan deoksiribonükleaz, %93,3'nün multivitamin kullandığı görülmüştür. (102) Vakaların %25,6'sının UDKA, %11,1'inin bronkodilatör, %5,2'sinin inhale steroid, tedavisi aldığı görülmüştür. UDKA'nın karaciğer fonksiyonları üzerine faydalı etkisi, karaciğer histolojisinde düzelme ile gösterilmiştir (99).

KF'li hastalarda normale yakın, gelişim ve büyümenin sağlanabilmesi için beslenme çok önemlidir. Bu nedenle bu vakalara yüksek kalorili, yüksek proteinli diyet, pankreatik yetersizliği olan vakalara uygun enzim replasman tedavisi verilmeli, yiyeceklerle yeterli kaloriyi alamayan ya da ağırlık kaybı gözlenen vakalara oral ve/veya bu beslenmeyi de tolere edemezse enteral beslenme desteği verilmesi gerekliliğinden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızdaki oranlara bakıldığında vakaların %61'nin beslenme desteği aldığı görülmüştür. 2013 yılı ABD KFD hasta kayıtlarına göre vakaların %31,9'unun beslenme desteğine ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (84).

Beş (%10,8) hastanın oksijen desteği aldığı, %8,69 hastanın kronik solunum yetmezliği nedeniyle non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) kullandığı görülmüştür. 2012 yılında yapılan tez çalışmasında 8 vakanın oksijen ihtiyacı olduğu, 5 vakanın kronik solunum yetmezliği nedeniyle NIMV kullandığı görülmüştür (102). 2014 yılı KFD hasta kayıtlarına göre %6,8'inin uzun dönem oksijen desteği aldığı, %2,5'inin de NIMV kullandığı saptanmıştır. 2012 yılında yayımlanan bir çalışmada ileri dönem KF hastalarında NIMV'ün solunum fonksiyonlarına olumlu yönde etki ettiği gösterilmiştir (100).

P.aureginosa üremesi olan 9 hastanın ilk üreme saptanma yaşı ortalaması 48,22±40,58 ay (minimum 2 ay-maksimum 101 ay) olarak saptandı. Hastaların yaşlarına bakıldığında 5'i (%55,5) <1 yaş, 3'ü (%33,3) 5-10 yaş, 1'i (%11,1) ise >10

yaş arasıydı2014 yılında yayınlanan ABD KFD bildirgesinde, 0-3 yaş arası %19,2 iken, 4-7 yaş arası %22,2, 8-11 yaş arası %20,1 olduğu saptanmıştır.

Hastaların beslenme durumu karşılaştırıldığında *P.aeruginosa* üremesi olan hastaların %77,7'sinin, olmayanların ise %87'sinin malnütre olduğu saptandı. Hastalar arasında malnütrisyon açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan tez çalışması sonuçlarında da *P.aeruginosa* üremesi ve beslenme durumu arasında fark olmadığı sonucuna varılmıştır (102).

Yine malnütrisyon tablosunun, F508del mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastalarda ilk başvuru anındaki değerlendirilmesi yapıldığında; F508del mutasyonu taşıyanların 6'sı (%30) normal, 6'sı (%30) akut, 5'i (%25) kronik-akut, 3'ü (%15) bodur olarak saptanmıştır. Mutasyonu taşımayanların ise 10'u (%45,4) kronik-akut, 6'sı (%27,2) bodur, 4'ü (%18,1) akut malnütre 2'si (%9)normal olarak bulunmuştur. F508del mutasyonu taşısa da taşımasa da KF'li hastalarda malnütrisyon olduğu görülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İntestinal malabsorbsiyon ve pankreatik yetmezliklerle seyreden bu hastalıkta malnütrisyon tablosunun sık görüldüğü aşikardır.

KF'li hastalarda gördüğümüz infant döneminde sıklıkla rastlanan ödem, malnütrisyon, hipoalbuminemi, anemi ile seyreden tablo ile başvuran 12 hastanın mutasyonlarına bakıldığında, 9 (%75) hastada F508del mutasyonu saptanmıştır. Bu tablonun F508del mutasyonu taşıyanlarda daha çok görüldüğü saptanmıştır. 2009 yılında yapılan, 115 infant hastadan oluşan bir çalışmada bu tabloya sahip hastaların %72'sinde F508del mutasyonu saptanmıştır (103).

Kistik Fibrozis ile başa çıkmak, güç ve meşakkatli bir yoldur. Bu yolda hekimi, anne babaları ve hastaları zorlu mücadeleler beklemektedir. Ama doğru yapılan her adım bu hastaları kaliteli yaşam standartlarına yaklaştırmaktadır. KF'de etkin tedavi ve tedaviye uyum yaşam uzatır.

6. SONUÇLAR

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda KF tanısı ile izlenen 46 KF'li hastanın klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

1. Vakaların 22'si (%47,8) erkek, 24'ü (%52,2) kızdır. K/E oranı 1,09'dur.
2. Hastaların soygeçmiş öyküleri sorgulandığında 14 (%30,4) hastanın anne baba arasında akrabalık olduğu saptanmıştır. Yirmi (%56,5) hastanın KF'li kardeş öyküsü mevcuttur.
3. Hastaların yaşadıkları yerlere bakıldığında 28 (%60,8) hastanın Samsun'da yaşadığı saptanmıştır.
4. Hastaların tanı yaşları 1ay ile 108 ay arasında değişmekte olup 6 aydan önce tanı konulan hasta sayısı 41 (%89,1) idi. Kızlar ve erkekler arasında tanı aldıkları yaşlar açısından fark saptanmamıştır. Ortanca tanı yaşı değeri 4,75 ay olarak bulunmuştur.
5. Otuzüç (%72) hastanın bölümümüzde düzenli takipleri devam etmektedir.
6. Hastaların en sık başvuru şikayetleri 15'i (%32,6) kusma, 14'ünde (30,4) öksürük, 11'inde (%23,9) ishal, 13'ünde (%28,2) kilo alamamaşeklindedir.
7. Yapılan fizik muayenelerinde, en sık rastladığımız fizik muayene bulgusunun malnütrisyon olduğu görülmüştür. İkinci sıklıkta bunu solunum sistemine ait bulgular olduğu izlenmektedir. Vakaların 5'inde (%10,8) mekonyum ileusu saptanmıştır.

8. Hastaların çoğuna ilk 3 ayda tanı konulduğu için başvuru sırasında beslenmelerinde anne sütü ile beslenme ağırlıktadır.
9. Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık parametrelerini baz alarak karşılaştırma yapan sınıflamaya göre, hastalardan 8'i (17,3) normal, hastalardan 16'sı (%34,7) akut-kronik malnütrisyonlu, 12'si (%26) akut malnütrisyonlu, 10'u (%26,7) bodur olarak bulunmuştur. Tanı sonrası malnütrisyonu olan hasta sayısının azaldığı görülmüştür.
10. Ter testi sonuçlarına bakıldığında 1.ter testi ortalaması $97,62 \pm 22,57$ mmol/L ortanca değer; 107,5 (38-130 mmol/L) ve 2. ter testi ortalaması $102,73 \pm 21,59$ mmol/L ortanca değer; 95 mmol/L (28-129 mmol/L) olarak hesaplanmıştır.
11. Vakaların tanı anındaki laboratuvar tetkiklerine bakıldığında hastaların büyük çoğunluğunda, anemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, elektrolit dengesizliği, , hipoalbuminemi, gaitada yağ hazmında bozukluk saptanmıştır.
12. Başvuruda en çok üreyen mikroorganizmalar 12 hasta ile *S.aureus*, 9 hasta ile *P.aureuginosa* olmuştur.
13. Hastaların, KFTR gen allel frekans dağılımına bakıldığında, F508del frekansı %56,2 hastada görülen en sık mutasyon olmuştur.
14. Konsolidasyon alanları %55,5 oranı ile en çok görülen akciğer tomografi bulgusu olmuştur. Hastaların en sık patolojik abdominal ultrasonografi bulgusu ise, %13 hasta ile karaciğer parankiminde ekojenite artışı olduğu görülmüştür.
15. Hastaların izlemleri sırasında boğaz kültürlerinde *P.aeruginosa* üremesinin arttığı saptanmıştır. Hastaların 5'ine (%10,8) tüberkülin deri testi yapılmış, 3'üne (%60) izoniazid proflaksisi verilmiştir. Hastaların hiçbirinin kültüründe mikobakteri üremesi olmamıştır.
16. Hastaların yatış nedenleri arasında en sık akut pulmoner hastalık ve elektrolit imbalansı olduğu, yatış gün ortalamasının 16 gün olduğu ve yatış zamanlarına baktığımızda mevsimler arasında fark olmadığı görülmüştür.
17. En fazla GÖR ile gastrointestinal sisteme ait komplikasyonlar geliştiği görülmüştür.

18. Antibiyotik ihtiyaçlarına baktığımızda tanı konulduktan sonra, hemen hemen tamamının antibiyotik ihtiyaçı olduğu görülmüştür.
19. F508del mutasyonu taşıyan hastaların, taşımayanlarla karşılaştırıldıklarında tanı yaşı arasında fark saptanmamıştır.
20. F508del mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların malnütrisyon açısından aralarında fark saptanmamıştır.
21. F508del mutasyonu taşıyan ve taşımayan hastaların, boğaz kültürlerinde *P.aureginosa* üremesi açısından anlamlı ilişki saptanmamıştır.
22. Karaciğer enzim yüksekliği ve F508del mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
23. F508del mutasyonu taşıyan hastalar, taşımayanlar ile karşılaştırıldıklarında hiponatremi gelişimi açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır.
24. İnfant döneminde sıklıkla rastlanan ödem, malnütrisyon, hipoalbuminemi, anemi ile seyreden tablonun F508del mutasyonu taşıyan hastalarda daha sık olduğu saptanmıştır (P=0,018)
25. Pseudobartter tablosu ile başvuran 9 hastanın 3'ünde (%33,3) F508del mutasyonu bulunmuştur.
26. Mekonyum ileusu tablosunun F508del mutasyonu taşıyanlarda görülme sıklığının, taşımayanlardan farklı olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilokarpin by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23(3):545-9.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2000 Annual Report. Bethesda, Maryland. September, 2001.
3. Moss RB. Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 839-51.
4. Beaudet AL, Kazazian HH Jr. Statement from the National Institutes of Health workshop on population screening for the cystic fibrosis gene. *New Eng. J. Med.* 1990; 323:70-71.
5. Göçmen, A. (2002), Kistik fibrozisin dünyadaki ve Türkiye'deki durumu. *Katkı Pediatri Dergisi*, 23: 117-121.
6. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. *Arch Dis Child* 1997; 76: 85-88.
7. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938; 56: 344-99.

- 8.** Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1059– 1065.
- 9.** Hull J. Basic Science of Cystic Fibrosis. *Current Pediatrics*. 2003;13: 253- 258.
- 10.** Cystic Fibrosis Mutation Database 2009.
- 11.** Ratjen FA. Cystic fibrosis: Pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory Care* 2009;54: 595- 605
- 12.** CFTR mutation database, <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>
- 13.** Patient Registry: Annual Data Report 2012.
- 14.** Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992– 2001.
- 15.** Grasemann H, Ratjen F. Emerging therapies for cystic fibrosis lung disease. *Exp Opin Emerg Drugs* 2010;15:653–659.
- 16.** Bobadilla JL, Macek MJr, Fine JP, et al. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575- 606.
- 17.** Kerem E, Mutation specific therapy in CF. *Pediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S166-9.
- 18.** Cystic Fibrosis Mutation Database 2009.
- 19.** Egan, M., Cystic Fibrosis. In:Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed), (Ed R. M. Kliegman, B. Stanton, J. St. Geme, N. Schor, R. Behrman), 2011: 1481-1497
- 20.** Cutting GR, Zeitlin PL. Genetics and pathophysiology of Cystic Fibrosis. In: Chernick V, Kendig EL (eds). *Kendig's disorder of the respiratory tract in children* (7th ed). Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: 848- 860.

21. Starner TD, McCray PB Jr. Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med.* 2005;6:143:816-22
22. Özçelik, U. Kistik fibrozis hastalığında etiopatogenez, *Katkı Pediatri Dergisi*, 2002;23:127-135
23. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360-367.
24. Özçelik, U. (2010), Kistik fibrozis. *Katkı Pediatri Dergisi*, 32: 133-155.
25. Heijerman, H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. *J. Cystic Fibrosis*, 2005;4:3-5.
26. Machen, TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006;291:218-230.
27. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLoS One* 2008;3:e3367.
28. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 786-788.
29. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur. Respir. J.* 2008;32: 783-795
30. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, Milanowski A. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patient with class 1 or 2 CFTR mutations. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2005; 40: 199-201.
31. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, Wasserfall CH, Campbell-Thompson, ML, Theriaque DW, Flotte TR, Atkinson MA. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes* 2006; 55:1939-1945.
32. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. cystic fibrosis-associated liver disease. *Best pract. res. clin. gastroenterol.* 2010;24:585-592.

- 33.** Elmas, C. Kistik fibroziste diğer sistem ve belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23:179-196
- 34.** Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of cystic fibrosis, "Cystic fibrosis", 3rd edition, (Ed Hodson, M., Geddes, D., Bush, A.) 2007, 137-291
- 35.** Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, McColley SA. Clinical significance of microbial infection and adaptatin in cystic fibrosis. *Clin Micobiol Rev* 2011;24:29-70
- 37.** Geller DE. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respiratory Care*.2009;54(5):658-669
- 38.** Haack A, Aragoa GG. *World journal gastroenterology* 2013;14;18(46)
- 39.** Figen Çullu Çokuğraş Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum ve tedavi. *Güncel Pediatri* 2007; 20-21
- 40.** Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz gastroenterol* 2014;9(3):136-141
- 41.** Ciuca IM, Pop L, Tamaş L, Taban S. Cystic fibrosis liver disease-from diagnosis to risk factors. *Rom J morphol embryol* 2014;55(1):91-95
- 42.** Colombo C1, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, Giunta A. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1374-82.
- 43.** Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, Bentur L, Springer C, Vila Y, Branski D, Kerem B, Kerem E. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):52-7.
- 44.** Lamireau T1, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol*. 2004 Dec;41(6):920-5.
- 45.** Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999 Nov;30(5):1151-8.

- 46.** Davison AG, Snodgrass GJAL. "Cystic fibrosis mimicking Bartter's syndrome"
Acta Paediatr Scand,1983;72:781
- 47.**Fustic S, Jordanova NP, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hyponatremia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int*, 2002;44:28
- 47.** Özçelik U,Kiper N, Göçmen A, Coşkun T, Nik-Ain A. Kistik fibrozisli hastalarda psödobartter sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*.1993; 36: 221
- 48.** Aswani N, Taylor CJ, McGaw J, Pickering M, Rigby AS. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr*. 2003; 92: 1029-1032.
- 49.** Feingold J, Guilloud-Bataille M. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. Clinical Centers of the French CF Registry. *Ann. Genet*. 1999;42: 147-150.
- 50.** Wyllie, R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Clin. Pediatr* 1999; 38: 735-738.
- 51.**Haupt ME, Kwasny JM, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis *journal of pediatrics* may. 2014;164:1110-5
- 52.** Doğru. D. Kistik fibroziste tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23: 209-218.
- 53.** Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus panel. *J. Pediatr*. 1998;132: 589-595.
- 54.** Cantin AM. Cystic fibrosis. In : McCormack F, Panos RJ, Trapnell BC. *Molecular basis of Pulmonary disease:Insights from rare lung disorders*, New York:Humana Press 2010;340

- 55.** Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ. Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report. *J pediatr.* 2008;153:829-4-14.
- 56.** Wilcken B, Wiley V. Newborn screening methods for cystic fibrosis. *Pediatr respir rev.* 2003;4: 272-277.
- 57.** Elmas, CKistik fibroziste prenatal tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 218-224.
- 58.** McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10:583-590.
- 59.** Saiman, L. Microbiology of early CF lung disease. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004; 367-369.
- 60.** Conway S, Denton M. Staphylococcus aureus and MRSA. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A; eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century* 2006;153-159.
- 61.** Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br. Med. Bull.* 2009; 889: 93-110.
- 62.** Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the treatment of Cystic Fibrosis. *Pharmacy and therapeutics* 2014; 39:7
- 63.** Oberwalder B. Physiotherapy for airway clearance in pediatrics. *Eur Respir J* 2000;15:196-204.
- 64.** McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153:752-7
- 65.** Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Silva SJ, Morgan WJ. Pulmozyme use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;29(suppl):337.

- 66.** Auro P, Martin C, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Cur Opin Pulm Med* 2008;14:589-94
- 67.** Elborn JS, Henig NR. Optimal airway antimicrobial therapy for cystic fibrosis :the role of inhaled aztreonam lysine. *Expert Opin. Pharmacother* 2010;11:1373-1385.
- 68.** Retsch- Bogart, G.Z, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest* 2009;135: 1223-1232.
- 69.** Lands LC, Dezateux C, Crighton A. Oral non steroidal antiinflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Dtabase Syst Rev* 1999;2:Cd001505.
- 71.** Kalnins D. Durie PR. Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Cre* 2007;10 :348-54.
- 72.** Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 891-895.
- 73.** Moran A. Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus report. *Diabetes Res. Clin. Pract.*1999; 45: 61-73.
- 74.** Lindor KD, Kowdley KV, LuketicVA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J. High dose ursedeoxicholic acid fort he treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;808-814
- 75.** Debray D, Kelly D, Houvwen R, Strandvik B. Colombo C.best practice guidance fort he diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J.cyst.fibros.*2011,10 S29-S36.
- 76.** Kiper N, Yalçın E. Kistik Fibrozis *STED* 2003;12(4),131-3
- 77.** Tuğ E,Tuğ T. Kistik fibrozis ve moleküler -genetik yaklaşımlar.*Toraks dergisi* 2003;29:198-204.

- 78.** Kulich M, Rosenfeld M. Improved survival Among Young Patients with Cystic Fibrosis. *J pediatr* 2003;142:631-636.
- 79.** Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2002;35:246-259.
- 80.** John A. Dodge, Dominique Turck MD. Cystic Fibrosis: Nutritional consequences and management, *Best practice6research clinical Gastroenterology* 2006;20:3:531-546
- 81.** Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der ent CK, Houwen RH. Dietary intake in children and adolescents with cystic fibrosis, *Clinical Nutrition* 2014,528-532
- 82.** Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, et al. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr(RioJ)* 2004; 80.371–9.
- 83.** Viviani L, Bossi A, Assael BM. On behalf of the Italian Registry for Cystic Fibrosis Collaborative Group, Absence of a gender gap in survival. An analysis of the Italian registry for cystic fibrosis in the paediatric age. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;313-317
- 84.** UK Cystic Fibrosis Registry Annual data report 2013 (july 2014)
- 85.** De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M. Diagnostic Working GroupCystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-635.
- 86.** Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J. Pediatr* 2008;153:4-10
- 87.** Farahmand F, Khalili ML, Shahbaznejad L. Clinical presentation of cystic fibrosis at the time of diagnosis: a multicenter study in a region without newborn screening”. *Turk J Gastroenterol.* 2014;24(6):541-5.

- 88.** Göçmen, A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. Kistik Fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995;38:21-31.
- 89.** Elmas C. Kistik fibrozisli 296 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi (2001).
- 90.** Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, Stall CD, Accurso FJ. Pancreatic insufficiency, growth and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1992;120:533-540.
- 91.** The French Cystic Fibrosis Data Registry. Annual Data Report 2007.
- 92.** Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastrooesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1998; 78: 44-48.
- 93.** UK Cystic Fibrosis Registry Annual data report 2010
- 94.** Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL, Wohl ME. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1994;331:637-642.
- 95.** Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW. Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J. Pediatr* 2001;39:813-820.
- 96.** Konstan MW. Dornase alfa and progression of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol* 2008;43: S24-28.
- 97.** Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A, Morgan WJ. Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic

Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46:545-553.

98. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176:957-

99. Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002,;23:157-170.

100. Flight WG, Shaw J, Johnson S, Webb AK. Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis - experience over two decades. *J. Cyst. Fibros.*2012;11:187-192.

101. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2011;46:393-400.

102. Çetinkaya, A. Kistik fibrozisli 300 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi (2012).

103. <http://www.cftr.info/cftr-resource-centre/resources/>

104.Fustik S, Jacovska T, Spirevska L, Koceva S. Protein-energy malnutrition as the first manifestation of cystic fibrosis in infancy. *Pediatrics İnt.* 2009;51:678-683.