



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN AKCİĞER ENFEKSİYONU VE GELİŞME
GERİLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA TER TESTİ İLE
DİĞER LABORATUVAR TESTLERİNİN KİSTİK FİBROZİS
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ABDULAZİZ GÜLTÜRK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2010**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN AKCİĞER ENFEKSİYONU VE GELİŞME
GERİLİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN HASTALARDA TER
TESTİ İLE DİĞER LABORATUVAR TESTLERİNİN KİSTİK
FİBROZİS AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. ABDULAZİZ GÜLTÜRK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**PROF. DR. ÖMER CEVİT
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2010**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Pediatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Ömer CEVİT (Üye)

Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN (Üye)

Yrd. Doç. Dr. Ali KAYA (Üye)

Bu tez, 04/11/2010 tarih ve 2010/7 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği olan, aynı zamanda tez çalışmam sırasında bilgi ve desteğini esirgemeyen, bana meslek yaşamımda yepyeni ufuklar açıp, bilimsel düşünmeyi ve yaşamayı, ülke ve insan sevgisini yepyeni bir bakışla öğreten saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer Cevit'e çok teşekkür ederim. Sürekli çalışarak üretmenin ve görev yerinin en kutsal değerlerden olduğunu, sorumluluk ve vefa duygusunu aşıl原因an değerli hocam Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu'na, değerli hocalarım Prof. Dr. Asım Gültekin, Yrd. Doç. Dr. Ali Kaya, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Sami Güven'e Uzm. Dr. Şule Haskoloğlu'na eğitimime katkıları bulunan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim. Bu araştırmanın proje ve değerlendirilmesi aşamasında, hayatımın en zor anlarında desteğini her zaman hissettiğim, sevgili abim Doç. Dr. Sefa Gültürk'e sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak, hayatım boyunca bana ve hayallerime inanarak yol açan aileme, tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde ve bu konuda beni destekleyen ve motive eden sevgili eşim Esra Gültürk'e teşekkür ederim.

ÖZET

Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu Ve Gelişme Geriliği Nedeni İle Başvuran Hastalarda Ter Testi İle Diğer Laboratuvar Testlerinin Kistik Fibrozis Açısından Değerlendirilmesi, Dr. Abdulaziz GÜLTÜRK, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, 2010.

KF beyaz ırkta sık; 2500-3000 de bir görülmekte, ülkemizde ise sınırlı sayıdaki iki çalışmada 3000 de bir olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak geniş serili bir çalışma günümüze kadar yapılamadığı için, akraba evliliğinin sık görüldüğü ve ilk beş yaş içinde ishal ve solunum yolu enfeksiyonlarından ölümün ilk sıralarda yer aldığını göz önüne aldığımızda bu oranın daha sık olduğu varsayımında bulunabiliriz.

Hastalığın klinik bulgularının hastanın yaşı, mutasyonun tipi, komplikasyonlarına bağlı olarak çok büyük değişiklikler göstermektedir. Israrcı ve tekrarlayan solunum semptomları, büyüme geriliği, bol miktarda, pis kokulu, yağlı dışkı, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, rektal prolapsus, nazal polipler, sinüzit, hepatobiliyer bulgular, sterilite en sık klinik başvuru nedenleri arasındadır.

Genel olarak yenidoğanda mekonyum ileusu, uzamış sarılık, aile öyküsü gibi bulgularla kendini gösterir. Süt çocukluğu döneminde ise ishal, elektrolit bozuklukları, metabolik alkaloz tablosu, tekrarlayan bronşiyolit gibi bulgular ön plana geçer. Solunum yollarında P.aureginosea, S.aureus gibi mikroorganizmalar kolonize olur. Daha büyük yaştaki çocuklarda ise pansinüzit, nazal polipozis, bronşektazi, pnömotoraks, hemoptizi, diabet, infertilite gibi belirti ve bulgularla kendini gösterir. Ülkemizde de en sık başvuru nedeni solunum yolu problemleri ve büyüme gelişme geriliğidir.

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğine ve Pediatri polikliniğine eylül 2009 ve eylül 2010 tarihleri arasında tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği şikâyetleri ile başvuran (pediatrik yaş gurubu içinde olan KF şüphesi uyandıran) ve daha önce tanı almamış 218

hastada ter testi yapılarak, KF sıklığı araştırılmış ve hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, gelişme geriliği, ter testi.

ABSTRACT

Evaluation of sweat test and other laboratory tests with regard to cystic fibrosis in patients presenting with recurrent lung infections and developmental retardation, Dr. Abdulaziz GÜLTÜRK, Department of Pediatrics, Sivas, 2010.

The disease was more frequent among white people; almost 1 in 2500-3000. A few study from Turkey revealed that the frequency of CF was 1 in 3000. However as a result of lack of studies with wide spectrum, it can be concluded that the accurate prevalence of CF is higher than expected. Additionally, the large number of marriages among relatives, diarrhea and respiratory tract infections among 1- to 5-year-olds are one of the leading cause of death.

Clinical findings and symptoms in CF can be very different due to the age of patients, type of mutation and complications. Any of the following may be symptoms of illness: frequent lung infections, poor growth, persistent smelly and greasy diarrhea, acid-base imbalance, water-electrolyte imbalance, rectal prolapse, nasal polyposis, sinusitis, hepato-bilier findings, and sterility.

Generally, clinical presentation of infants shows frequent episodes of jaundice, pneumonia, metonym ileus. However diarrhea, electrolyte disorders, metabolic alkalosis, persistent bronchiolitis are common in nursing period of children. Additionally, colonization of microorganisms such as *P.aureginosea* and *S.aureus* may be detected in respiratory tract. Among older children, the findings like pansinusitis, nasal polyposis, pneumothoraks, bronchiectasis, hemoptysis, diabetes and infertility may be observed during consultation. In our country, the most common complaints of CF patients are problems in respiratory tract and poor growth.

In this study, aimed to determine Cyclic Fibrosis among the 218 patients who applied to Cumhuriyet University, Faculty of Medicine Paediatrics clinics, between the september 2009 and september 2010 with the complainments of recurrent lung infections and retardation of growth. Sweat test used to determine

the prevalence and investigate the clinical and laboratorial features of Cystic Fibrosis.

Key Words: Cystic fibrosis, recurrent lung infections, developmental retardation, sweat test.

SİMGELER VE KISALTMALAR

KF	: KF
KFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
MKB	: Membranı kat eden bölge
NBB	: Nükleotid bağlayan bölge
R	: Regülatör
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
ATP	: Adenosin Trifosfat
Δ F508	: Delta F508
Na	: Sodyum
Cl	: Klor
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
H.İ	: Hemofilus influenza
S.A	: Stafilokokus Aureus
P. A	: Pseudomonas Auroginosa
B.C	: Burkolderia Cepacia
DİOS	: Distal intestinal obstruksiyon sendromu
KFBD	: KFe Bağlı Diyabet
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
HRCT	: High Resolution Computed Tomography
CBVDA	: Konjenital Bilateral Vaz Deferens Agenezisi
IRT	: İmmünreaktif Tripsinojen
NAC	: N-asetil sistein

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL METOT	44
BULGULAR	49
TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KF Transmembran Regulator (KFTR) proteininin yapısı.....	5
Şekil 2. KF akciğer hastalığında fizyopatoloji	6
Şekil 3. KFde ter bezi fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar.....	8
Şekil 4. KFde solunum yolu epitelinde fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar	9
Şekil 5. KF tanısı ile ilgili ter testi değerleri	22
Şekil 6. Nanoduct ter analiz sistemi.....	46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ter testi endikasyonları.....	23
Tablo 2. KF tanı kriterleri	25
Tablo 3. Akut atakta semptom ve bulgular.....	28
Tablo 4. KF’te akciğer transplantasyonu için sevk kriterleri	35
Tablo 5. KF’te akciğer transplantasyonunun non enfeksiyöz ve psikososyal kontrendikasyonları	36
Tablo 6. Yagda eriyen vitaminlerin KF’li hastalar için önerilen günlük dozları	41
Tablo 7. Yaşların (ay) ,Tanı alanlarda ve tüm hastalarda atak sayısı ortalama ve standart sapması	49
Tablo 8. Tanı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	50
Tablo 9. İncelenen hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.....	50
Tablo 10. Tanı alma durumu ile Cinsiyet grupları arasındaki ilişki durumu....	51
Tablo 11. Ter testi sonuçlarının yüzdelere göre dağılımı.....	51
Tablo 12. Ter testi sayılarının yüzdelere göre dağılımı	52
Tablo 13. Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastaların septomlarına göre dağılımı	52
Tablo 14. Hastaların ağırlık persantillerinin yüzdelere göre dağılımı	52
Tablo 15. Hastaların boy persantillerine göre dağılımı	53
Tablo 16. Tanı alma durumu ile Ağırlık persantilleri arası ilişki.....	53
Tablo 18. Hastaların akciğer enfeksiyonu sayısına göre dağılımı.....	54
Tablo 19. Tanı alma durumu ile geçirilen akciğer enfeksiyon sayısı arası ilişki	55
Tablo 20. Tanı alma ile akrabalık arası ilişki	56
Tablo 21. Tanı alma ile ebeveynlerin sigara içme durumu arası ilişki	57
Tablo 22. Değerlendirilen hastalarda tanı alma durumları.....	58
Tablo 23. Klinik tanılarına göre ter testi sonuçları	59
Tablo 24. Ter testi sonuçları ile boy persantilleri arasındaki ilişki	60
Tablo 25. Ter testi sonuçları ile ağırlık persantilleri arasındaki ilişki.....	61

GİRİŞ

Kistik Fibrozis (KF) beyaz ırkta daha sık görülen öldürücü genetik bir hastalıktır (1, 2). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreasın ekzokrin yetersizliği ve yüksek ter elektrolit düzeylerinden oluşan klasik üç klinik bulgu hastaların %90'ında bulunmaktadır (3, 4, 5). Türkiye'de özellikle erken çocukluk döneminde gelişme geriliği ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı ölüm hızlarının yüksekliği göz önüne alındığında KF'li hastaların bir kısmının tanı almadan bu dönemde kaybedildiği ileri sürülebilir (8).

KF epitel hücrelerinde klorür kanallarının şeklini veren ve bu kanallardan klorür iyonlarının akışını regüle eden bir membran glikoproteinini KFTR kodlayan gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (6, 7).

KF'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ilerleyici akciğer hastalığıdır. Enflamasyon, solunum yolu ve akciğer parankim hasarının gelişmesinde kritik öneme sahiptir. KF akciğer hastalığında enflamasyonun en belirgin özelliği nötrofillerin hakim olduğu hücre infiltrasyonudur (10).

KFTR geninin 1989 yılında tanımlanması ile birlikte bazı atipik KF hastalarının tanınması kolaylaşmış ancak bazı hastalar açısından durum daha karışık hale gelmiştir. KF kliniği şüpheli hastada normal veya arada ter testi değeri olması halinde tanı günümüzde de hala tanı güçlüğü yaşanmaktadır (9).

Bu çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Pediatri Kliniği ve polikliniğine Eylül 2009-Eylül 2010 tarihleri arasındaki bir yıllık süre içinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği nedeni ile başvuran hastalarda ter testi ile diğer laboratuvar testlerinin KF açısından değerlendirilmesini amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KF ve Tarihçesi

KFe ait ilk referans Kuzey Avrupa folklorundeki “Alnından öpüldüğünde tuz tadı alınan çocuklar ne acıdır ki büyülenip yakında öleceklerdir. “ anlamına gelen “Woe to that child which when kissed on the forehead tastes salty. They are bewitched and soon will die. “ söyleyişinde yer almaktadır. Bu söyleyişte hastalığın önemli özelliklerinden biri olan ve tanısında da kullanılan terdeki yüksek tuz oranından ve erken mortaliteden bahsedilmektedir. Landsteiner 1905 yılında ilk kez mekonyum ileus ve pankreas fonksiyon bozukluğu birlikteliğini bir hastalık olarak tanımlamıştır. “KF” terminolojisi 1930’larda kullanılmaya başlanmıştır. İlk başlarda gastrointestinal sistem tutulumu ile dikkat çeken hastalık, çölyak hastalığının pulmoner komplikasyonların da eşlik ettiği bir tipi sanılmıştır. Fanconi ve arkadaşları ise (188) 1936’da ilk kez çölyak hastalığından farklı bir antite olarak “bronsiektazinin eşlik ettiği kistik fibromatozis” olarak tanımlamıştır.

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

mikro-organizmaların, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu kronik infeksiyonların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (13, 14)

Kistik Fibrozis Epidemiyolojisi

Hastalığın görülme sıklığı etnik gruplara göre değişmekte olup, Kuzey Avrupa ırklarının bireyleri arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. KFe diğer etnik gruplarda daha az sıklıkta rastlanmakla birlikte; Güney Avrupa'da, Ashkenezî Yahudilerinde ve Amerika'daki zenciler arasında hastaların sayısı önemli sayılara ulaşmaktadır (12). ABD'de 30.000, dünyada ise 60.000'e yakın kistik fibrozlu hasta ve 7.000.000 asemptomatik heterozigot taşıyıcının bulunduğu tahmin edilmekte ve bu hastaların ortalama ömrü 32. 5 yıl ile sınırlı kalmaktadır (15, 16).

Orta, Kuzey, Batı ve Kuzeydoğu Avrupa'da CFTR'yi kodlayan gendeki mutasyonların dağılımı büyük bir homojenlik göstermektedir. Örneğin $\Delta F508$ mutasyonunun görülme sıklığı Danimarka'nın Faroe Adaları'nda % 100'e varırken, Türkiye'de % 24. 5 ile en düşük oranda rastlanmaktadır. $\Delta F508$ mutasyonunun ardından dünyada en çok görülen mutasyonlardan biri olan G542X'in eski Fenikelilerden beri, üçüncü sıklıkta görülen G551D'nin ise Akdeniz bölgesinde yaşayan antik toplumlardan beri var oldukları düşünülmektedir. Bu alellerin bu kadar yaygın bulunmalarının başlıca nedeni; çok eski olması ve çağlar boyunca farklı toplumlarda yayılmaya fırsat bulmalarından kaynaklanmaktadır (17). Ancak bu bölgelerin dışında kalan İspanya, Bulgaristan, Yunanistan ve Türkiye gibi ülkelerde ise $\Delta F508$ mutasyonuna daha az sıklıkta rastlanırken, mutasyonlarda görülen çeşitlilik büyük oranda artmaktadır. Türkiye'de görülen bu fenomenin başlıca nedeni Türk halkının yüksek oranda genetik heterojeniteye sahip olmasıdır. Bu çeşitlilik Türkiye'nin coğrafik konumundan ileri gelmektedir. Çünkü Türkiye, eski çağlardan beri Avrupa ile Asya ve Afrika arasındaki ipek, baharat ve göç yollarının geçiş noktası olarak köprü görevi görmüştür. Türkiye'de genellikle Karadeniz Bölgesi'ndeki insanlarda görülen ve diğer ülkelerde fazla rastlanmayan 1677delTA mutasyonu, $\Delta F508$ mutasyonundan sonra ikinci sırada

yer almaktadır; bunu sırasıyla G542X ve 2183AA2 mutasyonları takip etmektedir .

Kistik Fibrozis Genetiği

KF geni 7. kromozomun uzun kolunda (7q31) yer alan, 250 kB uzunluğunda bir gendir ve 1480 aminoasitten oluşan “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator “ (KFTR) proteinini kodlar (17). Günümüze kadar bu gende 1500’den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyon tüm dünyada hastaların %66’sında bulunan deltaF508 mutasyonudur (18).

DeltaF508 tanımlaması KFTR proteininin 508. pozisyonda delesyona uğradığını ifade etmektedir (18).

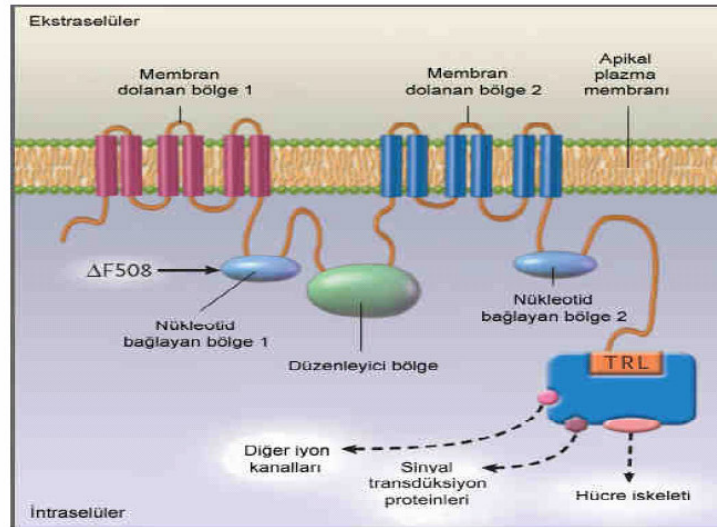
Diğer KFTR mutasyonları çok nadirdir ve sıklıkları %1’in üstünde olan sadece 4 mutasyon (G542X, N1303K, G551D ve W1282X) vardır. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Ünitesi’nde izlenen 247 KF hastasının mutasyonları incelendiğinde: deltaF508 mutasyonu 35’inde (%14) homozigot, 51’inde (%21) heterozigot olmak üzere toplam 86 (%35) hastada saptanmıştır. Hastalığın beyaz ırkta sık görülmesi KF heterozigotluğunun sağladığı avantajlar olmasına bağlanmıştır. Tam kanıtlanmamış olmakla beraber KF heterozigotlarında sekretuar diyarelere, çeşitli enfeksiyon hastalıklarına karşı artmış direnç, düşük astım oranları, artmış fertilitte ve ortalama hayatta kalım süreleri bildirilmiştir (19). KF mutasyonlarının %41.7’si yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar, %15.76’sı çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları, %14.59’u sekans varyasyonu (sequence variation) mutasyonları, %12.7’si splicing mutasyonlar, %9.6’sı anlamsız (nonsense) mutasyonlar, %2.85’i büyük insersiyon ve delesyonlar, %2’si çerçeve içi (in frame) insersiyon ve delesyonlar, <%1’i promotor bölge mutasyonlarından oluşur (20). KF Transmembran Regülatör mutasyonları KFTR proteini üretim ve fonksiyonunu farklı mekanizmalarla bozar.

Kıstık Fibrozis Mutasyonları

Kıstık fibrozis transmembran regülatörünü kodlayan gendeki mutasyonların sonuçları protein seviyesindeki farklılıklara yol açmaktadır. Kıstık fibrozisli hastalarda en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ aleli, CFTR geninin 10. egzondaki 3-baz çiftlik delesyon sonucunda 508. pozisyonda bir fenilalaninin kaybıyla ortaya çıkar (21). Tek bir mutasyonun hastalıklı alellerin % 70'inden sorumlu olması, başlangıçta geride kalan mutasyonların fazla sayıda olmadığını düşündürmüştü (22), ancak Kistik Fibrozis Genetik Analiz Konsorsiyumunun 2000 yılı verilerine göre dünyada 1000'e yakın mutasyonun ve bunun yanı sıra birçok polimorfizmin olduğu bildirilmiştir (23).

KF Patogenezi

KF Transmembran Regülatör (KFTR) KF Transmembran Regülatör hücre membranında klor (Cl^-) iletiminden sorumlu, fonksiyonları cAMP-bağımlı protein kinaz A (PKA) tarafından kontrol edilen bir proteindir. ATP-bağlayan proteinler süper ailesinin bir üyesidir. Bu protein ter bezleri, solunum yolları, pankreas kanalları, bağırsaklar, safra kanalları ve vas deferens epitellerinde görev alır (Şekil).



Şekil 1. KF Transmembran Regülatuar (KFTR) proteininin yapısı

KF Transmembran Regülatör proteininin yokluğu, enflamatuar yanıtın oluşumunda, hücre içi sinyal iletiminde ve iyon transportunda görev alan proteinler gibi bir çok gen ürününün de ekspresyonunu etkiler. Bu proteinler KF fenotipinin potansiyel modifiye edicileridir ve aynı mutasyonu taşıyan bireyler arasında klinik seyirdeki değişkenliği açıklamaya yardımcı olabilir (24).

Solunum yolundaki nemli epitel hücrelerinde kontrolden çıkan tuz ve su akışının etkisiyle oluşan viskoz mukoit salgı özellikle bronşiyolleri tıkayarak kronik akciğer hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Hastaların akciğerlerinde görülen bu fizyopatolojik değişim, bu hastaların özellikle P. aeruginosa ve Staphylococcus aureus'un etken olduğu sık tekrarlayan ve kalıcılık gösteren infeksiyonlara neden olmaktadır (21).



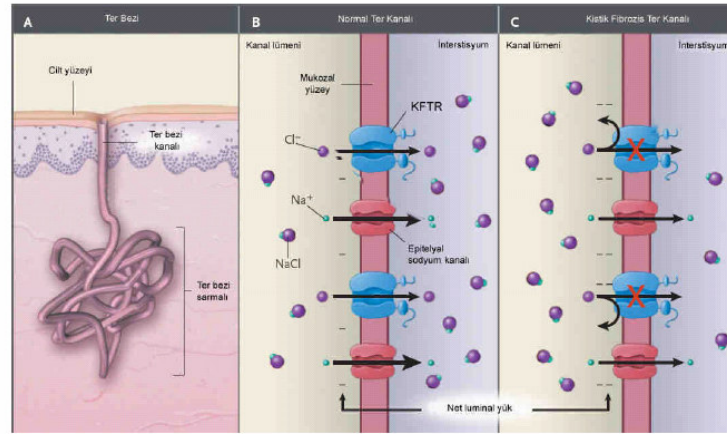
Şekil 2. KF akciğer hastalığında fizyopatoloji (25)

KF olgularının çoğunda sindirim sistemi belirtilerine de rastlanmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde pankreasta meydana gelen fonksiyon bozukluğu sonucunda; tripsin, amilaz ve lipaz gibi enzimler salgılanamadığı için, besinlerin sindirimi tam olarak gerçekleşmemektedir.

Neonatal dönemde olguların % 10'unda "mekonium ileus"u, yani bağırsağın yoğunlaşmış mekonyum ile tıkanıdığı görülmektedir. Hastaların % 2-5'inde hipertansiyon, splenomegali ile beraber seyreden, ağır, yaygın bir biliyer siroz oluşmaktadır. Erkeklerin %95'inden fazlasında azospermi, sperm kanallarının atrofiye olması, fibroza uğraması veya tamamen kaybolması görülmektedir. KF'lu hastalarda görülen bir diğer önemli bulgu ise terdeki Cl^- , Na^+ , K^+ konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Bu hastaların terlerinde saptanan klorür konsantrasyonu 60 mEq/l'den fazladır.

Ter bezi fonksiyon bozukluğna yol açan mekanizmalar

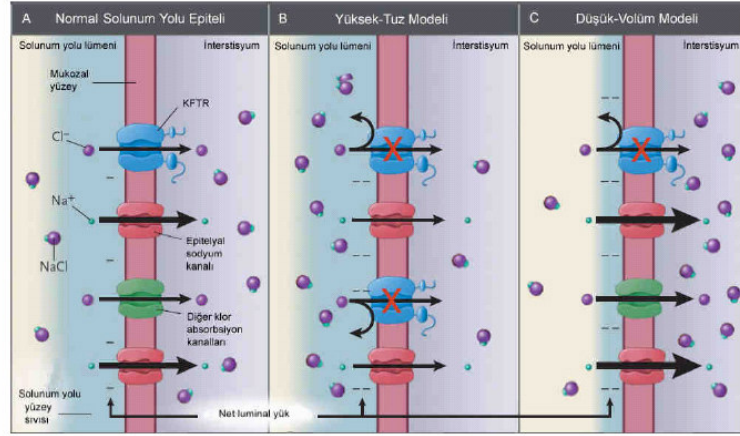
KF' de ter bezlerinde tıkanmalar ve patolojik değişiklikler görülmez ve ter bezi fonksiyon bozukluğu sodyum-klor hemostazının sağlanamaması ile ilgilidir. Ter bezi tarafından salgılanan ter, cilt yüzeyine ulaşmadan ter bezi kanalından geçerken iyon ve su konsantrasyonunda değişiklikler olur. Normal şartlarda sodyum ve klor apikal sodyum kanalları ve KFTR yoluyla kanal lümeninden aktif olarak geri emilir. KF hastalarında KFTR fonksiyonu olmadığı için klor emilimi gerçekleşemez ve dolayısıyla tuz geri emilimi kısıtlanır. Klor emilimi için etkili başka bir yol olmadığından, sodyum geri emilimi de azalır ve cilt yüzeyine ulaşan ter normalden daha fazla tuz içerir. KF' de ter bezi kanallarında transepitelyel potansiyel farkı (lümende transepitelyel voltaj negatiftir) olması gerekenin 2-3 katı kadardır. Bu fark, sodyum geri emilimi diğer mekanizmalar yoluyla devam ederken klorun emilimiyerek lümende kalması sonucu oluşur (Sekil 3) (26).



Şekil 3. KFde ter bezi fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar

Solunum Yolu Epiteli Fizyolojisi

Solunum yolu obstrüksiyonunu açıklamaya çalışan klasik modeller (düşük volüm modeli) pulmoner yüzey epitelinin ter bezlerinin tam tersi bir mekanizma ile çalıştığını savunur. Bu modelde KFTTR'nin yokluğu, epitelial sodyum kanalları yoluyla sodyumun aşırı emilimine neden olur. Akciğerlerde KFTTR bağımlı olmayan klor geri emilim yolları mevcut olduğundan net sodyum, klor ve sıvı absorpsiyonu artar. Klor geçirgenliği toplamda sodyumdan az olduğu için mukozal yüzey daha negatif yüke sahiptir. Bu durum hava yollarını döseyen sıvının azalmasına dolayısıyla mekanik savunma sağlayan mukosilier aktivitenin etkinliğini kaybetmesine yol açar (Şekil 4) (27). Düşük volüm hipotezini destekleyen veriler in vitro çalışmalara ve epitelial sodyum kanallarının aşırı çalışmasının insan KF hastalığına benzer akciğer fenotipine neden olduğunun gösterildiği fare modeline dayanmaktadır (28).



Şekil 4. KFde solunum yolu epitelinde fonksiyon bozukluğuna yol açan mekanizmalar

Alternatif bir hipotez (yüksek tuz hipotezi) de KF hastalarında solunum yolu epitelinin ter bezlerine benzer bir mekanizma ile çalıştığını kabul eder. Bu model KFTTR'nin iyon emiliminde en önemli yol olduğunu kabul eder. KF Transmembran Regülatör yokluğunda klor emilimi bozulur ve buna bağlı olarak sodyum emilimi de azalır. Hava yollarını döseyen sıvı normalde olması gerekenden fazla tuz içerir. Klor emilimi sodyum emiliminden daha fazla azaldığı için mukozal yüzey hiperpolarize hale gelir. Solunum yolu yüzey sıvısındaki yüksek klor ve sodyum konsantrasyonu endojen antimikrobiyal peptidlerin aktivitesini bozar ve hastaların bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığını artırır (27).

Akciğerlerdeki kalın ve yapışkan salgı 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'in tipik patolojik bulgusudur. Postnatal dönemde, solunum yollarında görülen en erken bulgu trakea ve büyük bronşlarda, submukozal bez obstrüksiyonu ve hiperplazisidir. Bu bulgular enfeksiyon geçirmemiş hastaların akciğerlerinde de izlenmektedir. Altı aydan uzun yaşayan hastaların hepsinde farklı derecelerde bronşiektazi mevcuttur. Parankimal değişiklikler ise interstisyel fibrozis odakları ve alveolar septalarda zayıflama ve kısalmadır. Alveollerde meydana gelen bu değişiklikler "alveoler

simplifikasyon” olarak adlandırılır (29). *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stafilococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* gibi patojenler katı kıvamlı yapışkan solunum yolu salgılarına yerleşirler ve sonrasında etkin bir şekilde uzaklaştırılamazlar. Özellikle *P. aeruginosa* pulmoner mikro çevreye uyum sağlayarak makro koloniler (biofilmler) ve antimikrobial ajanların penetrasyonunu engelleyen kapsüler polisakkarit (aljinat) oluşturur (27). Enflamasyon akciğer fonksiyonlarının azalmasına yol açan bir diğer önemli etkidir ve kronik enfeksiyonlardan önce başlayabilir. KF hastalarının hava yollarında interlökin-8 (IL-8), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör α (TNF- α) ve lökotrien B4 (LTB4) düzeyleri artmış, antiinflamatuvar sitokinler ve proteazların düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur (30).

KF ‘de Diğer Egzokrin Bezlerin Fizyolojisi

KF bir egzokrin bez hastalığıdır ve etkilenen tüm dokularda klor ve sıvı geçirgenliği bozulmuştur. Pankreas salgılarının oluşumunda en önemli mekanizma sekretin tarafından uyarılan duktal bikarbonat (HCO_3^-) sekresyonudur. Pankreas kanal hücrelerinde KFTR yolu ile Cl^- sekresyonu, kanal içi Cl^- konsantrasyonunu artırır. Sonra lümendeki Cl^- , apikal membranda yer alan “ Cl^- - HCO_3^- exchanger” yoluyla hücre içindeki HCO_3^- ile yer değiştirir (R71). KF hastalarında lümene KFTR yoluyla Cl^- sekresyonu bozulduğu için, Cl^- - HCO_3^- ile yer değiştiremez ve hastalığa özgü HCO_3^- ’den fakir pankreas salgısı oluşur (32). Normalden az elektrolit ve su içeren pankreatik salgılar koyu bir kıvam kazanarak kanalların tıkanmasına neden olur. Proteolitik salgının parankime sızması ile organ hasarı meydana gelir. Pankreasda fibrozis, yağlanma ve kistik değişiklikler görülür. Bağırsaklarda da klor ve su sekresyonunun bozulmuş olması intraluminalobstrüksiyona yol açabilir. KF’li yenidoğanların %10-15’inde görülen mekonyum ileusu terminal ileumun intraluminal obstrüksiyonu sonucu oluşur. KF de hepatobilier hastalık, öncelikle safra kanalı epitelyal hücrelerinin etkilenmesi ile oluşur. KFTR proteini intra- ve ekstra-hepatik safra yolları epitel hücrelerinin apikal membranlarında yer alır. KFTR mutasyonu Cl^- sekresyonunu bozarak, oluşan safranın su ve elektrolitlerden fakir ve kıvamlı olmasına neden olur. Akışkanlığı azalmış olan

salgılar safra kanallarında birikerek tıkanmalara yol açar. Bunun sonucunda KF' e özgü olan fokal bilier siroz tablosunu ortaya çıkarır. Fokal lezyonlar yavaş yavaş birleşerek yıllar içinde multilobular siroz gelişimine yol açar (33).

KF' te Klinik Bulgular

KF akciğerler, üst solunum yolları, gastrointestinal sistem, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve genitoüriner sistemi etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Pankreas yetmezliğinin neden olduğu malnütrisyonun büyüme ve iskelet gelişimi üzerinde önemli etkileri vardır. Pankreas zedelenmesi hastaların önemli bir kısmında diyabetes mellitus oluşumuna neden olur. Hastalarda ilgili organ sistemlerine ait bulguların hepsi bir arada bulunmayabilir. Organ tutulumlarının derecesi ve klinik seyir hastadan hastaya farklılık gösterir. KF' de tanı yaşı 6 aydır ve hastaların %90'ı sekiz yaşına kadar tanı alır. Persistan solunum yolu şikayetleri, büyüme geriliği, malnütrisyon, anormal gayta, mekonyum ileusu, intestinal obstrüksiyon, aile hikayesi, elektrolit ve asid-baz dengesizlikleri en sık ilk başvuru nedenleridir (34).

KF hastalığı, egzokrin salgı yapan organlara ait bozukluklarla kendini gösterir. Solunum sistemi tutulumu tüm hastalarda vardır ve hastalarda yaşam süresini ve kalitesini belirleyen, bu sistemdeki tutulumunun ağırlığıdır. Gastrointestinal sistem tutulumu %85- 90 hastada görülür. Üreme sistemi tutulumu özellikle erkek hastalar için infertilite yönünden sorun oluşturur. KF hastalığında mutasyonların tanımlanması, hastalığın klinik bulgularındaki değişkenliği de ortaya koymuştur. Bazı hastalara hastalığın tuttuğu sistemlere ait bulgularla erken dönemde tanı konulurken, bazı hastalara daha hafif bulgularla daha geç yaşta tanı konulur.

Fonksiyon gösteren KFTR miktarı KF hastalığının kliniğini belirler. Fonksiyonel KFTR düzeyi %5'in altına düşerse hastalık bulguları ortaya çıkar ve düzey azaldıkça daha fazla organ sistemi tutulur. Normal KFTR aktivitesinin %10'unu sağlayabilen mutasyonlarda ter klor konsantrasyonu, akciğer ve pankreas fonksiyonları normal olur, ancak erkeklerde konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna (KBVDY) bağlı infertilite görülür (35). Sadece bir tane

mutant KF aleline sahip bireylerde (heterozigotlar) ise pankreatit, sinuzit ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis riski artmıştır (36, 37).

KF'de Akciğer Tutulumu

KF' de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni ilerleyici, obstrüktif akciğer hastalığıdır (38). Hastalığa bağlı ölümlerin %80'inden akciğer tutulumu sorumludur. KF akciğer hastalığı, bronşiektazi ve solunum yetmezliği ile sonlanan, solunum yolu obstrüksiyonu, kronik bakteriyel enfeksiyonlar ve enflamasyon ile karakterizedir. Solunum yollarındaki su ve elektrolitten fakir, viskozitesi artmış salgılar, mukosilier aktiviteyi bozarak bakteriyel enfeksiyon oluşumuna ve anormal enflamasyonun kalıcılığına yol açar (39). KF' de akciğer enfeksiyonu ve kolonizasyon yaşla değişmekle beraber belirli bakteriyel patojenlerle olur. Hastalığın erken döneminde sık karşılaşılan KF patojenleri, *Staphylococcus aureus* ve tiplendirilemeyen *H. influenzae*'dir. İleri dönemde en sık *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları görülür. Bir yas civarında KF'li çocukların %15-20'sinde alt solunum yollarından *P.aeruginosa* izole edilir; 3 yaş civarında yaklaşık %30-40'ının *P. aeruginosa* ile endobronşial enfeksiyonu vardır (40). *Pseudomonas* KF'li hastaların solunum yollarına yerleşip koloniler oluşturur ve kısa sürede bu koloniler polisakkaritten oluşan bir örtüyle kaplanarak mukoid forma dönerler. Mukoid suşların eradikasyonu oldukça zordur ve klinik seyrin daha hızlı bozulmasına neden olurlar. Daha nadir görülen patojenler arasında *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ve *Burkholderia cepacia* yer alır. Bunlar içinde akciğer fonksiyonlarında en hızlı bozumaya neden olan *B. cepacia*'dir. KF hastalarında fungal enfeksiyonlara ve kolonizasyona da sık rastlanır. Hastalar en sık *Candida* türleriyle enfekte (%50-70) olurlar. Hastaların %25'inden izole edilen *Aspergillus* türleri ise ciddi hastalığa yol açar. İnvazif aspergillozis nadirdir, ancak allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) oldukça sık görülür ve KF hastalarındaki insidansı %7 civarındadır. ABPA fungal antijenlere karşı oluşan, IgE aracılı aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Hışıltı, pulmoner infiltratlar, kötüleşen bronşiektazi ve fibrozis ile karakterizedir. KF' li eriskinlerin %13'ü

en sık Mycobacterium avium complex (%72) ve M. absesus (%16) olmak üzere nontüberküloz mikobakteriler ile kolonize veya enfektedir (41).

KF' de solunum yolu şikayetlerinin ortaya çıkış zamanı değişkendir. Hastaların çoğu süt çocukluğu döneminde bulgu verir. Öksürük tüm yaş gruplarında en sık başvuru nedenidir. Gece boyunca sekresyonların birikmesine bağlı olarak öksürük, ilk dönemlerde sabahları görülür. Bebeklerde tedaviye yanıt vermeyen hışıltı görülebilir ve pek çoğunda ilk tanı tekrarlayan bronşiolit olur (42).

Kronik hışıltı çocukluk döneminde akciğer hastalığının daha ağır seyredeceğinin bir göstergesidir (43). Artmış solunum hızı ve subkostal çekilmeler bebek ve çocuklarda görülen diğer erken bulgulardandır. Balgam üretimi KF'in en belirgin özelliklerinden biridir ve küçük çocuklarda genelde çıkarılamadığından yutulur. Balgam beyaz, sarı veya yeşil renkli olabilir. Balgamın rengi koyulaştıkça solunum yolu şikayetleri de daha belirginleşir. Büyük çocuklarda hemoptizi görülebilir. Solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı havalanma artışı göğüsün ön-arka çapının artmasına ve fiçı şeklini almasına yol açar. Oskültasyonla akciğer seslerinde azalma, ronkus ve raller duyulabilir. Hastalık ilerledikçe akciğer sesleri daha da azalır. Hastalığın seyri sırasında, öksürük ve balgam miktarında artış, nefes darlığı, akciğer fonksiyonlarında bozulma, kilo kaybı, akciğer muayene bulgularında değişiklikler (yeni ortaya çıkan ral, ronkus ve retraksiyonlar) ve akciğer grafisinde yeni lezyon oluşumu ile karakterize akut pulmoner alevlenmeler görülebilir. Ağır pulmoner alevlenmelerde hastanede izlem ve intravenöz antibiyotiklerle tedavi gereklidir. Hastalık ilerledikçe efor dispnesi belirginleşir, alevlenmeler daha sık görülmeye başlar ve hayat kalitesi önemli ölçüde düşer . KFde karşılaşılan başlıca akciğer komplikasyonları bronşiektazi, atelektazi, hemoptizi, pnömotoraks, ABPA ve solunum yetmezliğidir. Enfeksiyon ve persistan enflamasyon küçük hava yollarına zarar vererek bronşiektazi oluşumuna yola açar. Dlerleyici yaygın bronşiektazi KF'li hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Özellikle üst loblarda ve iki taraflı görülen bronşiektaziler KF'e özgü bir bulgudur (44). Bronşların mukus ile tıkanması ve komşu akciğer dokusunda havalanma artışı

atelektazi oluşumuna neden olur. Genelde “patchy” atelektaziler karşımıza çıkar, lobar kollapsa hastaların %5’inden azında rastlanır. Sağ orta lob en fazla tutulan bölgedir. Bazı hastalarda lokalize atelektatik segmentler içinde bronşiektaziler oluşur (R85). Hafif hemoptizi ve balgamda çizgi şeklinde kan, KF’li büyük çocuklarda sık rastlanan semptomlardır, genelde akut pulmoner alevlenmelerle beraber görülürler ve ek tedavi gerektirmezler. Gelişen ağır bronşiektaziler ile beraber, bronşları besleyen damarlar da genişler. Aktif enflamasyonun bu damarlardan birini erode etmesi sonucu hemoptizi gelişir (45).

Masif hemoptizi, 24 saat içinde 240 ml’den fazla veya birbirini izleyen 3-7 gün süresince 100ml/gün kan kaybı olan durumları ifade eder (R87). Masif hemoptizi KF hastalarının %5-7’sinde görülür ve hayatı tehdit edici bir komplikasyondur (47).

Tedavisinde bronkoskopi ile kanamanın yeri belirlenerek endobronşial balon tamponadı veya selektif anjiyografi ile bronşial arter embolizasyonu uygulanabilir. Tedaviye yanıt vermeyen masif hemoptizilerde pulmoner rezeksiyon yapılır (44). Spontan pnömotoraks KF’li büyük çocuk ve erişkinlerin %16-20’sinde görülen ve hayatı tehdit eden bir diğer komplikasyondur. Hava hapsi alanları ilerleyerek subplevral geniş büller oluşmasına neden olur. Bu büllerin plevra aralığına açılması ile pnömotoraks meydana gelir. Büyük pnömotorakslarda ani başlangıçlı göğüs ağrısı, dispne ve belirgin solunum sıkıntısı olur. ilk ataktan sonra hastaların yarısında tekrarlar. Pnömotoraks KF hastalarında hayat bekletisinin kısılmasına neden olur, pnömotoraks sonrası ortalama yaşam süresi 2 yıldır (46). Allerjik bronkopulmoner aspergillozis, *Aspergillus fumigatus*’a karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonudur. *A. fumigatus* kolonizasyonu kronik antijenik stimulasyona ve hipersensitivite oluşumuna yol açar. KF hastalarında ABPA tanısı cilt testlerinde *A. fumigatus*’a karşı pozitif reaksiyon, *A. fumigatus*’a özgül IgE varlığı, kanda yüksek total IgE düzeyi (500 IU/mL), santral bronşiektazi veya düzelmeyen infiltrasyonlar ve bronkodilatöre yanıt vermeyen bronş obstrüksiyonu varlığı ile konur. Tedavisinde uzun süreli sistemik steroidler kullanılır ve dirençli vakalarda

itrakanazol eklenebilir (48). Solunum yetmezliği KF hastalarında başlıca ölüm nedenidir. Artan dispne, hipoksemi ve artmış arteriyel PCO₂ ile karakterizedir. Süt çocuklarında solunum yetmezliği genelde viral enfeksiyonlarla ilişkilidir ve destek tedavisine iyi yanıt verir.Son dönem solunum yetmezliğinin tedavisi akciğer transplantasyonudur. Transplant öncesi dönemde oksijen desteği, bimodal pozitif solunum yolu basıncı uygulaması (BIPAP) ve bunlara yanıt vermeyen hastalarda mekanik ventilasyon önerilir (49).

KFde Üst Solunum Yollarının Tutulumu

Hastaların çoğunda tüm sinüslerde radyolojik opasifikasyon ve bazen gelişim bozukluğu görülür. Bu değişiklikler klinik bulgu vermeyebilir. Yüzde ağrı, şişlik, hassasiyet ve grafide hava-sıvı seviyesi gibi sinuzite isaret eden belirti ve bulgular gelişirse tedavi verilmelidir. Genelde akciğerlerdekine benzer patojenlerle enfeksiyon görülür. Beş yaş altındaki çocuklarda kronik sinüzit görülmesi, KF’i telkin eden bir bulgudur. Nasal polipler KF hastalarında sık görülür. Farklı serilerde sıklığı %40’a kadar çıkmaktadır (50). Patogenezi tam bilinmemektedir. Polipler hava yolu obstrüksiyonuna, ağızdan nefes almaya ve yüzde Şekil değişikliklerine neden olurlar. Cerrahi olarak çıkartıldıktan sonra tekrarlayabilirler. Çocuklarda kronik sinüzit ve nasal polipozis ter testi endikasyonları arasında yer almaktadır (45).

KFde Pankreas Hastalığı

Egzokrin pankreas foksion bozukluğu açısından KF hastaları pankreas yetmezliği olanlar ve olmayanlar Şeklinde iki gruba ayrılır. Pankreas yetmezliği olan hastalarda yağ sindirimi ve emiliminde sorunlar görülür. Yağ malabsorbsiyonu, 3-5 gün süreyle diyetle alınan yağ miktarının I%7’si kadar gayta ile yağ atılımı olması Şeklinde tanımlanır (51). Pankreas yetmezliği olmayan hastalarda ise yağ sindirimi ve emilimi normaldir. KF hastalarının %85-90’ında pankreas yetmezliği vardır. Yenidoğan taraması ile tanı alan hastaların %40’ında tanı anında pankreas fonksiyonları yeterli iken 3-5 yaş civarında bu hastaların yarısından fazlasında pankreas yetmezliği gelişir (52). Hangi pankreatik fenotipin ortaya çıkacağı hastanın genotipi ile yakından

ilişkilidir. Eski KF topluluklarında deltaF508 mutasyonu açısından homozigot olan hastaların hepsinde, birleşik heterozigot olan hastaların %70'inde pankreas yetmezliği vardır. DeltaF508 mutasyonu taşımayan birleşik heterozigotların ise %60'ında pankreas fonksiyonları normaldir (53). Pankreas yetmezliği olmayan hastalarda fenotip çok değişken olabilir. Bazı hastalarda belirgin akciğer tutulumu varken, bazılarında çok hafiftir veya hiç yoktur. Ter klor düzeyleri yüksek, sınırdan veya normal olabilir. Hatta bazı hastalar sadece tekrarlayan akut pankreatit ve erkekler bilateral vaz deferens yokluğuna bağlı infertilite ile başvurabilirler (54).

Pankreas yetmezliği olan bebekler sık ve bol miktarda yağlı gayta yapma, kilo alamama şikayetleri ile başvururlar. Karın şişliği, azalmış kas kütlesi ve büyüme geriliği dikkati çeken bulgulardır. Hastaların yarısında hipotalbüminemi mevcuttur ve bazılarında periferik ödem eşlik eder. Yağda eriyen vitaminlerin eksikliğine bağlı bulgular ortaya çıkabilir. 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 görülebilir (55).

Pankreas fonksiyonları yeterli olan hastalar tüm organ tutulumları açısından daha hafif fenotipe sahiptirler (56). Bu hastalarda R117H, A455E ve R347P gibi daha hafif mutasyonlar görülür (54). Yeterli miktarda endojen enzim üretimleri olduğu için enzim yerine koyma tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu hastalarda tekrarlayan veya kronik pankreatit görülebilir. Pankreas yetmezliği olan hastalar ise asiner dokularını önemli ölçüde kaybetmiş oldukları için pankreatit olamazlar (57).

KF hastalarının yaşam süreleri uzadıkça, glukoz intoleransı ve KF-ilişkili diyabetes mellitus (KFDDM) daha sık görülmeye başlamıştır. İnsülin bağımlı KFDDM 18 yaşından küçük hastaların %2.2'sinde görülürken, 18 yaşından sonra sıklığı %15'ten fazla olmaktadır (38). Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber KFDDM'de insülin eksikliğinin fibrozis ve yağ infiltrasyonu nedeniyle beta hücrelerinin kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir (58). Tip 1 diyabetes mellitusa (DM) kıyasla beta hücre sayısının yüksek olması

linik bulgulara insülin resistansının da katkısının olabileceğini akla getirmektedir. Akciğer fonksiyonları ileri derecede bozuk, kronik enfeksiyonları olan hastalarda insülin direnci daha yüksektir (59). Bazı hastalar polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klasik semptomlarla başvurabileceği gibi, başlangıç genelde daha sinsidir. Çoğu hastada kilo almama, lineer büyüme geriliği ile beraber gecikmiş puberte ve akciğer fonksiyonlarında açıklanamayan bozulma şikayetleri vardır. KFDDM olan hastalar nefropati, nöropati ve retinopati gibi komplikasyonlar açısından da risk altındadır.

Pulmoner enfeksiyonlar veya oral glukokortikoid kullanımı sırasında glukoz dengesinde geçici bozukluklar ortaya çıkabilir (45).

KFde Hepatobiliyer Tutulum

KFde hepatobiliyer tutulum asemptomatik karaciğer transaminaz yüksekliğinden hepatik siroza kadar uzanan çok geniş bir spektrumu kapsar (60). Portal hipertansiyona bağlı komplikasyonlar gelişene kadar hepatik hastalık genelde klinik olarak sessiz seyredir. Karaciğer hastalığının şiddeti ile genotip arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (61). Karaciğer tutulumunun en erken bulgusu KF'li yenidoğanların yaklaşık %5'inde görülen neonatal kolestazdır (62). Bebekler sarılık, direkt bilirubin yüksekliği, hepatomegali ve akolik gayta ile karşımıza gelebilirler. Biliyer atrezi ekarte edilmelidir. KFe bağlı neonatal kolestaz iki ay içinde kendiliğinden düzelir. KF hastalarına yoğun beslenme desteğinin sağlanmadığı dönemlerde hepatosteatoz (yağlı karaciğer) sık rastlanan bir bulguydu. Genelde malnütrisyonla ilişkili olan bu durum herhangi bir şikayete neden olmaksızın, splenomegalinin eşlik etmediği yumuşak hepatomegali ile karşımıza gelir. Beslenmenin düzeltilmesi ile beraber hepatosteatoz da geriler. KF karaciğer hastalığının en sık görülen şekli olan fokal biliyer siroz asemptomatik hepatomegali ile karşımıza gelir. Karaciğer nodüller olarak palpe edilir ve splenomegali eşlik edebilir. Karaciğer transaminazlarında yükselme 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 özafagiyal 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 (45).

Kolelitiyazis KF hastalarının %15-30'unda vardır, ancak <%5'inde bulgu verir (63). Safra taşları kalsiyum bilirubin ve proteinden oluşurlar, intrahepatik safra kanallarında veya ortak safra kanalında tıkanıklığa neden olabilirler. Mikrosafra kesesi sık rastlanan bir ultrasonografi ve otopsi bulgusudur, genelde asemptomatik seyrederek.

KFde intestinal Tutulum

KFli hastalarda gastroözofageyal reflü (GÖR) ve özafajit sık görülür. KFde GÖR sıklığı farklı serilerde %25-76 arasında değişmektedir (64). Reflüsü olan hastaların yarısında özafajit gelişir. Retrosternal ağrı, disfaji, ağza acı su gelmesi ve iştahsızlık şikayetleri görülür. Reflü akciğer hastalığı ve tedavisine (alt özofagus sfinkterini gevşeten ilaçlar, fizyoterapi) bağlı olarak gelişir. Peptik ülser hastalığı da KF'de sık görülür. Gastrik asit hipersekresyonu ve düşük pankreatik HCO₃- sekresyonu vardır. H. pylori gastriti nadir görülür (55).

KFli yenidoğanların %10-20'sinde terminal ileumun mekonyumla tıkanması sonucu mekonyum ileusu görülür. Mekonyum ileusu sıklıkla pankreas yetmezliği ve deltaF508 mutasyonu ile ilişkilidir (65). Mekonyum ileusu prenatal dönemde oluşur. Hastaların %10'unda "in utero" perforasyon ve karın grafilerinde kalsifikasyonlarla karakterize mekonyum peritoniti gelişir. Hastaların çoğunda karın şişliği, safralı kusma, hayatın ilk 48 saatinde mekonyum çıkaramama gibi obstrüksiyon bulguları görülür. Vakaların %50'sinde malrotasyonla beraber volvulus veya intestinal atrezinin eşlik ettiği komplike mekonyum ileusu görülür. Bir çok hastada mikrokolon eşlik eder. Karın grafisinde yaygın barsak dilatasyonu ve sağ alt kadranda buzlu cam görünümü saptanır. Tanıda iyonik olmayan kontrast maddeler kullanılarak çekilen intestinal grafiler kullanılır. Hipertonik özellikleri sayesinde gastrografin enamlar, katılaşmış mekonyumun yıkanmasını sağlayarak aynı zamanda tedavi edici etki gösterir (55).

Yenidoğan dönemi dışında da hastaların küçük bir bölümünde bağırsak içeriği terminal ileum, çekum ve proksimal kolonda sertleşerek, tıkanıklığa neden olur ve mekonyum ileusu eşdeğeri olarak nitelendirilen distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİDOS) oluşur. Mikrosferik pankreatik enzim replasman tedavisi öncesi dönemde insidansı %17-25 olarak bildirilmiştir. Günümüzde ise sıklığı %5 civarındadır. Hemen daima 15 yaş üzerinde, en sık da 20-25 yaş arası genç erişkinlerde görülür (67). Tam obstrüksiyon ve safralı kusma ile akut başlangıçlı olabileceği gibi haftalar veya aylarca aralıklı obstrüksiyonla daha kronik seyredebilir.

Sağ alt kadranda fekaloid kitle palpe edilir. Gastrografimli kontrast enamalar hem tanıda hem de tedavide faydalıdır (45).

Fibrozan kolonopati intramural, enflamatuvar olmayan, fibrosis ile giden ve en çok proksimal kolonu etkileyen bir durumdur. Klinikte intestinal obstrüksiyon bulguları, uzamış karın ağrısı, ishal ve rektal kanama ile karşımıza çıkar. Kontrast görüntülemelerle striktür ve proksimalinde obstrüksiyon saptanır. Bu komplikasyon yüksek doz lipaz içeren pankreatik enzim replasman tedavisi (16000 lipaz ünitesi/kg/öğün dozunda 16 ay) sonrası görülmeye başlanmıştır. Risk 50.000 lipaz ünitesi/kg/gün'ün üzerindeki dozlarda belirgin artmıştır. Fibrozan kolonopati oluşumunu engellemek için pankreatik enzim kullanımının 10.000 lipaz U/kg/gün veya 2500 lipaz U/kg/öğün ile sınırlandırılması önerilmektedir (68).

Rektal prolapsus hastaların %10-20'sinde genellikle 5 yaşından önce görülen bir komplikasyondur. Hastalığın ilk bulgusu olabilir. Çoğu kez rektal prolapsus kendiliğinden iyileşen bir durumdur ve özel bir tedavi gerektirmez. Uygun pankreatik enzim replasman tedavisi ve kabızlığı olan hastalarda laksatifler kullanılmalıdır (55).

Psödo-Bartter Sendromu

KFde ter bezi fonksiyon bozukluğu, terle aşırı su ve elektrolit kaybına neden olur. Hastalar öpüldüğünde tuz tadı alınır ve cilt üzerinde tuz kristalleri görülebilir. Aşırı sıcak veya ağır egzersiz sonucu KF hastaları sıcak çarpmasına

da meyillidirler. Vücut yüzey alanının volüme oranının fazla olması nedeniyle özellikle süt çocukları risk altındadır. Hızla kardiovasküler kollapsa neden olabileceğinden sıcak çarpmaları acil kabul edilmelidir (45). Terle sıvı ve elektrolit kaybının daha kronik bir sonucu da hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz ile karakterize psödo-Bartter sendromudur (PBS). Kusma, istahsızlık, kilo kaybı ve letarji genelde tabloya eşlik eder. KF hastalığının ilk bulgusu PBS olabilir. KFli süt çocuklarının %12-16.8'inde görülür ve ilk atakta ortanca yaş 4 aydır (69). Aileler uygun hidrasyon ve tuz alımı konusunda bilgilendirilmelidir. Ataklar intravenöz sıvı ve sodyumklorür replasmanı ile tedavi edilir.

KFde Genitoüriner Sistem Tutulumu

KFli erkek hastaları %97'si KBVDY'na bağlı azospermi nedeniyle infertildirler. Asıl anatomik bozukluk vaz deferens, epididimis ve seminal veziküllerin yokluğu, atrofisi veya obstrüksiyonudur. Spermatogenez normal olduğu halde ejakülatta sperm bulunmaz. Puberte pulmoner hastalık ve malnutrisyona bağlı olarak 2-4 yıl gecikir. Postpubertal erkeklerde cinsel fonksiyonlar normaldir. Kadın hastalarda da anatomik bozukluk olmamasına rağmen fertilitate potansiyeli azalmıştır. Azalmış fertilitate servikal mukusun kalın ve dehidrate olmasına bağlanmaktadır. Pulmoner hastalığa ve malnutrisyona bağlı primer veya sekonder amenore ve anovulatuvar sikluslar fertilitateyi olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir (45).

Endokrin sistem:

Ergen yaşta pankreas hasarı sonucu adacık hücreleri zarar görür ve diabetes mellitus ortaya çıkabilir. Kronik infeksiyon ve malabsorbsiyon sonucu gecikmiş puberte sıktır. Malabsorbsiyon, kronik infeksiyon, hareketsizlik ve kullanılan ilaçlara bağlı osteoporoz da sık görülür (70, 71). Hastaların büyük kısmında pankreatik enzimler ve bikarbonat azalmıştır. Hastaların ancak %5-15'inde hafif mutasyonlu olgularda pankreatik enzimler yeterli olabilir. Bu hastalarda klinik bulgular yağ ve protein sindiriminin bozulması ile ortaya çıkar.

Ekzokrin pankreasın %98'inin kaybı sonucunda malabsorbsiyon sendromları oluşur. Bu hastalara pankreatik enzim replasmanı gerekir (72)

KF TANISI, PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ VE YENİDOĞAN TARAMALARI

Amerikan KF Kurumu tarafından 1998 yılında hazırlanan rapora göre, klasik (tipik) KF (KF) tanısının konulması için; bir veya daha fazla KF'e ait karakteristik fenotipik özellik taşıyan veya KF'li bir kardeşi olan veya yenidoğan döneminde pozitif tarama testi sonucu olan bir hastanın KF transmembran regülatör (KFTR) gen fonksiyon bozukluğunun da laboratuvar bulgularıyla desteklenmesi önerilmiştir.

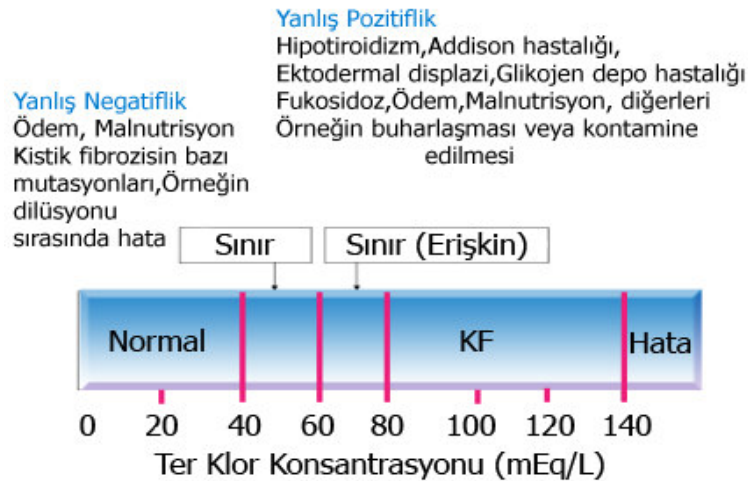
Ter Testi

Ter testi, ilk tanımlandığı yıl olan 1959'dan beri günümüzde de KF tanısı için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (76). KF vakalarının büyük kısmında tanı, terde klor konsantrasyonunun ölçümü ile konulmaktadır. Ter testi, standart metotlarla, deneyimli personel tarafından, standart kılavuza uygun olarak işleyen laboratuvarlarda yapılmalıdır. Bu testte terin toplanması Gibson Cooke yöntemi ile ya da Macroduct/Nanoduct ter toplama yöntemi ile yapılmaktadır. Her iki metotta da ön kola 1,5–5 mV'luk elektrik akımı verilerek pilokarpin iyontoforez yöntemiyle ter ön koldan stimüle edilir. Terin stimülasyonu baş, alın, gövde, inflame, kanlı veya seröz drenaj olan bölgelerden yapılmamalıdır (74). Salınımı uyarılan ter, bir ped (Gibson Cooke yöntemi) ya da konkav plastik disk şeklindeki kapiller tüpte (Macroduct Coil yöntemi) toplanır (Gibson Cooke yöntemi için minimum 75 mg, Macroduct Coil yöntemi için minimum 15 µL ter toplanması gereklidir), ardından içindeki klor miktarı ölçülür. Terin toplama periyodu boyunca ortalama ter sekresyon hızı 1 g/m²/dk'dan az olmamalıdır (73). Son zamanlarda uygulanan "Macroduct/Nanoduct" yönteminin oldukça güvenilir ve etkin ter testi toplama sistemleri olduğu düşünülmektedir (73, 74, 75). Terde klor miktarının <60 mmol/L olması normal (bazı vakalarda -atipik KF- ter testi normal sınırlarda çıkabilmektedir), 80 mmol/L'den fazla olması KF tanısını desteklemektedir, 60–80 mmol/L

degeri ise şüpheli karşılanmalı, tekrar edilmeli ve hastanın klinigi ile beraber değerlendirilmelidir.

Normal yenidoğanlarda hayatın ilk birkaç günü içinde terde elektrolit düzeyleri yüksek olabilir (76). Terdeki elektrolit degerleri yaşla değişebildiği gibi; normal adölesan ve erişkinlerin %5-10'unda 80 mmol/L üzerinde bulunduğu için ter testinin değerlendirilmesi erişkinlerde sorun yaratabilir. Bu nedenle fludrokortizon testi geliştirilmiştir. iki gün süre ile 3 mg/m²/gün dozunda ağızdan 9-alfa fludrokortizon verildikten sonra dördüncü ve beşinci günlerde ter testi tekrarlanır ve KF dışındaki durumlarda terdeki elektrolit degerleri normal sınırlarda iken; KF'de yine yüksek kaldığı görülür (77).

Ter testi sonucu değerlendirilirken yanlış pozitif yada yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. KF tanısı ile ilgili ter testi degerleri Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. KF tanısı ile ilgili ter testi degerleri (78)

KFten başka birçok hastalıktada Ter Testi yüksek çıkabilmektedir. Kliniğin farklı olması ile ayırıcı tanı yapılabilir. Ter testi pozitifliği yapan diğer hastalıklar (Adrenal yetmezlik, Anoreksiya nervosa, Atopik Dermatit, Otonomik Disfonksiyon, Çölyak hastalığı, Ektodermal displazi, Egzersiz, Familial Kolestaz, Fukosidoz, Glikojen Depo Hastalığı Tip1, Hipogamaglobulinemi, Hipotroidi, Hipoparatroidi, Malutrisyon, Nefrojenik Diyabet İnsipitus, Protein

Kalori Malnutrisyonu, Psödohipoaldosteronizm) aile ayırıcı tanı yapılmalıdır. KF tanısı koymak için tek birkez ter testi pozitifliği anlamlı değildir. Yüksek çıkan bütün sonuçlar ve sınırda çıkan bütün değerler en az 2 kez farklı zamanlarda tekrarlanmalıdır (79).

Ter testi endikasyonu alan hasta grubu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 1. Ter testi endikasyonları (80, 81)

1) Pozitif yenidoğan taraması (artmış tripsin veya 1 veya birden fazla KFTR gene mutasyonu
2) Aşağıdaki KF klinik bulgularını taşıyan hastalar
a) Bebeklerde, yenidoğan döneminde mekonyum ileusu, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
b) Daha ileri yaştaki çocuklarda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve sinopulmoner hastalıklar, pankreas disfonksiyonuna bağlı malabsorbsiyonu, balgamda psödomonas auroginosa ve stafilokokus aureus üremesi ile birlikte gelecekte çomak parmak gelişmesi, gelecekte kronik karaciğer hastalığı gelişmesi. KFin atipik formları erişkinlerde karşımıza çıkabilir ve özellikle obstruktif azospermi ile seyreder ve vas deferens agenezisi eşlik eder
3) Ailede KF hastalığı veya taşıyıcılığı öyküsü olması (82).

Prenatal Tanı:

Anne, daha önce KF olduğu bilinen bir çocuga sahipse ve bu çocugun taşıdığı KF mutasyonu iki alelde de biliniyorsa ve anne yeniden gebelik düşünüyorsa; yenigebeliğin 10–12. haftasında alınan koryon villus biyopsi örneğinden veya 15–18.haftada alınan amnion sıvısından bu mutasyonların varlığı araştırılmalıdır. Mutasyon bilinmiyorsa anne, baba ve hastanın DNA’ları “restriction fragment length polimorphism” (RFLP) analizi ile incelenip KF mutasyonlarına özgül restriksiyon enzimleri saptanırsa, prenatal tanı için bu yöntem de uygulanabilir (83) implantasyon öncesi KF tanı için in-vitro fertilizasyon sonrası embriyoya 2 ya da 3. günde “cleavagestage” biyopsi yapılır, normal ya da taşıyıcı bulunan embriyo uterusu yerleştirilir. Ayrıca prenatal USG ile hiperekojen barsak, ince barsak perforasyonu ve mekonyum

peritoniti saptanması, 17–19. gebelik haftasında USG ile safra kesesinin görülmemesi KF tanısını destekleyen bulgulardır (84).

Nazal potansiyel farkı ölçümü:

KF’de epitelden iyon transportu bozuk olduğu için, hücrelerde transepitelial elektriksel potansiyel farkında normale göre değişiklik söz konusudur. Bu, KF hastalığında bir tanı testi olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. Burna yerleştirilen elektrotlarla bu ölçümün yapılması mümkündür. Tekniği zor olan bu test özel laboratuvarlarda standart kriterlerle uygulanmalıdır. Nazal polip, rinit ve viral üsye varlığı sonucu yanlış etkileyebilir. Klasik KF tanısında önemli yeri olmakla beraber lokal perfüze edilen ajanlara anormal yanıt elde edilmesi nedeni ile Atipik KF hastalarının tanısında oldukça faydalıdır (85).

Mutasyon analizi:

Günümüzde KF hastalığında 1500’den fazla mutasyon tanımlanmıştır. KF hastalığının tanısında 2 mutasyonun saptanması tanı için spesifiktir, ancak duyarlılığı düşüktür. Ülkeler kendi toplumlarında en sık görülen mutasyonlardan geliştirdikleri tarama panellerini kullanmaktadırlar. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkeleri için, 20-25 mutasyonu içeren bu paneller ile DF508 mutasyonu ile %75’ni tanımlamak mümkündür. Ülkemizde ise durum daha farklıdır. Toplumumuzda yapılan çalışmalarda en sık görülen mutasyon « Δ -F-508» mutasyonu olmakla birlikte, bunun sıklığı %20, 3-28, 4 olarak saptanmıştır. Aynı derecede veya daha çok görülen bir başka mutasyon saptanamamıştır. Bu nedenle ülkemizde kullanılan tarama panelleriyle, vakaların yarıdan çoğunda mutasyon gösterilememektedir (86). Hastada 2 KF mutasyonunun gösterilmesi hastalığı doğrular ancak mutasyonun saptanamaması hastalığı ekarte ettirmez. Sadece 1 mutasyon görülen hastalarda ise klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ile hasta veya taşıyıcı ayrımı yapılmalıdır (87)

Sonuç olarak ter testi kesin tanı koydurur ancak her zaman net sonuçlar vermeyebilir. Genotip analizi yapmak her zaman mümkün olmayabilir. 1500’ün

üzerinde mutasyon tanımlanmış olup bu mutasyonların hepsi KF hastalığı ile sonuçlanmayabilir. Gendeki zararlı mutasyonlar kendini erişkin yaşta sinüzit ile veya süt çocukluğu döneminde akciğer, pankreas, karaciğer hastalığı olarak gösterebilir. Böylece postnatal KF tanısı bir klinik tanı olarak kalmaktadır (88).

KİSTİK FİBROZİSTE TANI KRİTERLERİ

Amerikan KF Kurumu (“American Cystic Fibrosis Foundation”) 1998 yılında bir uzlaşma raporu yayımlayarak KF tanı kriterlerini bildirmiştir. Bu rapora göre KF özgül bir veya daha fazla fenotipik özellik taşıyan veya KF’li kardeşi olan ya da yenidoğan KF tarama testi sonucu pozitif olan bir hastanın KF tanısı alabilmesi için, KFTR disfonksiyonunun laboratuvar bulgularıyla kanıtlanması gerekmektedir. KFTR disfonksiyonu, iki farklı günde ter testi ile ölçülen klor konsantrasyonunu yüksek olması veya iki KF mutasyonunu gösterilmesi ya da anormal nasal potansiyel farkı ile belirlenir (Tablo 2) (89).

Tablo 2. KF tanı kriterleri

Bir veya daha fazla karakteristik fenotipik özellik
Veya
KF olan kardeş oykusu
Veya
Yenidoğan döneminde pozitif tarama testi sonucu
ve,
≥2 kez terde yüksek klor konsantrasyonu saptanması
Veya
İki KF mutasyonunun gösterilmesi
Veya
Anormal nasal potansiyel farkı

Hastada 1 veya birden fazla sayıda KF fenotipik özelliği mevcut ve terde klor 80meq/l ‘den yüksekse klasik KF tanısı konulur. Ancak bu tanı kriterlerinin bazı atipik hastaların tanısını koymada yeterli olmayacağı konsensus raporunu imzalayanlar tarafından kabul edilmiştir.

Atipik KF

KTFR geninin 1989 yılında tanımlanması ile birlikte bazı atipik KF hastalarının tanınması kolaylaşmış ancak bazı hastalar açısından durum daha karışık hale gelmiştir (92). Mekus ve arkadaşları tipik KF bulguları gösterdiği halde herhangi bir KTFR mutasyonu gösterilemeyen pek çok hasta tanımlamıştır. Bir mutasyonun olması o bireyde mutlaka hastalık olduğu anlamına gelmez (90). Mickle ve arkadaşları da KF klinik bulguları olmadığı halde KTFR geninde mutasyon olan pek çok sağlıklı birey tanımlamıştır (91). Ancak KF açısından kliniği şüpheli olan hastada normal veya arada ter testi değeri tespit edilmesi halinde tanı günümüzde de güçlükle konulmaktadır.

Hastada genellikle tek bir organı etkileyen bulgular varsa ve terde klor düzeyi 60-80 meq/l arasındaysa hasta atipik KF veya non klasik KF olabilir. Bu hastalarda KTFR geninde mutasyonun varlığı veya NPD ölçümü ile KTFR fonksiyon bozukluğu gösterilmelidir. Nazal potansiyel farkı ölçümü 1998 yılı konsensusunda Atipik KF hastalarının tanısının konulmasında kabul edilmiş tanısal bir testtir. Bu guruptaki hastalar genellikle tek organ hastalığı ile başvururlar. Tek organ hastalığı yalnız bir organı etkileyen fonksiyon bozukluğunun olduğu durumdur (89). KTFR'ye bağlı hastalıklar olarak adlandırılan hastalıklarda da KTFR geninde mutasyonlar saptanabilir ancak KF hastalığı ile ilgili hiçbir klinik bulgu içermezler. Kronik sinüzitli hastaların %7'sinde, bronşiektazili hastaların %20-30'unda KTFR mutasyonu olduğu görülmüştür (93). KF tanısı %70 çocukluk yaş gurubunda konulmakla birlikte erişkin yaşta tanı konulan hasta sayısı giderek artmaktadır (94).

KFte Akciger Enfeksiyonlarında Antibakteriyel Tedavi

KFli hastalarda koyu ve yapışkan nitelikteki sekresyon hava yollarında tıkanmalara yol açar. İnfeksiyon dönemlerinde bu sekresyon, enflamasyon sonucu artan nötrofil göçü nedeniyle daha da koyu hale gelir. Bu sekresyonun temizlenmesi, hastalığın temel tedavi yöntemlerindedir. Bu amaçla kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri vardır.

KF'li hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken hususlar şunlardır (95, 96).

- Antibiyotikler metabolizmalarının farklı olması nedeni ile yüksek dozda verilir.
- Direnç gelişimini önlemek için genellikle kombine tedaviler tercih edilir.
- Akut atak tedavisi 2–3 haftadır.
- Antibiyotikler oral, parenteral ve bazen inhalasyon yolu ile verilebilir.

KF'li hastalarda antibiyotik tedavisi yaklaşımları 4 temel başlık altında toplanabilir;

1. Kronik bakteriyel kolonizasyonun önlenmesi/geciktirilmesi için profilaktik antibiyotik tedavisi
2. Akut atakta tedavi
3. ilk bakteriyel kültür elde edildiğinde akciğerde yerleşen mikroorganizmayı eradike etmek için erken ve etkin antibiyotik tedavisi
4. Kronik olarak enfekte olan KF'li hastalarda semptomlardan bağımsız olarak inflamasyonu azaltmak ve solunum fonksiyon testlerindeki bozulmayı önlemek için yapılan tedavi.

Profilaktik Antibiyotik Tedavisi

KF'li küçük yastaki çocuklarda sıklıkla sorun oluşturan S.aureus'a karşı uzun süreli, genellikle çocuklar 2–3 yaşına gelinceye kadar koruyucu olarak antibiyotik verilmesi olarak tanımlanabilen bu tedavi yöntemi özellikle Avrupa'daki bazı KF kliniklerinde kullanılmaktadır. Bu tedavilerde sıklıkla sefalosporin grubu antibiyotikler (sefalekssin gibi) veya flukloksasilin ile kullanılmaktadır (96, 125). Bu tedavinin yararlarına dair az sayıda yayın varken (97, 98), profilaktik tedavinin özellikle psödomonas kolonizasyonunu artırdığına dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır.

Erken Eradikasyon Tedavisi

KF'li hastalarda saptanan etken mikroorganizmaların kalıcılığı söz konusu olabileceğinden kronik kolonizasyonu önlemek için etken saptanın saptanmaz eradikasyonu önemlidir (95, 97, 101, 102). Bu tedavi yöntemi özellikle psödomonas gibi kronik kolonize olan etkenlerin kolonizasyon süresinin geciktirilmesi açısından önemli bir yaklaşımdır (101 ,102).

Akut Atak Tedavisi

KFli hastada Tablo 3'deki semptom ve bulgular olduğunda akut atak düşünülmelidir. Akut atak geçirme sıklığı hastadan hastaya değişiklik göstermekle beraber; ağır akciğer bulguları olan hastaların daha çok akut atak geçirdikleri bilinmektedir. Tedavide asıl amaç patojenin eradike edilmesidir. Fakat her zaman bu hedefe ulaşılamazsa da hastanın klinik bulgularında ve solunum fonksiyon testlerinde düzelmeye sağlamak tedavinin diğer hedefleridir. Antibiyotik tedavisine ilave olarak göğüs fizyoterapisinin artırılması, ekseptoran tedavinin artırılması ve gerekirse bronkodilatör tedavisi verilmesi bu dönemde yardımcı olarak kullanılmaktadır (95, 96, 104).

Tablo 3. Akut atakta semptom ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
Öksürük süresi ve sıklığında artış	Solunum sayısında artma
Balgam yapımında artış	interkostal çekilmeler
Balgam görünümünde değişiklik	Göğüs dinleme bulgularında değişiklik
Egzersiz toleransında azalma	Solunum fonksiyon testlerinde bozulma
İstahta azalma	Kilo kaybı
Akcigerlerde doluluk hissinde artma	Akciger grafisinde yeni infiltrasyon
Nefes darlığında artma	Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
	Ates ve lökositoz

Kronik Kolonizasyonda Tedavi

Kronik kolonizasyon, KF'li hastalarda aralıklı alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın 6 ay veya daha fazla süre ile elde edilmesidir. Tanı amaçlı presipitan antikorlar kullanılıyorsa; iki anti-psödomonas presipitan antikorunun varlığı da kronik kolonizasyon olarak tanımlanabilir (105). Psödomonaslar, mukoid koloni haline geldiğinde bir örtü oluşturup antibiyotiklerin penetrasyonunu engeller, vücudun savunma sistemine karşı bir bariyer oluşturur, eradikasyonu zorlaşır ve kronik kolonizasyona neden olur. Kronik kolonizasyonu olan hastalarda aralıklı uygulanan inhale antibiyotik tedavileri ile kolonizasyon ortadan kaldırılmasa bile, bakteri sayısı azaltılarak inflamasyonda bir azalma sağlanması ve böylece solunum fonksiyon testlerindeki giderek artan bozulmayı önlemek hedeflenmektedir. inhale antibiyotik uygulamasının avantajı, toksik etkilerinden korunarak solunum yollarında yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesidir. Tobramisin'in koruyucu içermeyen inhale formları ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda bakteri dansitesinde azalma dışında, solunum fonksiyonlarında da anlamlı düzelmeler sağlandığı gözlenmiştir (106). Tobramisin'in inhale formları günde 2 kez 300 mg uygulanması ve bir ay verilip, bir ay ara verilmesi sıklıkla uygulanan rejimdir. Günümüzde tobramisin dışında, gentamisin ve kolistin inhale tedavilerde sıklıkla kullanılan ilaçlardır i nhale antibiyotiklerin etkin kullanımları oldukça sıkıntılı bir istir. Etkin tedavi için ilacın, tercihen nefes uyumlu ve ağızlık bağlanan nebulizatörle verilmesi istenir. Nebulizatör ile verilen ntibiyotigin sadece %10'u hastaya gider. Bes yas altındaki çocuklarda etkin kullanım daha zordur ve gerekirse maske ile de verilebilir. Kronik MRSA kolonizasyonunda inhale vankomisin ve oral uzun süreli sodyum fusidat ve rifampisin kombinasyonları verilmesini öneren tedavi rejimleri de mevcuttur (107, 108). Kronik kolonizasyonlarda kullanılan antibiyotik rejimlerinin getirdiği en büyük sakınca olası direnç geliştirme riskleridir.

Makrolid Tedavisi

Diffüz panbronsiyolit, astım gibi akciğerde değişik tipdeki inflamasyonlarda makrolidlerin antiinflamatuvar etkileri için kullanımı, KF gibi

kronik inflamatuvar bir hastalıkta da kullanımlarını gündeme getirmiştir. Makrolidler, insan nötrofil elastaz aktivitesini azaltır, nötrofillerde süperoksit anyon yapımını azaltır, polimorfonükleer lökositlerin apoptozisini artıran hücre içi c-AMP'yi artırır, intra sellüler adezyon molekülü (ICAM) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder, sICAM'in bronşiyal hücrelerden sekresyonunu inhibe eder, B2 integrinlerin ekspresyonunu azaltır, proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve kimyasal mediatörleri baskılar (IL1, 6, 8, TNF alfa); ayrıca mukus üzerine etkileri ile mukus glikokonjugat sekresyonunu inhibe eder, ekspektore edilen mukus hacmini azaltır (109, 110).

Eriskin yasta kronik psödomonas kolonizasyonu olan KF'li hastalarda uzun süreli makrolid kullanımının klinik parametrelerde ve solunum fonksiyon testlerinde düzelmeler sağladığı saptanmıştır (111). Çocuklarda azitromisinin haftada 3 gün 12 ay süre ile uygulandığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, psödomonas ile kronik enfekte olmayan çocuklarda bile tedavi sayesinde senede geçirilen atak sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir (112). Kronik psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda azitromisin 250 mg (<40 kg hastalarda) ve 500 mg (140 kg hastalarda) haftada 3 gün veya her gün uygulanması önerilen rejimlerdir.

KFli hasta izleyen kliniklerde ayakta izlemde dikkat edilmesi gereken kurallar;

- Aletler, steteskop, tansiyon aleti gibi aletler hastadan hastaya geçerken her defasında temizlenmelidir.
- Bekleme odasındaki kitap ve oyuncaklar bulas kaynağı olabilir.
- Balgam örnekleri alınan yerin iyi havalandırılan, diğer hastalardan izole bir ortam olmasına dikkat edilmelidir.
- Balgam örnekleri alınan tüpler ortamda ağız açık olarak bırakılmamalıdır.
- Hastaların tuvaletler, bekleme odaları gibi yerlerde balgam çıkarmaları önlenmelidir.

- Fizyoterapistler kontaminasyonu önlemek için kullanılıp atılan önlükler, eldivenler kullanılmalı, ellerini çok sık yıkamalıdır.

KFli hasta izleyen kliniklerde yatarak izlemde dikkat edilmesi gereken kurallar;

- Hastaya temas eden herkesin ellerini her seferinde yıkaması gerekir.
- Hastalar eger mümkünse uygun genişlikteki tek kişilik odalarda izlenmelidir.
- Solunum fonksiyon testleri, fizyoterapi, nebulizasyon tedavileri ayrı odalarda veya kapı kapalı iken hastanın odasında yapılmalıdır.
- Kullanılan her ekipman uygun şekilde yıkanmalı ve kurutulmalıdır.
- Tuvaletler, lavobalar, duşlar LEK önerileri doğrultusunda temizlenmelidir.
- Ortak yaşam alanları ve bu alanlardaki malzemeler sıklıkla temizlenmelidir.
- Çatal, bıçak, bardak gibi yemekte kullanılan malzemeler hastalar arasında paylaşılmamalıdır.

Solunum Sistemi ile ilgili Antimikrobiyal Tedavi Dışındaki Yaklaşımlar

Bronkodilatörler;

Bronkodilatörler, solunum yollarının dilatasyonunu sağladığı gibi; mukosilyer klirensi artırdığı için mukus atılımını artırır (96). Aynı zamanda, bu ajanların etkilerinin antibiyotik ya da mukolitiklerin periferde depolanmasının artırılması ve direkt olarak KFTR ekspresyonunun artırılması ile olduğu düşünülmektedir (113).

KF hastalarının %50-60'ın bronkodilatöre olumlu klinik yanıt verdiği, %15- 25'inin ise astım benzeri semptomlara sahip olduğu görülmüştür (114). KF'teki solunum yolu obstrüksiyonunun nedeni tam olarak bilinmemektedir; sekresyonların koyu ve yapışkan olmasına, bronş duvarındaki enfeksiyon ve

enflamasyonun olusturdugu ödeme, birçok inflamatuvar mediatör nedeniyle olusmus otonomik uyarıya, yada brons duvarında olusan hasar nedeni ile artmış solunum yolu kompliyansına bağlı olabilecegi üsünölmektedir (113). Bu amaçla, metilksantinler (teofilin), beta2-adrenerjik agonistlerden kısa etkili albuterol, uzun etkili salmeterol ve antikolinergikler (ipratropium) kullanılmıstır.

Teofilinin, mukosiliyer klirensede direkt etkisi olduğu, spirometrede orta düzeyde degisiklikler meydana getirdigi ve noktürnal oksijen saturasyonunu düzelttigi gösterilmistir. Gastroözefageal reflüye yol açması, diger gastrointestinal yan etkilerinin olması ve uyku kalitesini bozması nedeniyle tercih edilmemektedir (115).

Antikolinergik bir ajan olan ipratropium, KF hastalarında denenmistir. Bir çalışmada ipratropiumun astım olan KF hastalarında histamine karşı aşırı duyarlılığı belirgin şekilde azalttığı; ancak astımı olmayan KF hastalarında bir etkisinin olmadığını gösterilmistir (116).

Yapılan çalışmalarda KF'te, uzun etkili beta 2 agonist olan salmeterolün, kısa etkili bronkodilatörlere göre daha etkili olduğu gösterilmistir. Salmeterolün uzun süreli etkilerinin incelendiği bir çalışmada yüksek dozdaki (kuru toz inhalasyonu, günde 2 kez 100 mcg) salmeterolün iyi tolere edildiği, klinik ve spirometrik parametrelerde düzelmeye neden olduğu belirtilmistir (117).

Yapılan son çalışmalarda, beta2 reseptörlerinin solunum yolu epitelyum hücrelerinde KFTR ile aynı apikal yüzeylerde yerlestigi ve solunum yolu mukozasının beta agonistler ile aktive olduğunda KFTR'a bağlı klor transportunda aktive olduğđu gösterilmistir (118).

Mukolitikler

KF'te solunum yollarında son derece koyu, yapışkan ve visköz bir sekresyon bulunmaktadır. Bu koyu sekresyonların hasta akciğerinden atılması, hem hastayı rahatlatacak, hem de inhale yolla verilen diger ilaçların daha kolay akciğere ulaşmasını sağlayacaktır.

Hastaların balgamlarında bulunan ve parçalanmış nötrofillerden açığa çıkan fazla miktardaki DNA'nın solunum yolu sekresyonlarını koyulaştıran bir

faktör olduğu saptanmıştır. Balgamdaki bu DNA'nın enzimatik olarak parçalanmasının balgamın viskoelastik özelliğini azalttığı ilk kez 1950'lerin başında gösterilmiştir (119).

1990'li yıllarda rekombinan DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte rekombinan insan DNAz (rhDNAz; dornaz alfa) üretilmiş ve yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu ve günler içinde solunum fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı kanıtlanmıştır (120, 121).

KF hastalarında mukosilyer klirensi artırmak için solunum yolu yüzeysivisinin rehidrate edilmesi amacıyla hipertonic salin kullanılmıştır. Hipertonic salin solunum yolu klirensini artırmaktadır, fakat etkileri kısa sürelidir ve orta derecede bir etki ortaya çıkarmaktadır. Hipertonic salin ile yapılan tüm kontrollü çalışmaları değerlendirildiğinde, kısa süreli klinik çalışmalarda mukosilyer klirensi artırdığı ve kontrollere göre solunum fonksiyonlarını düzelttiği görülmüştür. Fakat üç aydan daha uzun süreli hipertonic salin kullanımlarının rhDNAz'a göre solunum fonksiyonlarını düzeltmede yetersiz kaldığı belirtilmiştir (122). KF hastalarında hipertonic salinin rutin bir tedavi şekli olarak uygulanması ile ilgili yeteri kadar kanıt yoktur.

Antiinflatuar Tedavi

KF'ta solunum yollarında yoğun ve nötrofil ağırlıklı bir enflamasyon vardır. Akciger hasarının da bu enflamasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle uzun süreli antiinflatuar tedavinin ilerleyici akciğer hasarını önleyeceği düşünülebilir. Bu amaçla oral kortikosteroid kullanımı ile yapılan çalışmalarda, uzun süreli günasırı 1 mg/kg prednizolon kullanımı ile akciğer fonksiyonları üzerine faydalı etki görüldüğü, ancak steroidlerin diyabet, katarakt, büyüme geriliği gibi komplikasyonları nedeniyle kullanımının kısıtlandığı belirtilmiştir (123, 124). KF'te inhale steroidlerin etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. KF'te enflamasyonu baskılamak amacıyla nonsteroidal antiinflatuar ilaçları da tedavide denenmiştir. ibuprofen, düşük dozlarda paradoksik olarak proinflatuar etki yaptığı için; yüksek dozda kullanımı

gerekmektedir (125), bu da gastrointestinal kanama gibi yan etkilere neden olduğu için günümüzde tercih edilmemektedir (112). KF’te enflamasyonu baskılamak amacıyla lökotrien reseptör antagonistleri kullanılmış, ancak faydaları olduğuna dair kesin kanıtlar elde edilememiştir (126).

Yapılan başka bir çalışmada KF hastalarının kan nötrofillerinde önemli bir antioksidan olan glutatyonun normalden az olduğu gösterilmiş ve bu nedenle, ağızdan yüksek dozlarda (0,6 – 1,0 gr günde 3 kez 4 hafta boyunca) glutatyonun öncü maddesi olan N-asetilsistein verilmiş ve balgamda elastaz aktivitesinin ve nötrofil sayılarının belirgin olarak azaldığı görülmüş ve tedavinin yan etkilerine rastlanılmamıştır; ancak solunum fonksiyonları üzerine faydası gösterilememiştir (127).

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda oral makrolid ajanlarının, immünomodülatör etkileri olduğu, enflamasyonu azalttıkları, mukus klirensini artırdıkları, bakteriyel virulansı azalttıkları ve biofilm oluşumunu önledikleri gösterilmiştir (128).

Non invazif Pozitif Basıncılı Ventilasyon

KF’te solunum yolu obstrüksiyonu sonucunda aralıklı hipoksemi atakları görülmektedir. Hastalık ilerledikçe akciğer parankiminde hasar olmakta, mekanik disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı KF’te noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon (NIPV) tedavisi gündeme gelmiştir. NIPV tedavisi, ilerlemiş akciğer hastalığı olan KF hastalarında akciğer transplantasyonunu beklerken hayat süresini ve kalitesini artırmak için kullanılmıştır (129). NIPV tedavisinin, özellikle balgam çıkarmada sorunu olan KF hastalarında diğer solunum yolu klirensini artırıcı tekniklerle birlikte kullanıldığında faydalı olabileceği belirtilmiştir.

Transplantasyon

KF’te son dönem akciğer hastalığında yapılması gereken, akciğer transplantasyonudur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve idiyopatik pulmoner fibrozisli hasta grubundan sonra üçüncü olarak en sık pediatrik akciğer transplantasyonu yapılan grup KF olmuştur (129). Günümüzde kadavradan

bilateral akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonu yanı sıra, canlı donörden tek ya da bilateral lob transplantasyonu da yapılmaktadır. KF’te transplantasyon endikasyonları, 1998’de “International Society of Heart and Lung Transplantation” ve “American College of Chest Physicians” gruplarının hazırladığı konsensus rehberinde yayınlanmış ve Tablo 4’de belirtilmiştir (130, 131).

KF’te akciğer transplantasyonu için enfeksiyöz kontrendikasyonları; hastanın HIV(+) olması, HbsAg (+) olması, aktif Mycobacterium tüberkülozis veya antibiyotik tedavisine dirençli bakteriler ile enfekte olması iken; enfeksiyöz olmayan ve psikososyal kontrendikasyonlar da Tablo 5’de belirtilmiştir (131).

Günümüzde tanımlanmış kesin cerrahi kontrendikasyonlar yoktur. Önceden geçirilmiş plöredezis ya da lobektomi gibi cerrahi işlemler kontrendikasyon sayılmamaktadırlar. Relatif cerrahi kontrendikasyonlar, ağır kifoskolyoz gibi major mekanik deformiteler ve geçirilmiş pnömonektomi sonrası mediasten anatomisinde meydana gelmiş belirgin bozukluktur. Ağır malnütrisyon ve uzamış invazif mekanik ventilasyon da relatif kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır (131).

Tablo 4. KF’te akciğer transplantasyonu için sevk kriterleri (130, 131).

Kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Masif hemoptizi gibi hayatı tehdit edici major pulmoner komplikasyonlar • Hızla kötüleşen akciğer hastalığı ya da FEV1, değerleri • FEV1 değerinin %30’un altında olması • Oda havasını solurken PaCO₂’nin 50 mmHg’dan fazla olması • Kız cinsiyet • Çok sık hastaneye yatış

Bazal Defekte Yönelik Gelecekteki Tedaviler

a-iyon transportunu düzeltmeye yönelik tedaviler

Pitridin trifosfat türü olan ve solunum epitelindeki P2Y₂ reseptörlerinin agonisti olan ve klor sekresyonunu aktive eden denüfosol tetrasodyumun KF

hastalarına inhale yolla verildiğinde balgam klirensini artırdığı gösterilmiştir (132).

Molil901, SPI-8811 ve INO4995 gibi klor transportunu aktive eden diğer ajanlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir (133, 134). Kısa etkili sodyum kanal blokeri olan amiloridin topikal olarak inhalasyon yoluyla verildiği dört randomize kontrollü çalışmada akciğer bulgularını düzelttiğine dair kanıt bulunamadığı gibi, akciğer fonksiyonlarını daha da bozduguna dair bazı bulgular elde edilmiştir (135). Günümüzde başka sodyum kanal inhibitörleri ile ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir (136).

b. KF transmembran regülatörünü düzeltmeye yönelik tedaviler

Bilindiği gibi, KFTR geninde bugüne kadar 1500'den fazla mutasyon tarif edilmiştir. Bu spesifik nedeni düzeltmeye yönelik birçok tedavi gündeme gelmiştir. Gentamisin, endoplazmik retikulum ATP'az pompa inhibitörü olan kurkumin ve flavanoidler tedavide denenmiştir ve bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir (137, 138).

Tablo 5. KF'te akciğer transplantasyonunun non enfeksiyöz ve psikososyal kontrendikasyonları (131)

KRİTERLER

1. Belirgin sol ventrikül disfonksiyonu
 2. Belirgin hepatik disfonksiyon ya da portal hipertansiyon
 3. Belirgin end organ hasarı olan diabetes mellitus
 4. Böbrek yetmezliği
 5. Osteoporoz (kırık esiginin altında ya da semptomatik vertebral kırıklar)
 6. Ayaga kalkamayanlar
 7. Hayat süresini etkileyecek diğer sistemik hastalıklar
 8. Alkol, sigara ya da diğer ilaç bağımlılığı
 9. Transplantasyon öncesi ve sonrası bakımı etkileyecek psikiyatrik hastalık
 10. Tedavi planına uyum sağlayamayacak hastalar
 11. Yeteri kadar sosyal destek sistemi olmayanlar
-

Gen Tedavisi

KFTR geninin 1987'de bulunmasıyla birlikte, gen tedavisi ile ilgili çalımsalar başlamıs ve bugüne kadar yapılan birçok klinik çalısmalarda gen tedavisinin çok etkin olmadığı bulunmuştur. Bu tedavide adenoviral vektörler, adenoasosiyeye virus ve lipozomlar kullanılmıstır. Genin hangi akciğer bölgesine ve hangi hücrelere verilmesi gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca akciğerdeki mukus plakları ve lokal enfeksiyonlar da ciddi bir engel teşkil etmektedir. Bu konuda çalımsalar günümüzde halen devam etmektedir (138).

KF VE BESLENME

Beslenme durumunun düzeltilmesi yaşam süresini uzatma ve akciğer fonksiyonlarının devamlılığını sağlama açısından önemlidir. Beslenme durumu ile akciğerlere ilişkin semptom ve bulgular arasında yakın bir ilişki vardır ve beslenme durumunun kötü olması prognozu da kötü yönde etkilemektedir (139). Bu nedenle KF'li hastaların beslenme tedavi yönetimi için çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır (140). Hastaların yeterli enerji alamaması ve sonuçta gelişme geriliği göstermeleri birçok faktöre bağlıdır. Bunlardan bazıları aşağıda anlatılmaya çalışılmıştır.

1. Malabsorpsiyon:

Hastaların %85-90'ında mevcut olan pankreas yetmezliği yağ, protein ve diğer besin maddelerinin malabsorpsiyonuna yol açar (117). Başlangıçta pankreatik yetersizliği olmayanlarda da zamanla pankreas yetmezliği gelişebileceğinden, hastalar fekal elastaz testi ile takip edilmelidirler (118). Yenidogan döneminde dahi hastaların %50'den fazlasında pankreatik yetmezlik olduğu ve yaş büyüdükçe pankreas harabiyetinin devam etmesi nedeniyle bu oranın daha da arttığı vurgulanmaktadır. Pankreas dışı lipazların ve duodenal safra tuzu konsantrasyonunun azalması, hidrolize olmayan fosfolipidlerin trigliserid sindirimini engellemesi de yağ emilimini azaltan pankreas dışı faktörlerdir. Malabsorpsiyonun diğer nedenleri arasında gastrik hipersekresyon, duodenumda bikarbonat sekresyonunun azalması ve pH'nın düşmesiyle safra tuzlarının fekal yol ile kaybı ve glisin/taurin ile konjuge safra tuzları oranının

degismesi, aynı zamanda intestinal mukozal iyon transportundaki ve intestinal motilitedeki degisiklikler, uzun zincirli yağ asitlerinin alımı ve transportundaki bozukluklar ve mekonyum ileusu nedeniyle geçirilmiş cerrahiye bağlı kısa bağırsak sendromu, darlık, yapışıklık ve malrotasyon sayılabilir (141).

Artmış enerji tüketimi:

Pankreatik yetmezliğe bağlı malabsorpsiyon nedeniyle ve inflamasyona bağlı olarak artmış enerji kaybı görülür. Pulmoner enfeksiyonlara bağlı olarak balgam yoluyla ciddi protein kaybı olur. Balgam aminoasitlerce zengin bir biyolojik sıvıdır ve üretimi içinde enerjiye gereksinim vardır. Yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda istirahat halindeki enerji tüketiminin normal kontrollere göre %4–33 oranında artmış, olduğu saptanmıştır. Bozulmuş akciğer fonksiyonları solunum kaslarının is yükünde artmaya yol açarak istirahat halindeki enerji tüketimini artırır. Kronik inflamasyon durumunda artan lökotrien, serbest oksijen radikalleri ve TNF-a gibi sitokinler istirahat halindeki enerji tüketimini artırırken; antibiyotik kullanımı ile bu şekilde enerji harcanması azaltılabilir (142).

Yetersiz enerji alımı:

Akciger enfeksiyonları nedeniyle hastalarda istahsızlık, kusma, besin alımında azalma görülebilir. Akut ve kronik enfeksiyonlara bağlı artmış olan bazı sitokinlerin de istahı azaltıcı etkisi olabilir. Bulantı, karın ağrısı, öksürük, gastroöfageal reflü, depresyon, tad duyusunun azalması ve karaciger hastalığına bağlı metabolik bozukluklar da istahsızlığa yol açan etkenlerden olabilir. Yanlış beslenme alışkanlıkları da yetersiz besin alımına yol açabilir (141).

4. Karaciger hastalığı:

Hastaların yaklaşık %10'unda görülen karaciger tutulumu malnütrisyon eğilimi arttırmakta ve özellikle yağda eriyen vitamin ve pıhtılaşma faktörleri gibi özel besin öğelerinin kaybına yol açabilmektedir.

5. Diabetes mellitus:

KF ile ilişkili diabetes mellitus, tüm hastaların %16,1'inde, 30 yaşın üstünde ise %30'unda görülürken; sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (117). Buna bağlı glikozüri nedeniyle enerji kayıpları artmaktadır. KFe bağlı gelişen diabet hem beslenme durumu hem pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile ilgilidir ve genel mortalite hızında da artmaya yol açar

Genel Beslenme Destegi Yaklaşımı:

KFli hastalarda beslenme desteginin temel amaçları, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, dışardan alınması mecburi olan vitamin, mineral ve temel yapı taşlarının uygun şekilde alınımı sağlamak, pubertal gecikmeyi önlemek ve bazı komplikasyonlar geliştiğinde beslenmeyi buna göre ayarlamaktır. Çogu hastada tanı konulduğu anda büyüme geriligi, anemi, elektrolit bozukluğu, alfa-tokoferol eksikligi, hipoalbuminemi gibi beslenme sorunları vardır. Büyümenin hızlı olduğu, beyin ve akciğer gelişiminin direkt etkilendiği hayatın ilk yılında KF'li bebeklerde mümkünse anne sütü alımı teşvik edilmelidir. Anne sütü ile beslenemeyenlerde de gerekli makro-mikronütrientler ve pankreas enzim destegi ile formula mamalar ile beslenme sürdürülebilir. Özellikle yaz aylarında ve sıcak bölgelerde yaşayanlarda anne sütü veya mamalara sodyum klorür eklenmesi gerekebilir. Ek gıdalara geçiş 4–6 aydan önce olmamalıdır (143). Doğumda KF hastaları normal kilo ve boyda olabilirler, ancak ilk birkaç haftada tanı almış ve tedaviye başlanmış olanlarda bile ilk bir yılda boy ve kilo sağlıklı yasıtlarına göre belirgin olarak geri kalmaktadır (144).

KFte Spesifik Besin Ögeleri ve ilaç Gereksinimleri

Enerji: KFli hastalarda alınan enerjide azalma, enerji tüketiminde artma ve kayıplar nedeniyle artmış enerji gereksinimi nedeniyle negatif enerji dengesi oluşmaktadır. Bu nedenle bu çocuklara günlük önerilen enerjinin %120-150'si sağlanmalıdır. Pankraetik yetmezlik varsa ve yakalama büyümesi isteniyorsa normalin %150'si enerji verilmelidir. Ancak hastaların ihtiyacı olan enerji miktarı yaş, cinsiyet, absorpsiyon derecesi, beslenme durumu, aktivitelerine

göre kisisel olarak ayarlanmalıdır. Büyüme hızı ve kilo alımı takibiyle gereken enerji miktarındaki değisiklikler yapılmalıdır (141, 145).

Protein: Önerilen protein alımı günlük önerilen miktarın %100'üdür. Hastaların enerjilerinin %15-20'sinin proteinden gelmesi önerilmektedir. Hastalarda aşırı nitrojen kaybı söz konusudur. Protein sindirimi ve emilimi için gereken pankreatik enzimlerin kaybı, azalmış kolonik geçiş süresi ve antibiyotik kullanımı bunun esas sebeplerindendir. Özellikle ağır malnütrisyonlu hastalarda bu kayıp daha belirgindir.

Karbohidrat: Toplam enerjinin %45-50'sinin karbohidratlardan sağlanması önerilmektedir. Yüksek miktarlarda karbohidrat verildiğinde CO₂ üretiminin artacağı ve solunum güçlüğü olabileceği unutulmamalıdır. Karbohidrat kaynağı olarak daha çok nisastalı yiyecekler ve kompleks şekerlerden yararlanılmalıdır.

Yağ: Günlük yağ alımı total kaloringin %45'ini sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Gerektiğinde daha da artırılabilir. Hastaların %85-90'ında yağ malabsorpsiyonu bulunmaktadır. Yağ emilimi azaldığı düşüncesiyle bu çocuklara düşük yağlı ve kalorili yiyecek vermekten kaçınılmalıdır. Hastaların beslenmesinde yüksek yağ içeren krema, yağlı peynir, yumurta, et, margarin, tereyağı eklenmelidir.

Vitamin ve mineraller:

Steatoreye bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emiliminde bozukluk görülür. Bunda pankreatik yetersizlik, safra asit emiliminde ve içeriğindeki bozukluk ve karaciğer hastalıklarının rolü bulunmaktadır.

Yağda eriyen vitaminlerin KF'li hastalar için önerilen günlük dozları Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. Yagda eriyen vitaminlerin KF'li hastalar için önerilen günlük dozları

Yas	Vitamin A(IU)	Vitamin D (IU)	Vitamin E (IU)	Vitamin K (IU)
0-12 ay	1500	400	40-50	0.3-0.5
1-3 yas	5000	400-800	80-150	0.3-0.5
4-8 yas	5000-10000	400-800	100-200	0.3-0.5
8 yasI	10000	400-800	200-400	0.3-0.5

Suda eriyen vitamin eksikligi: KF'de çogunlukla görülmez. Ancak pankreatik yetersizligi olan KF hastalarda vitamin B12 eksikligi görülebilir. Mekonyum ileus nedeniyle terminal ileum rezeksiyonu yapılmış hastalarda ömür boyu 100 mg/ay intramüsküler vitamin B12 tedavisi gerekebilir.

Mineral ve eser elementler: Özellikle sıcak mevsimlerde, asırı terleme ve ates, durumlarında, anne sütü veya mama ile beslenen bebeklerde sodyum replasmanı gerekebilir. Genel olarak hastalarda potasyum, kalsiyum veya magnezyum eksikligi beklenmez, ancak günlük önerilen miktarlarda alınmalarına dikkat etmek gerekmektedir. KFte demir eksikligi sık görülmektedir. Hemogloblin ve hematokrit takibiyle gerektiğinde destek tedavisi verilmelidir. KFli hastalarda gaita ile çinko kaybı ve çinko absorpsiyonunda azalma ve çinko seviyesinde düşüklük gösterilmistir. Eksikliginde akrodermatitis, büyüme geriligi ve bagısklık sisteminde bozukluklar görülebilir. Büyüme geriligi veya boy kısalığı olan KF'lilerde 6 aylık ampirik çinko tedavisi denenebilir (147). Orta-agır malnütrisyonu olanlarda bakır ve akut faz reaktanı da olan seruloplazmin düzeylerinde artma görülebilir.

Klinik önem taşıyan selenyum eksikligi saptanmamıştır. Yine iyot, manganez, molibden, krom eksikligi veya destek tedavisi gerekliligi ile ilgili elde edilmiş bir kanıt bulunmamaktadır (146).

Pankreatik enzim tedavisi

Pankreatik yetmezlik saptandığında pankreatik enzim replasman tedavisine baslanmalıdır. Pankreatik yetmezlik tanısında direk ve indirek panreatik testler (fekal kimotripsin, tripsin, elastaz; 3 günlük gaitada yag

ölçümü; gaitada steatokrit; serum amilaz, lipaz, tripsinojen düzeyleri; NBT-PABA testi) kullanılır. En sık kullanılan test, dışkıda yağ atılımının niceliksel ölçümüdür. Pankreatik enzim replasman tedavisindeki amaç karın ağrısı, abdominal distansiyon gibi malabsorpsiyon bulgularını ortadan kaldırmak, normal/yüksek yağlı diyet alabilmek, malnütrisyonu önlemek/düzeltilmek ve normal büyümeyi sağlamaktır. Enzim dozu hastanın semptomları, gaita görünümü, büyüme izlemi ve pankreatik yetmezlik testlerinin takibiyle yapılır. Yüksek dozlarda kolonik fibrozis olusabileceğinden, semptomları düzelten en düşük dozlarla tedavi verilmesi önerilmektedir (maksimum 10000 ünite lipaz/kg/gün veya 2500 ünite lipaz/doz). Enzim preperatı, tüm yiyecekler, anne sütü, süt ürünleri ve mamalarla beraber verilebilir. Yeterli doza rağmen steatorenin devam ettiği durumlarda enzimin dozu, verilis zamanı, metodu, hastanın uyumu (fokal kimotripsin) kontrol edilmeli gerekirse farklı enzim preparatlarına geçilmelidir. Ayrıca H2 reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü ve ursodeoksikolik asit tedavisi de ilave olarak verilebilir (142).

Prognoz

KFlı hastaların beklenen ortalama yaşam süreleri ABD’de 2000 yılı verilerine göre 32 yaş olarak belirtilmektedir. Bu süre yoğun olarak sürdürülen gen ve genin ürünü olan proteinlerin düzeltilmesine yönelik tedavilerin başarısıyla çok artacaktır. ABD’de 1996 yılında KF Vakfı’nın ülke olgularını değerlendirdiği çalışmasında; 18 yaşının üzerinde tanı konulan hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri, 18 yaş altında tanı konulan hastalarla karşılaştırılmış ve geç tanı konulan hastaların Δ - F -508 alelini daha az taşıdıkları, hastalığa ilişkin komplikasyonların daha az görüldüğü, hastaneye daha az yatmaları gerektiği, evde daha az iv antibiyotik tedavisi uygulandığı, oksijen kullanımlarının daha az olduğu ve daha az dozda pankreas enzimlerine ihtiyaç duydukları gösterilmiştir. Eğitim ve sosyal yaşamda, geç tanı konulan hastalar arasında yüksek öğrenimlilerin, evli olanların ve tam gün çalışanların daha fazla olduğu saptanmıştır. Tanı yaşı ile hastalık nedeniyle kaybedilme yaşının karşılaştırılmasında, geç tanı konulanların ölüm yaşının da daha geç olduğu bulunmuştur. Bu veriler de, KF hastalığı tanısı geç yaşlarda konulan

hastaların daha hafif klinik bulgular taşıdığını ve bunun taşınan mutasyonlarla ilişkisi olduğunu desteklemektedir (148).

MATERYAL METOT

‘Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği nedeni ile başvuran hastalarda ter testi ile diğer labaratuvar testlerinin KF açısından değerlendirilmesi’ başlıklı tez çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır.

Hastaların Seçimi

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğine ve Pediatri Polikliniğine eylül 2009 ve eylül 2010 tarihleri arasında, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği şikâyetleri ile başvuran KF şüphesi uyandıran ve daha önce tanı almamış 218 hastada ter testi yapılarak, pediatrik bu hasta gurubunda KF sıklığı araştırılmış ve hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Çalışmaya alınma kriteri:

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu hasta grubuna aşağıdaki tanı kriterlerinden bir veya birkaçını taşıyanlar dahil edildi;

1. Tekrarlayan pnömoni,
2. Kronik öksürük
3. Wheezing
4. Sürekli bol balgam çıkarma
5. Bronşiektazi,
6. Atelektazi,
7. Tedaviye dirençli astım bulguları
8. Tekrarlayan bronşit
9. Tekrarlayan bronşiolit

Gelişme geriliği hasta grubuna aşağıdaki tanı kriterlerinden bir veya birkaçını taşıyanlar dahil edilecek;

1. Kilo alma zorluğu

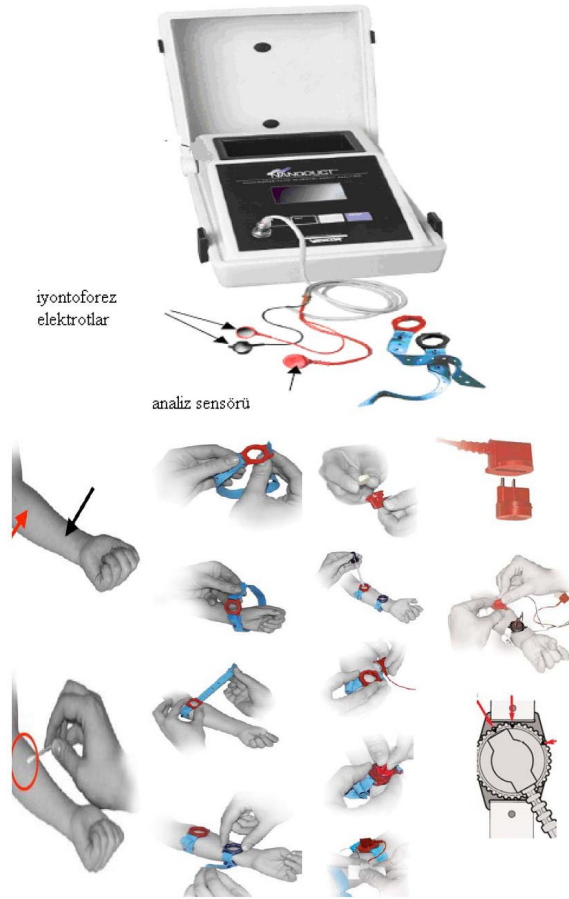
2. Kronik ishal
3. Mekonyum ileusu
4. Yağlı, pis kokulu ve kol miktarda dışkılama
5. Rektal prolapsus
6. Kusma
7. Abdominal distansiyon

Ter testinin yapılışı

Hastaların ter testi değerlendirmesi Wescor firmasının NANO040426 seri numarasıyla USA' nın Utah eyaletinde ürettiği NANODUCT ® marka cihazla iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada pilokarpin jeller yardımıyla temizlenmiş ve kurulanmış olan ön kolda ter stimüle edilirken; ikinci aşamada aynı alanda özel ölçüm başlıkları ile terde kondüktivite ölçümü yapılmıştır. Değerlendirmede; 59 mmol/lit altı negatif ölçüm, 60–79 mmol/lit sınırdaki ölçüm ve 80 mmol/lit üzeri pozitif olarak kabul edilmiştir. Tüm pozitif ve şüpheli hastalara en az 3 kez ter testi yapılması planlanmıştır. Ölçüm sonuçları mmol/L cinsinden ifade edilmiştir. Nanoduct Neonatal Ter Analiz Sistemi, Macroduct ve Sweat Check teknolojisinin birleştirmesiyle üretilen daha küçük ölçekli bir ölçüm sistemidir. Nanoduct'ın en önemli avantajları fiziksel boyutunun yanı sıra sürekli ölçüm yapabilen akış tipi sensör sistemine sahip olması ve daha düşük miktarlarda ter numunesi gerektirmesidir. Nanoduct yeni doğanlar için tasarlanan aynı zamanda herhangi bir yaştaki hastaya da uygulanabilen bir tanı sistemi olarak üretilmiştir. Erken tanı, KF hastasının yaşam kalitesini artırmak için daha etkili terapiye olanak vermektedir. Nanoduct sistem, otomatik olarak teri toplamakta ve iletkenlik değerinden hareketle klorür düzeyini ölçmektedir. Bu nedenle sistemde insan hatası olasılığı en aza indirilmiştir. Sistem ilk ter damlacıklarının iletkenlik değeri ile beraber toplam ter iletkenlik değerlerini otomatik olarak göstermektedir. Daha az numune ile birkaç dakika içinde güvenilir sonuç alınmasını sağlamaktadır. İyontoforez tekniğe dayalı olarak çalışan bu sistem, 0,5 mA akım uygulayarak 5 dakikada iyontoforezi

tamamlayabilmektedir. Sensörlerin algılaması için 5 μL ter numunesinin toplanması yeterlidir (12).

Sistemin uygulanışı Şekil 6’da verilmiştir. Pilokarpin uygulanacak bölge deiyonize su ile temizlenerek bantlar kola yerleştirilmektedir. Pilokarpin İyontoforez işlemi sonrası toplanan terin iletkenlik değerleri anot bölgesine yerleştirilen iyontoforez elektrotların iletkenlik sensörleri ile yer değiştirmesi sağlanarak okunmaktadır.



Şekil 6. Nanoduct ter analiz sistemi

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada, KF için bir veya daha fazla karakteristik fenotopik özellik gösteren çocuklarda terde kondüktivite ölçümü yapılarak KF tanısı konulması amaçlanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalar demografik, klinik ve bazı önemli laboratuvar degerleri açısından incelenmiş olup, tanı konan hastalara uygun tedavi başlanarak izleme alınmışlardır. Kontrole gelmeyen hastalar telefonla aranarak bilgi edinilmiş, izlemin devamlılığı sağlanmaya çalışılmıştır, yine de birçok hasta kontrole gelememiştir.

Çalışma popülasyonuna dahil edilen hastalar detaylı anamnezleri alındı. Bunun için yaş, cinsiyet, akraba evliliği, kardeş ölüm öyküsü, KFlı kardeş öyküsü, gelişim geriliği, geçirilmiş hastalıklar, ailede hastalık varlığı, sigara içimi gibi bilgiler kayıt edildi. Detaylı öyküden sonra fizik muayene yapıldı. Fizik muayenede ağırlık (kg), baş çevresi (cm), boy (cm) bakıldı Hastaların boy, kilo ve gelişimlerinin değerlendirilmesinde Neyzi ve arkadaşlarının büyüme-gelişme eğrilerinden faydalanılmıştır.

Fizik muayene sonrası labaratuvar analizleri için hastalardan total 5 cc kan, gaita örneği, balgam kültürü alındı, ter testi ve solunum fonksiyon testlerine bakıldı. Kanlar kol antekubital periferik venalardan alındı. Alınan kanlar tam kan analizi için 1 cc cam tüplere konularak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji labaratuvarına iletildi. Bu kanda beyaz küre, eritrosit sayısı, Hb, Hct, platelet, MCV değerlerine bakıldı. Kanın 2 cc'lik kısmı tiroit fonksiyonları için nükleer tıp birimine verildi. Bu kandan TT4, TT3, Tiroglobulin, FT4, FT3, TSH değerlerine bakıldı. Diğer 2cc lik kısmında İmmünoglobulinler bakılmak üzere mikrobiyoloji laboratuvarında saklandı. Kan örneğinden IgA, IgG, IgM değerlerine bakıldı. Balgam kültürü verebilen hastalarda üreyen mikroorganizmaya göre sınıflandırma yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinden FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEF25-75, reverzibilite, treadmill değerlerine pediatrik alerji labaratuvarında bakıldı.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme için SPSS vs.15.0 (SPSS Inc, IL) bilgisayar programı kullanıldı. İstatistiksel analizde tanımlayıcı testler ve Chi-kare testi uygulandı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Pediatri Kliniği ve Polikliniğine Eylül 2009- Eylül 2010 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği nedeni ile başvuran KF şüphesi uyandıran 218 hasta değerlendirildi. Hastalardan 12'sine %5,5 hastaya KF, 4'üne %1,8 hastaya atipik KF tanısı konulmuştur. Çalışmaya alınan 218 hastanın 100'ü kız, 118'i erkek idi. Çocuk ve yenidoğan yaş (ay olarak) grubunda başvuran hastalar alınmıştır.

Çalışmaya alınan çocuk ve yenidoğanların, tanı alanların yaş (ay)'ları ortalama ve standart sapması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Yaşların (ay) ,Tanı alanlarda ve tüm hastalarda atak sayısı ortalama ve standart sapması

Hastalar	X±SD
Tüm Hastalar Yaşı (ay)	54,40±48,70
KF tanısı alanların yaşı (ay)	5,58±51,93
Tüm Hastalarda Akciğer Enfeksiyonu Atak Sayısı	2,9474±1,68
KF Tanısı alan hastalarda atak sayısı	4,00±2,09
Başka hastalık tanısı alan hastalar	2,70±1,66

İstatistiksel olarak tanı alma durumu ile yaş grubu arasında anlamlı bir fark bulunamazken, ($p>0,05$) KF tanısı alan hastaların çoğunluğu ilk bir yıldadır (Tablo 8).

Tablo 8. Tanı alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tanı alma durumu	Yaş Grupları (ay)			Toplam	
	< 1	1<x<=12	>12		
Sağlam	s	4	22	98	124
	%	3,2%	17,7%	79,0%	100,0%
KF	s	1	6	5	12
	%	8,3%	50,0%	41,7%	100,0%
Başka hastalıklar	s	3	15	60	78
	%	3,8%	19,2%	76,9%	100,0%
KF atipik	s	0	0	4	4
	%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Toplam	s	8	43	167	218
	%	3,7%	19,7%	76,6%	100,0%

$$\chi^2 = 9,49 \quad p=0,131 \quad p>0,05$$

Çalışmaya alınan hastaların yüzde 45,9'u kız, yüzde 54,1 i erkektir (Tablo 9).

Tablo 9. İncelenen hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Kız	100	45,9
Erkek	118	54,1
Toplam	218	100,0

Tanı alma ile cinsiyet arası ilişki önemsiz bulunmuştur. Atipik KF tanısı alanların % 75'i kız iken, %25'i erkektir (Tablo 10).

Tablo 10. Tanı alma durumu ile Cinsiyet grupları arasındaki ilişki durumu

Tanı alma durumu		Cinsiyet		Toplam
		kız	erkek	
Sağlam	S	65	59	124
	%	52,4%	47,6%	100,0%
KF tanısı alan	S	6	6	12
	%	50,0%	50,0%	100,0%
Başka hastalıklar	S	26	52	78
	%	33,3%	66,7%	100,0%
KF atipik	S	3	1	4
	%	75,0%	25,0%	100,0%
Toplam	S	100	118	218
	%	45,9%	54,1%	100,0%

$$\chi^2 = 8,53 \quad p=0,04 \quad p<0,05$$

Ter tasti sonuçları hastaların %89,7'unda 60 mmol/l'ten küçük, %6,1'inde 60 mmol/l'te ile 80 mmol/l'te arası, %4,2 'sinde 80 mmol/l'ten büyüktür, %2,3'ünde (5 kişi) ter toplanamaması nedeniyle test başarısız olmuştur (Tablo 11)

Tablo 11. Ter testi sonuçlarının yüzdelere göre dağılımı

Ter Test Sonucu(mmol/l'te)	Sayısı	%
<60	191	89,7
60-80	13	6,1
>80	9	4,2
Toplam	213	100,0

Çalışmaya alınan hastalarda yapılan ter testi sayıları incelendiğinde %87,6 sına 1, %9,2 sine 2, %3,2'sine 3 sefer ter testi yapılmıştır. Toplam ter testi sayısı 252'dir (Tablo 12).

Tablo 12. Ter testi sayılarının yüzdelere göre dağılımı

Ter testi sayısı	Sayı	%
1 defa	191	87,6
2 defa	20	9,2
3 defa	7	3,2
Toplam	218	100,0

Değerlendirmeye alınan ve KF tanısı konulan hastalarda, en çok görülen septom sırasıyla Kronik öksürük, wheezing ve kilo almada zorluktur (Tablo 13).

Tablo 13. Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastaların septomlarına göre dağılımı

	Tüm Hastalar	KF Tanısı alanlar
Kronik Öksürük	156 (% 41,8)	13 (% 50)
Wheezing	104 (% 27,88)	5 (% 19,24)
Kilo almada zorluk	66 (% 17,69)	4 (% 15,38)
Bol balgam çıkarma	23 (% 6,24)	2 (% 7,69)
Kronik ishal	9 (% 2,41)	-
Abdominal Distansiyon	9 (% 2,41)	2 (% 7,69)
Kusma	6 (% 1,61)	-

Çalışmaya alınan hastaların ağırlık persantillerine göre karşılaştırıldığında hastaların %29,4'ü 3 persantilin altında, %17,4'ü 3-10 persantiller arası, diğerleri %53,2'si normal sınırlar arasındaydı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların ağırlık persantillerinin yüzdelere göre dağılımı

Ağırlık persantilleri	Sayı	%
< 3.p	64	29,4
3–10. p	38	17,4
10–25. p ve üzeri	116	53,2
Toplam	218	100,0

Çalışmaya alınan hastalar boy persantilleri karşılaştırıldığında hastaların %26,1'i 3 persantil altı, %21,1'i 3-10 persantiller arası ve %52,8'i 10 persantil ve üzeri idi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların boy persantillerine göre dağılımı

Boy persantilleri	Sayı	%
< 3.p	57	26,1
3-10. p	46	21,1
10-25. p ve üzeri	115	52,8
Toplam	218	100,0

Değerlendirmeye alınan hastalarda tanı alma durumu ile ağırlık ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Fakat KF tanısı alan hastaların yüzde 66,7'sinin ağırlığı 3p'nin altında idi (Tablo 16).

Tablo 16. Tanı alma durumu ile Ağırlık persantilleri arası ilişki

Tanı alma durumu		Ağırlık			Toplam
		< 3.p	3-10. p	>10	
Sağlam	s	32	20	72	124
	%	25,8%	16,1%	58,1%	100,0%
KF	s	8	0	4	12
	%	66,7%	,0%	33,3%	100,0%
Başka hastalıklar	s	23	17	38	78
	%	29,5%	21,8%	48,7%	100,0%
KF atipik	s	1	1	2	4
	%	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
Toplam	s	64	38	116	218
	%	29,4%	17,4%	53,2%	100,0%

$$\chi^2 = 11,18 \quad p = 0,08 \quad p > 0,05$$

Değerlendirmeye alınan hastalarda tanı alma durumu ile boy arası ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak önemsiz bulundu. Fakat KF tanısı alan hastaların yüzde 58,3'ünün boyları 3p'nin altındadır (Tablo 17).

Tablo 17. Tanı alma durumu ile boy persantilleri arası ilişki

Tanı alma durumu	Boy Persantilleri			Toplam	
	< 3.p	3-10. p	>10p		
Sağlam	S	26	25	73	124
	%	21,0%	20,2%	58,9%	100,0%
KF	S	7	1	4	12
	%	58,3%	8,3%	33,3%	100,0%
Başka hastalıklar	S	23	18	37	78
	%	29,5%	23,1%	47,4%	100,0%
KF atipik	S	1	2	1	4
	%	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
Toplam	S	57	46	115	218
	%	26,1%	21,1%	52,8%	100,0%

$$\chi^2 = 11,80 \quad p=0,07 \quad p>0,05$$

Çalışmaya alınan hastalar değerlendirildiğinde %26.1'inde herhangi akciğer enfeksiyonu yokken %13,3'ünde bir , %31,2'sinde iki , % 29,4 ünde üç ve üstü sayıda akciğer enfeksiyonu geçirmişti (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların akciğer enfeksiyonu sayısına göre dağılımı

Geçirilen akciğer enfeksiyonu atak sayısı	Sayı	%
Atak yok	57	26,1
Akciğer enfeksiyonu 1 atak	29	13,3
Akciğer enfeksiyonu 2 atak	68	31,2
Akciğer enfeksiyonu 3 atak ve üstü	64	29,4
Toplam	218	100,0

Tanı alma ile geçirilen akciğer enfeksiyon sayısı arası istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Geçirilen akciğer enfeksiyonu atak sayısı arttıkça KF tanısı alan hastaların oranlarında artmıştır.(Tablo 19)

Tablo 19. Tanı alma durumu ile geçirilen akciğer enfeksiyon sayısı arası ilişki

Tanı alma durumu	Geçirdiği akciğer enfeksiyon sayısı				Toplam	
	yok	1	2	>2		
Sağlam	S	37	20	44	23	124
	%	29,8%	16,1%	35,5%	18,5%	100,0%
KF	S	1	2	4	5	12
	%	8,3%	16,7%	33,3%	41,7%	100,0%
Başka hastalıklar	S	18	6	19	35	78
	%	23,1%	7,7%	24,4%	44,9%	100,0%
KF atipik	S	1	1	1	1	4
	%	25,0%	25,0%	25,0%	25,0%	100,0%
Toplam	S	57	29	68	64	218
	%	26,1%	13,3%	31,2%	29,4%	100,0%

$$\chi^2 = 19,43 \quad p=0,02 \quad p<0,05$$

Çalışma grubunda tanı alma ile akrabalık arası ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). KF tanısı alan hastaların ailelerinde akrabalık oranı incelendiğinde 1.dereceden akrabalık oranı %25, 2.dereceden akrabalık oranı %33,3 bulundu (Tablo 20).

Tablo 20. Tanı alma ile akrabalık arası ilişki

Tanı alma durumu	Akrabalık durumu				Toplam
	yok	1. derece	2.derece	uzak	
	86	11	7	20	124
	69,4%	8,9%	5,6%	16,1%	100,0%
	5	3	4	0	12
	41,7%	25,0%	33,3%	,0%	100,0%
	52	6	12	8	78
	66,7%	7,7%	15,4%	10,3%	100,0%
	2	0	1	1	4
	50,0%	,0%	25,0%	25,0%	100,0%
	145	20	24	29	218
	66,5%	9,2%	11,0%	13,3%	100,0%

$$\chi^2 = 19,30 \quad p = 0,02 \quad p < 0,05$$

Çalışma grubunda tanı alma ile ebeveynlerin sigara içme durumu arası ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 21. Tanı alma ile ebeveynlerin sigara içme durumu arası ilişki

Tanı alma durumu	Ebeveynlerin sigara içme durumu			Toplam	
	içilmiyor	evde içiliyor	evde içilmiyor		
Sağlam	S	77	18	29	124
	%	62,1%	14,5%	23,4%	100,0%
KF	S	8	2	2	12
	%	66,7%	16,7%	16,7%	100,0%
Başka hastalıklar	S	36	18	24	78
	%	46,2%	23,1%	30,8%	100,0%
KF atipik	S	1	1	2	4
	%	25,0%	25,0%	50,0%	100,0%
Toplam	S	122	39	57	218
	%	56,0%	17,9%	26,1%	100,0%

$$\chi^2 = 7,47 \quad p=0,279 \quad p>0,05$$

Çalışma grubunda klinik tanı alan hastalıkların dağılımı aşağıdadır (Tablo 22).

Tablo 22. Değerlendirilen hastalarda tanı alma durumları

Tanı alma durumu	Sayı	%
Sağlam	124	56,9
KF	12	5,5
Gastroözafagial reflü	5	2,3
Çöliak hastalığı	4	1,8
Astım bronşiale	28	12,8
Hirschsprung hastalığı	2	,9
İmmün yetmezlik (hiper immün globulin E sendromu)	2	0,9
kronik sinüzit	5	2,3
konjenital kalp hastalığı	3	1,4
Down sendromu	1	,5
Pierre robin sendromu	1	,5
wheezy infant	2	,9
Tüberküloz	3	1,4
Konjenital adrenal hiperplazi	1	,5
Down send+konjenital kalp hastalığı+paraözafagial herni	1	,5
Hipotroidi	2	,9
Parazitöz	6	2,8
Astım bronşiale+VACTERL	1	,5
KKKA	3	1,4
KF atipik	4	1,8
Prematür	1	,5
FMF	1	,5
Toplam	218	100,0

Çalışma grubunda tanı alma ile ter testi sonuçları arası ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Ter testi sonuçları KF tanısı alan hastaların %25'inde, 60-80 mmol/lit, %75'inde 80 mmol/lit'nin üzerindeydi. Atipik KF tanısı alanların hepsinde ter testi sonuçları 60-80 mmol/lit arasındadır (Tablo 23).

Tablo 23. Klinik tanılarına göre ter testi sonuçları

Tanı alma durumu		Ter Testi Sonuçları			Toplam
		<60	60-80	>80	
Sağlam	S	120	1	0	121
	%	99,2%	,8%	,0%	100,0%
KF	s	0	3	9	12
	%	,0%	25,0%	75,0%	100,0%
Başka hastalıklar	s	71	5	0	76
	%	93,4%	6,6%	,0%	100,0%
KF atipik	s	0	4	0	4
	%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
Toplam	s	191	13	9	213
	%	89,7%	6,1%	4,2%	100,0%

$$\chi^2 = 236,79 \quad p=0,0001 \quad p < 0,05$$

Çalışma grubunda ter testi sonuçları ile boy persantilleri arası ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Ter testi sonucu 60-80 mmol/l olup $<3.p$ 'in altında olan hastaların sayısı %46,2'dir. 3-10.p arasında olan hastaların sayısı %38,5'tir. >80 mmol/l üzerinde olup $<3.p$ 'in altında olan hasta sayısı %66,7'dir (Tablo 24).

Tablo 24. Ter testi sonuçları ile boy persantilleri arasındaki ilişki

Ter testi sonucu		Boy persantilleri			Toplam
		$< 3.p$	3-10. p	> 10	
<60	S	45	39	107	191
	%	23,6%	20,4%	56,0%	100,0%
60-80	S	6	5	2	13
	%	46,2%	38,5%	15,4%	100,0%
>80	S	6	0	3	9
	%	66,7%	,0%	33,3%	100,0%
Toplam	S	57	44	112	213
	%	26,8%	20,7%	52,6%	100,0%

$$\chi^2 = 16,26 \quad p=0,0003 \quad p < 0,05$$

Çalışma grubunda ter testi sonuçları ile ağırlık persantilleri arası ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak bir ilişki bulundu ($p < 0,05$). Ter testi sonucu 60-80mmol/lit olup ağırlıkları <3.p'in altında olan hastaların oranı %53,8'dir. Ter testi sonucu >80mmol/lit üzerinde olup <3.p'in altında olan hasta oranı %66,7'dir (Tablo 25).

Tablo 25. Ter testi sonuçları ile ağırlık persantilleri arasındaki ilişki

Ter testi sonucu		Ağırlık persantilleri			Toplam
		< 3.p	3-10. p	>10	
<60	S	51	35	105	191
	%	26,7%	18,3%	55,0%	100,0%
60-80	S	7	2	4	13
	%	53,8%	15,4%	30,8%	100,0%
>80	S	6	0	3	9
	%	66,7%	,0%	33,3%	100,0%
Toplam	S	64	37	112	213
	%	30,0%	17,4%	52,6%	100,0%

$$\chi^2 = 10,90 \quad p=0,03 \quad p < 0,05$$

TARTIŞMA

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniğine ve Pediatri polklineğine başvuran Eylül 2009 ve Eylül 2010 tarihleri arasında tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelisme geriliği şikâyetleri ile basvuran KF süphesi uyandıran ve daha önce tanı almamış 218 çocuk hastada ter testi yapılarak, KF sıklığı ve hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir.

Çalışmamızda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelisme geriliği şikâyetleri ile basvuran hastaların ortalama yaş aralığı 54.40 ay idi. KF tanısı alan hastaların ortalama yaş aralığı 35.5 ay olarak saptandı. Hastaların başvuru anlarındaki yaş dağılımına bakıldığında; incelenen hastaların %23,4'ü, KF tanısı alan hastaların %58,3'ü 0-12 ay arasındaki çocuklar idi. Yapılan bir çalışmada tanı alan hastaların, ilk şikâyet başlama yaşı ortalama 3 ay, tanı alma yaşı ise 2 yıl 4 ay olarak bulunmuştur (173). Başka bir çalışmada tanı alan hastaların, ilk şikâyet başlama yaşı ortalama 2,3 ay, tanı alma yaşı ise 14,3 ay olarak saptanmıştır (172). Shwachman ve arkadaşları (171) 1963 yılında yeni tanı alan 85 KF'li hastayı inceledikleri çalışmalarında vakaların %39'unun ilk beş ay, %11'inin 6-11 ay, %11'inin 12-23 ay, %13'ünün 2-3 yaş, %18'inin 4-7 yaş, %3'ünün 8-12 yaş, %2'sinin 13-16 yaş, %2'sinin 17-20 yaş ve %21'inin 20 yaş üzerinde tanı aldığını gösterilmişlerdir. Hem daha önce yapılan hem de bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; hastaların çoğunluğunun yaşamın ilk 1 yılında semptomatik olması ve iki yaşına kadar ancak tanı alması semptomların başlangıcı ile tanı alma yaşı arası çeşitli nedenlerle gecikmenin yaşandığını göstermektedir. Bu durum erken tanı ve tedavinin önemini vurgulaması açısından önemlidir.

Çalışmaya alınan hastaların yüzde 45,9'u kız, yüzde 54,1 i erkektir. inceleme sonunda tanı konan hastaların ise %50'i erkek, %50'i kız idi. 1999 yılında Dicle üniversitesinde yapılan çalışmada KF (KF) tanısı alan hastaların %56,5'i erkek %43,5'i de kız olarak saptanmıştır (168). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada (172); değerlendirmeye alınan 12 KF hastasının 7'si kız, 5'i erkek iken; Brezilya'da yapılan bir çalışmada da incelenen 104 KF

hastasının %53,8'ini erkekler oluşturmuştur (173). Literatürde yapılan benzer birçok çalışmada cinsiyet farklılığının hastalığa yakalanma açısından bir risk faktörü olduğunu destekleyen veriler elde edilememiştir. Bizim çalışmamızda da KF'ye yakalanmadacinsiyet açısından fark bulunamıştır.

Avrupa tanısal çalışma grubu KF tanısında terminolojik önerilerde bulunurken, KF hastalarını klasik (tipik) ve non-klasik (atipik) olarak ayırmıştır. Atipik KF tanısı için, KF için bir fenotipik özellik, en az bir sistem tutulumu ve normal ya da borderline ter testi ölçümünü gerekli görmüş, bu hastalarda kesin tanı konulması için KFTR mutasyon çalışmaları veya nazal potansiyel fark ölçümü gibi diğer tanısal yöntemlerin kullanılmasını önermiştir (153). Yapılan başka bir çalışmada da 50–70 mmol/lit borderline test sonucu olarak kabul edilmiş ve bu hastalarda tanıya yardımcı olarak terde sodyum ve klorid ölçümünün faydalı olacağı belirtilmiştir (177). KF tanısında tek bir ter testi yüksekliği tanı koymada yeterli değildir, bütün yüksek ve sınırda ter testi sonuçları en az iki kez farklı zamanda tekrar edilmelidir (154). Çalışmamızda terde kondüktivite ölçümü yöntemiyle ter testi yapılmıştır. Değerlendirmede; 60–79 mmol/lit borderline ölçüm, 80 mmol/lit üzeri pozitif ve 59 mmol/lit altı negatif ölçüm olarak alınmıştır (156). Tüm pozitif ve şüpheli hastalara en az 2 kez ter testi yapılmıştır. Çalışmamızda; 218 hastaya toplam 252 sefer ter testi yapılmış olup 12 hastaya tipik KF tanısı konmuş, 6 hasta ise atipik KF olarak takibe alınmıştır. Atipik KF tanısı konulan hastalara nazal potansiyel farkı ölçümü hastanemizde olmadığı için bakılamadı. Taranan hastaların 191 tanesinde 59 mmol/lit altında, 22 hastada ise 60 mmol/lit ve üzerinde ölçüm yapılmıştır. 191 hastaya 1 kez, 20 hastaya 2 kez, 7 hastaya da 3 kez ter testi yapılmıştır.

KF hastalarında birçok faktörden dolayı gelişme geriliği oluşabilmektedir. Bunların basında artmış enerji ihtiyacı, malabsorpsiyon, yetersiz enerji alımı, karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus gelmektedir. Hastaların %85- 90'ında mevcut olan pankreas yetmezliği yağ, protein ve diğer besin maddelerinin malabsorpsiyonuna neden olabilmektedir (163). Başlangıçta pankreatik yetersizliği olmayanlarda da zamanla pankreas yetmezliği

gelişebileceğinden, hastalar fekal elastaz testi ile takip edilmelidirler (152). Biz, hastanemizde laboratuvar olanaksızlığı nedeniyle fekal elastaz bakamadık. Malabsorpsiyonun diğer nedenleri arasında gastrik hipersekresyon, duodenumda bikarbonat sekresyonunun azalması ve pH'nın düşmesiyle safra tuzlarının fekal yol ile kaybı ve glisin/taurin ile konjuge safra tuzları oranının değişmesi, aynı zamanda intestinal mukozal iyon transportundaki ve intestinal motilitedeki değişiklikler, uzun zincirli yağ asitlerinin alımı ve transportundaki bozukluklar ve mekonyum ileusu nedeniyle geçirilmiş cerrahiye bağlı kısa bağırsak sendromu, darlık, yapışıklık ve malrotasyon sayılabilir (165, 166). Yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda istirahat halindeki enerji tüketiminin normal kontrollere göre %4–33 oranında artmış olduğu saptanmıştır. Bozulmuş akciğer fonksiyonları solunum kaslarının iş yükünde artmaya yol açarak istirahat halindeki enerji tüketimini artırır. Akciğer enfeksiyonları nedeniyle hastalarda iştahsızlık, kusma, besin alımında azalma görülebilir. Akut ve kronik enfeksiyonlara bağlı artmış olan bazı sitokinlerin de iştahı azaltıcı etkisi olabilir. Bulantı, karın ağrısı, öksürük, gastroöfageal reflü, depresyon, tat duyusunun azalması ve karaciğer hastalığına bağlı metabolik bozukluklar da iştahsızlığa yol açan etkenlerden olabilir. Davranışsal beslenme güçlükleri de yetersiz besin alımına yol açar (165, 167). Hastaların yaklaşık %10'unda görülen karaciğer tutulumu malnütrisyon eğilimi arttırmakta ve özellikle yağda eriyen vitamin ve pıhtılaşma faktörleri gibi özel besin öğelerinin kaybına yol açabilmektedir. KF'e bağlı gelişen diyabet hem beslenme durumu hem pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile ilgilidir ve genel mortalite hızında da artmaya yolaçar. Almanya'da 3. basamak bir çocuk hastanesinde 475 hastanın retrospektif olarak alındığı bir çalışmada hastaların %24,1 'inde malnütrisyon saptanmıştır. Hastaların %17,7'i hafif, %4,4'ü orta ve %1,7'ide ağır malnütrisyon olduğu tespit edilmiştir. Malnütrisyon saptanan bu hastaların, yaklaşık 1/3 (%33,3) gibi büyük bir oranda KF tanısı aldığı belirtilmiştir (174). Çalışmamızda da, gelişme geriliği ve kilo alamama şikayeti ile başvuran hastaların semptomlarına göre dağılımında %17,69 unda kilo alamama şikayeti varken, Almanya'da yapılan çalışmadaki kadar yüksek bir oran olmasa da KF tanısı alan hastalarımızın %15,38'inde kilo alamama vardı.

KF multisistemik bir hastalık olmakla birlikte mortalite ve morbiditeye en çok akciğer hastalığı sebep olmaktadır. KF'lu hastalar çeşitli şikâyetlerle başvurabilmektedir. Berkin ve arkadaşları (170) erişkin ve adölesan dönemdeki KF'li hastalarda yaptıkları çalışmada öksürüğü %100, balgamı %90, sinüzit ve riniti %84, parmaklarda çomaklaşmayı %74, krepitan ralleri %42, göğüs deformitesini %26, tekrarlayan wheezingi %58, eklem ağrısını %68, abdominal distansiyonu %26, hepatomegaliyi %21, geç puberteyi %10 oranında saptamışlardır. Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada 12 KF hastasının tümünde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, gelişme geriliği ve kronik ishal bulunmuştur (172). Kronik ishali 48 çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada 1 hastaya KF tanısı konmuştur (178). Brezilya'da 104 KF hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ise hastaların %89.4'ünde solunum sistem yakınması, %59.6'sında sindirim sistem yakınması, %5.8'inde mekonyum ileusu saptanmıştır (139) Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığı zaman; %41,8'inde kronik öksürük, %27,88'inde hırıltılı solunum, %17,69'inde kilo alamama ve %2,41'inde kronik ishal , %2,41'inde abdominal distansiyon, %6,2'sinde bol balgam çıkarma olarak saptadık. Tanı alan hastaların %50'sinde öksürük, %15,38'inde kilo alamama en sık başvuru şikayeti idi. Bu durum tekrarlayan öksürük ve kilo alamama şikayetlerinde ayırıcı tanının dikkatli bir şekilde yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Gelişme geriliği ile başvuran 66 hastanın %46,8'inde (tablo 4.8) vücut ağırlığı 10 persantilin altında, %47,2'inde boyu 10 persantilin altında olduğu bulundu. Gelişme geriliği ile başvuran hastaların %15,38'inde KF tespit ettik. KF tanısı alan hastaların %66.7'inde vücut ağırlığı 3 persantilin altında %58,3'ünde boy 3 persantilin altında idi. 104 KF olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada tanı esnasında hastaların %69.9'unun kilosu, %56.6'sının da boyu 10. persantilin altında ölçülmüştür. Çalışmamızın sonuçları da bu literatür bilgisi ile uyumlu olup gelişme geriliği ayırıcı tanısında KF'in mutlaka düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

KF'te solunum sistemi tutulumu morbidite ve mortalitenin % 90'ından sorumludur. KF'li hastaların yaklaşık % 45'i akciğer semptomları ile doktora

başvurur ve tanı alırlar (150). Tekrarlayan pnömoni, bronşiektazi, atelektazi, tedaviye dirençli astım bulguları KF'li hastalarda sıklıkla rastlanılan semptomlar olmakla birlikte en sık rastlanan semptom kronik öksürüktür. Göçmen ve arkadaşları (151) ile Kaya ve arkadaşlarının (152) çalışmalarında da sırası ile hastaların %87'si ve % 57'si tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarını içeren solunum sistemi semptomları ile başvurmuştur. 106 KF hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da en sık semptom olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kronik ishal ve gelişme geriliği olduğu bildirilmiştir (179). Çalışmamızda hastaların ensık başvuru şikayetleri sırasıyla; kronik öksürük %41,8 ve hırıltı %27,88 idi.

Solmaz ve arkadaşları (149) 1617 olguyu akciğer enfeksiyonu tanısı ile yatırarak takip etmişler. Bu olguların 185'inde (%11.4) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olduğu ve ortalama atak sayısının $3,9 \pm 1,6$ olduğunu bulmuşlar. Çalışmamızda başvuran tüm hastaların %60,6 sında atak sayısı 2 ve üstünde idi ve bunlardaki ortalama atak sayısı 2,94 idi. KF tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde %75.1 inde 2 ve üstünde atak geçirdiğini ve bunların da ortalama atak sayısının 4 olduğunu tespit ettik. Geçirilen atak sayısı artıka KF tanısı alan hastaların yüzde sayılarının da artmış olduğunu bulduk; 1 atak geçirenlerde %16,7; 2 atak geçirenlerde %33,3 ; 2 ve üzerinde atak geçirenlerde %41,7 olarak bulunmuştur.

Tirouvanziam R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KF hastalarının kan nötrofillerinde önemli bir antioksidan olan glutasyonun normalden az olduğunu ve bu nedenle, ağızdan yüksek dozlarda (0,6 – 1,0 gr günde 3 kez 4 hafta boyunca) glutasyonun öncü maddesi olan olan N-asetilsistein verildiğinde balgamda elastaz aktivitesinin ve nötrofil sayılarının belirgin olarak azaldığını ve tedavinin yan etkilerine rastlanmadığını ancak, solunum fonksiyonları üzerine faydası olmadığını belirtmişlerdir (161). Çalışmamızda KF tanısı alan hastalardan 12 tanesine N-asetilsistein verilmiş ve klinik olarak faydalı bulunmuştur.

Kronik kolonizasyonu olan hastalarda aralıklı uygulanan inhale antibiyotik tedavileri ile kolonizasyon ortadan kaldırılmasa bile, bakteri sayısı

azaltılarak inflamasyonda bir azalma sağlanması ve böylece solunum fonksiyon testlerindeki giderek artan bozulmayı önlemek hedeflenmektedir. İn hale antibiyotik uygulamasının avantajı, toksik etkilerinden korunarak solunum yollarında yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesidir. Tobramisin koruyucu içermeyen inhale formları ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda bakteri dansitesinde azalma dışında, solunum fonksiyonlarında da anlamlı düzelmeler sağlandığı gözlenmiştir (146). Psödomonaslar, mukoid koloni haline geldiğinde bir örtü oluşturup antibiyotiklerin penetrasyonunu engeller, vücudun savunma sistemine karşı bir bariyer oluşturur, eradikasyonu zorlaştırır ve kronik kolonizasyona neden olur. Kronik kolonizasyonu olan hastalarda aralıklı uygulanan inhale antibiyotik tedavileri ile kolonizasyon ortadan kaldırılmasa bile, bakteri sayısı azaltılarak inflamasyonda bir azalma sağlanması ve böylece solunum fonksiyon testlerindeki giderek artan bozulmayı önlemek hedeflenmektedir. inhale antibiyotik uygulamasının avantajı, toksik etkilerinden korunarak solunum yollarında yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesidir. Tobramisin koruyucu içermeyen inhale formları ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda bakteri dansitesinde azalma dışında, solunum fonksiyonlarında da anlamlı düzelmeler sağlandığı gözlenmiştir (106). Tobramisin inhale formları günde 2 kez 300 mg uygulanması ve bir ay verilip, bir ay ara verilmesi sıklıkla uygulanan rejimdir. Günümüzde tobramisin dışında, gentamisin ve kolistin inhale tedavilerde sıklıkla kullanılan ilaçlardır (107). Gentamisin, tobramisin, amikasin, kolistin ve daha nadir olarak da seftazidim, antistafilokokal penisilinler, amfoterisin inhalasyon yolu ile kullanılabilen antibiyotiklerdir. Psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda inhale antibiyotiklerin profilaktik olarak kullanımının hastanede yatışı gerektiren alevlenmelerin sıklığını azalttığı, solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve balgamda psödomonas yoğunluğunu azalttığını gösteren çalışmalar vardır (186, 187). KF tanısı alan bütün hastalarımıza profllaktik antibiyotik verilmisken; KF tanısı konan hastalara inhale gentamisin verilmistir.

Çalışmaya alınan hastaların ebeveyn akrabalık durumuna bakıldığında %66,5 civarında akrabalık olmadığı; akraba olanların ise %9,2'sinin 1.derece

akraba olduğu görüldü. Benzer şekilde KF tanısı alan hastaların %41,7'sinde ebeveynler arasında akrabalık olmadığı; ancak akrabalık olanların ise %25'inin 1.derece akraba olduğu görüldü. Suudi arabistanda yapılan, 12 KF vakasının tartışıldığı çalışmada hastaların ebeveynlerinin %83'ü 1.derece akraba olduğu görülmüş (172). Bölgemizde akraba evliliklerinin daha fazla olduğu göz önüne alındığında; OR geçiş gösteren diğer hastalıklar gibi KF'inde bölgemizde çok daha yüksek sıklıkta görülmesi öngörülmektedir. Bundan dolayı tarama yöntemlerinin geliştirilip yaygınlaştırılması bölge sağlığı açısından çok önem arz etmektedir. Lloyd-still ve arkadaşlarının çalışmasında 17 vakanın 1 tanesinin kardeşinde de KF saptanmıştır (132) Bizim çalışmamızda tanı alan 12 hastanın 6 tanesinde ailevi yatkınlık görülürken bunlardan 2 tanesi ikiz eşiydi. Hastalığın genetik geçiş şekli göz önüne alındığında; KF tanısı alan hastaların KF düşündürülen yakınması olan kardeşlerinin de KF açısından değerlendirilmesi son derece önemlidir.

Pasif sigara içiciliği çocuklarda kronik öksürüğün önemli ve önlenebilir bir nedenidir. Adölesan dönemdeki çocukların aktif içici olabilecekleri unutulmamalıdır (178). Sigara içilen evlerde yaşayan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu görülme riskinin iki kat arttığı ve bu çocukların solunum sistemi hastalığı nedeni ile hospitalizasyon açısından büyük risk altında olduğu bildirilmektedir (186). Marchant ve ark'nın çalışmasında çocuklarda kronik öksürüğün nedenleri incelendiğinde hastaların %67' sinin sigara dumanına maruz kaldığı bulunmuştur (176). Akut solunum yolu hastalıkları çocukların akciğerlerini etkileyerek başta astıma yatkınlık olmak üzere kronik akciğer hastalıklarının gelişmesine ve erişkin yaşlarda akciğer kapasitelerinin düşmesine neden olmaktadır (181, 183). Sigara dumanına maruziyet akciğer gelişimi tamamlanmamış olan bir çocuğun akciğerlerini etkileyerek akut solunum yolu hastalıklarına zemin hazırlar (181, 184). Çocuğun Sigara dumanından etkilenmesinde anne babanın sigara içmesi ama özellikle de annenin sigara içiyor olması önemlidir (181, 183). Sigara dumanına maruziyet sonucunda çocuklarda bronşit, bronşiyolit, pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonu, üst solunum yolu irritasyonu, azalmış

akciğer fonksiyonu ve astımlı çocuklarda artmış astım atak sayısı görülmektedir (181, 184). ABD’nde infantlarda oluşan pnömoninin %50’sinin nedeninin pasif sigara dumanından etkilenme sonucunda oluştuğu saptanmıştır (182). Çalışmaya alınan hastaların %44 ünde sigaraya maruziyetten bahsedebiliriz.

Çocukluk çağında kronik öksürük nedenlerini araştıran çalışmaların çoğunda astım altta yatan en sık neden olarak bulunmuştur (14, 88). Avrupa ve Amerika Toraks Derneklerinin yayınlamış olduğu güncel rehberlerde, rekürren/kronik öksürük varlığında astımın, ayırıcı tanıda ilk sıralarda düşünülmesi gerektiği önemle vurgulanmıştır (11, 32, 89). Asılsoy ve ark.’nın çalışmasında kronik öksürüklü çocukların %25’ inde altta yatan en sık neden olarak astım ve astım benzeri semptomlar bulunmuştur (10). Bremont ve ark. kronik öksürüğü olan çocukların %56’sında astımın altta yatan en sık neden olduğunu bildirmişlerdir (90). Yu ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise, astım %14.4 oranında kronik öksürüğün 3. en sık nedeni olarak saptanmıştır (91). Kronik öksürüğe neden olabilen tekrarlayan pnömoni, bronşiektazi, atelektazi, tedaviye dirençli astım bulguları KF’li hastalarda sıklıkla bulunmaktadır (151, 152). Hastalarımızın doktora başvurma şikayetleri arasında %41,8 oranı ile en sık kronik öksürük bulunmaktadır. Fakat hastaların ancak %12,8 inde astım tanısı konmuştur. KF tanısı alan hastalar da astım hastalığı yoktu. Astım tanısı ile takip edilmekte olan hastalarda büyüme geriliği de mevcutsa KF hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Hatta 1 astım teşhisi konulan hastanın aslında KF olduğunu bulduk.

Medikal anlamda sosyal bir hastalık olarak kabul edilen tüberkülozun çocukluk çağında kronik öksürük yakınması ile karşımıza gelebileceği, bu nedenle özellikle endemik bölge yada az gelişmiş bölgelerde veya temas öyküsü olduğunda ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (85). Kronik öksürüklü çocuklarda yapılan çalışmalarda tüberküloz tanısı; Asılsoy ve ark.’nın çalışmasında %0.9, Marais ve ark.’nın çalışmasında %10.5’, Kılıç ve ark.’nın çalışmasında %3 olarak saptanmıştır (10, 94, 95). Çalışmaya alınan hastalarımızın % 1,4 ünde ppd (+) idi, KF li hastaların da ppd (+) liğine rastlanmadı. ppd (+) hastaların kültüründen üreme yoktu, tbc ye yönelik

tedavileri başlandı. Bunun sonucu olarak kronik öksürüğü ve gelişme geriliği olan hastalarda altta tbc nin ve KFin birlikte bulunabileceği unutulmamalı ve bu yönde de tetkik edilmelidir.

KF'te inhale steroidlerin etkili olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışma sonunda tanı alan hastalardan 8 tanesine inhale steroid başlanmış iken; hiçbir hastaya DNAz verilmemistir. Bronkodilatörler, solunum yollarının dilatasyonunu sağladığı gibi; mukosilyer klirensi artırdığı için mukus atılımını artırır (185). Aynı zamanda, bu ajanların etkilerinin antibiyotik ya da mukolitiklerin periferde depolanmasının artırılması ve direkt olarak KFTR ekspresyonunun artırılması ile olduğu düşünülmektedir (186). 8 hastamıza inhale salbutamol başlanmış ve belirgin klinik düzelme sağlanmıştır.

Hastaların tanı sonrası izlemlerine bakıldığında hastaların ancak yarısı düzenli kontrollere gelmektedir. KF'te son dönem akciğer hastalığında yapılması gereken, akciğer transplantasyonudur. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve idyopatik pulmoner fibrozisli hasta grubundan sonra üçüncü olarak en sık pediatrik akciğer transplantasyonu yapılan grup KF olmuştur (187). Günümüzde kadavradan bilateral akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonu yanı sıra, canlı donörden tek ya da bilateral lob transplantasyonu da yapılmaktadır. Yapılan bir çalışma, 32 bilateral akciğer transplantasyonu yapılan hastanın 16 tanesinin KF nedeniyle yapıldığını göstermiştir (188). Çalışmaya aldığımız bir hastaya transplantasyon yapılmasını gerektirecek ciddiyette ağır pulmoner tutulum mevcuttu.

Bundan dolayı kronik öksürük ve büyüme geriliği bulunan hastaların akciğer transplantasyonuna gidecek duruma gelmeden önce KF açısından tetkik edilip önceden tanı alması ve düzenli aralıklarla takip edilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Welsh MJ, Tsui L, Boat TF, et al. Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. ,eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease.7th ed. New York: Mcgraw Hill, 1995:3799–3876.
2. Lannuzzi MC, Cystic fibrosis: Genetics. In: Davis PB, ed. Cystic fibrosis. New York: Marcel Dekker, 1993;1–27.
3. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 13; 336:487-91.
4. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 1997; 76:85-88.
5. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998; 132:589-95.
6. Kerem E, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989; 245: 1073-80.
7. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel.
8. Ilgazlı A. Solunum Fonksiyon Testi Endsikasyonları. Ilgazlı A, Çağlar T. Solunum Fonksiyon Testi Endikasyonları ve Klinik Kullanımı. 1. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; 32-51.
9. Massie J, Robinson P. Cystic fibrosis: the twilight zone. Pediatr Pulmonol 1999;28:22-4.
10. Sagel SD. Noninvasive biomarkers of airway inflammation in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 516-521.
11. 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.
12. Gibson LE, Cooke RE.A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pankreas utilizing pilokarpin by iontophoresis.Pediatrics.1959 Mar;23(3):545-9.

13. Esterly JR, Oppenheimer EH. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. *Thorax* 1968; 23: 670-5.
14. Sobonya RE, Taussig LM. Quantitative aspects of lung pathology in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 290-5.
15. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2000 Annual Report, Bethesda, Maryland. September, 2001.
16. Moss RB. Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 839-51.
17. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19: 575-606.
18. Hull J. Basic Science of Cystic Fibrosis. *Current Pediatrics*. 2003;13: 253-258.
19. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting RC. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (8th ed). New York: McGraw-Hill; 2001: 5121-5184.
20. Gison CT, Sertel H, Gökan M, Pala S. Newborn Screening for Cystic Fibrosis with the Chloride Electrode and Neutron Activation Analysis. *Helv Paediatr Acta*. 1973; 28: 165-176.
21. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DV, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1989: 2649-80. dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993; 73: 1251-4.
22. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164. 1.

23. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev* 1999; 79 (Suppl 1): 23-45.
24. Xu Y, Clark JC, Aranow BJ, et al. Transcriptional adaptation to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency. *J Biol Chem*. 2003; 278: 7674- 7682.
25. Felix A., Ratjen. Cystic fibrosis: Pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratuar Care*.2009 May;54(5):595-605.
26. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of Disease: Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1992-2001.
27. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of Disease: Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1992-2001.
28. Mall M, Grubb BR, Harkema JR, O'Neal WK, Boucher JR. Increased airway epithelial Na⁺ absorbtion produces cystic fibrosis like lung disease in mice. *Nat Med* 2004; 10: 487-493.
29. Bulun A, Kale G. KFin histopatolojik bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2002; 23: 127-134.
30. Puchelle E, De Bentzmann S, Hubeau C, Jacquot J, Gaillard D. Mechanisms involved in cystic fibrosis airway inflammation. *Pediatr Pulmonol* 2001; Suppl 23.
31. Case RM, Argent BE. Pancreatic duct cell secretion. Control and mechanisms of secretion. In: Go LW, editor. *The pancreas: biology, pathobiology and disease*. New York: Raven Pres; 1993: 301-350.
32. Gaskin KJ, et al. Evidence for a primary defect in pancreatic HCO₃⁻ secretion in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1982; 16: 554-557.
33. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting RC. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (8th ed). New York: McGraw-Hill; 2001: 5121-5184.

34. Boat TF. Cystic Fibrosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed). Saunders; 2004: 1437-1450.
35. Anguino A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Steward C, Maher TA, White MB, Milunski A. Congenital bilateral absence of the vas deferens: a primarilygenital form of cystic fibrosis. JAMA 1992; 267: 1795-1797.
36. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. N Engl J Med 1998; 339: 653-658.
37. Eaton TE, Weiner Millar P, Garrett JE, Cutting GR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations: Do they play a role in the etiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis? Clin Exp Allergy 2002; 32:756-761.
38. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 1998 Annual Data Report. Bethesda(MD), 1999.
39. KF. Gibson RL. Pediatri, Murat Yurdak (Çeviri edit 74). Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA (eds). 2007 Ankara, Ges Kitapevi: 1198-1208.
40. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. Clin Chest Med. 2007; 28: 279-288.
41. Henry RL, Melis CM, Petrovic L. Mucoid pseudomons aeruginosa is marker of poor survival in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1992; 12(3): 158-161.
42. Katznelson D, Szeinberg A, Augarten A, Yahav Y: The Critical first six months in cystic fibrosis: A syndrome of severe bronchiolitis. Pediatr Pulmonol 1997; 24:134-136.
43. Kerem E, Reisman J, Corey M, Bentur L, Canny G, Levison H: Wheezing in infants with cystic fibrosis: clinical course, pulmonary function, survival analysis. Pediatrics. 1992; 90; 703-706.

44. Yalçın E. KFde solunum sistemi komplikasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2002; 23: 197-201.
45. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting RC. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (eds). *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (8th ed). New York: McGraw-Hill; 2001: 5121-5184.
46. Schidlow DV, Taussing LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference Report on Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1993; 15: 187-198.
47. Porter DK, Van Every MJ, Anthracite RW, Mac JW Jr. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Arch of Inter Med*. 1998; 339: 245-253.
48. Nepomuceno IP, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest*. 1999; 115(2): 364-370.
49. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, Machin A, Pryor JA, Hodson ME. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J*. 2002; 19: 310-313.
50. Koitschev A, Wollf A, Koitschev C, Preyer S, Zeibach R, Stern M. Routine otorhinolaryngological examination in patients with cystic fibrosis. *HNO* 2006; 54: 361-364.
51. Forstner G. Digestion and absorption of nutrients in cystic fibrosis. In: Sturgess J, editor. *Perspectives in cystic fibrosis*. Mississauga (ON): Imperial Press; 1980: 137.
52. Waters D, Dorney SF, Gaskin KJ, Gruca MA, O'Halloran M, Wilcken B. Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med* 1990; 322: 303-308.
53. Kerem E. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis analysis of the most common mutation ($\Delta F508$). *N Engl J Med* 1990; 323: 1517-1522.

54. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-1864.
55. Gaskin KJ. Exocrine Pancreatic Dysfunction. Cystic Fibrosis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* (4th ed). New York: BC Decker Inc; 2004: 1606-1623.
56. Gaskin KJ. Improved respiratory prognosis in CF patients with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100: 857-862.
57. Scwachman H, Labenthal E, Khaw K. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 1975; 55: 86-94.
58. Lohr M, Goertchen P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Oberholzer M, Heitz PU, Kloppel G: Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunohistochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989; 414: 179.
59. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK: Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130: 948-956.
60. Gaskin K: Liver and biliary tract disease in cystic fibrosis, in Suchy FJ (ed): *Liver Disease in Children*. Philadelphia, Mosby Yearbook, 1994, 705.
61. Duthie A, Dorety DG, Williams C, Scott- Jupp R, Warner JO, Taner MS, Williamson R, Mowat AP: Genotype analysis for delta F 508, G551D and R553X mutations in children and young adults with cystic fibrosis with and without chronic liver disease. *Hepatology* 1992; 15: 660.
62. Maurage C, Lenaerts C, Weber A, Brochu P, Yousef I, Roy CC: Meconium ileus and its equivalent as a risk factor for development of cirrhosis: An autopsy study in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 17.

63. Jebbink MC, Heijerman HG, Masclee AA, Lanners CB. Gallbladder disease incystic fibrosis. *Neth J Med.* 1992; 41 (3-4): 123-126.
64. Scott RB, O'Loughlin EV, Gall DG. Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1972; 123: 161-172.
65. Kerem E, Reisman J, Kerem B, Durie P, Tsui L-C, Levinson H. Clinical and genetic comparison of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. *J Pediatr*, 1989; 114(5): 767-773.
66. Andersen HO, Hjelt K, Weaver E, Overgaard K. The age related incidence of meconium ileus equivalent in a cystic fibrosis population: the impact of high-energy intake. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 356-360.
67. FitzSimmons SC, Burkhard GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, Lloyd-Still JD, Lowenfels AB. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1997;1;336(18): 1283-1289.
68. Yalın E, Kiper N, Doğru D, özçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr.* 2005; 25(2): 119-124.
69. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med* 1998;19:423-41.
70. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
71. Little Wood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis *J. of Royal society of Med*1992:supp.No18(85)13-9.
72. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of CF in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:1 126.
73. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, BoatTF, Wilmolt RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract inChildren.* 7 th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p.866–72.

74. Lezana JL, Vargas MH, Karam BJ, et al. Sweat conductivity and chloride titration for CF diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros* 2003;2:1-7.
75. Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, et al. Sweat test in newborn period. *ArchDis Child* 1973; 48:316-8.
76. Hodson ME, Beldon I, Power R, et al. Sweat tests to diagnose cystic fibrosis in adults. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 30; 286:1381-3.
77. Davis PB. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* 2001;22:257-264.
78. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In Chernick V, Boat TF, Wilmot RW, Bush A, eds. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 7 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 2006.p.866-72.R129
79. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2002;347:439-42.
80. Boat TF. Cystic fibrosis. In: Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. *Nelson textbook of pediatrics* (16th ed), Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.1315-27. Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara 2006.
81. Philip M Farrell, Beril J Rosenstein, Terry B White, Frank J Accurso, Carlo Castellani, Gary R Cutting: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in Newborn: *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):4-14.
82. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, BoatTF, Wilmolt RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract inChildren*. 7 th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p.866-72.
83. Boeck KD, Wilschanski M. Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61: 627-35.
84. Little Wood JM. Gastrointestinal complications in cystic fibrosis *J. of Royal society of Med*1992;supp.No18(85)13-9.
85. Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Hered* 1995;45:175-7.

86. Özçelik U. KF hastalığında etiyopatogenez, klinik ve tanı. Klinik çocuk forumu 2003;3:13-19.
87. Boeck KD, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61:627-35.
88. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-95.
89. Mekus f, Balmann M, Bronsveld I, et al. Cystic-fibrosis-like disease unrelated to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Hum Genet* 1998;102:582-6.
90. Mickle JE, Macek M Jr, Fulmer-Smentek SB, et al. A mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene associated with elevated sweat chloride concentrations in the absence of cystic fibrosis. *Hum Mol Genet* 1998;7:729-35.
91. Massie J, Robinson P. Cystic fibrosis: the twilight zone. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:22-4.
92. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2005 Annual Report, Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.
93. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S-39S 146. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 194–222.
94. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic. Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Kent, Cystic fibrosis Trust, 2002.
95. LiPuma JJ, Kotsan MW, Smith A. Unique aspects of cystic fibrosis respiratory infections and their management, Dannemiller memorial education foundation and MedPro communications, Inc 2003.

96. Loening-Baucke VA, Mischler E, Myers MG. A placebo controlled trial of cephalixin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979;95:630–7.
97. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child* 1994;70:84–9.
98. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol* 2005;40:471–6.
99. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P.aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:13–6.
100. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749–67.
101. Canton R, Cobos N, de Garcia J, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:690–703.
102. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Collaboration*, 2006.
103. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cysti Fibrosis* 2004;3: 67–91.
104. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749–67.
105. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. *N Engl J Med* 1999.340:23–30.

106. Solis A, Brown D, Hughes J, et al. Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:189–95.
107. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004;56:208–14.
108. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides-an under-appreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:10–21.
109. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Pediatr Respir Rev* 2005;6:227–35.
110. Clement A, Tamalet A, Leroux E, et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902.
111. Davis PB. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Kendig EL, editors. *Kendig's disorder of the respiratory tract in children*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p.873–86.
112. Colombo LJ. Long-acting bronchodilators in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:504–8.
113. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. “CF asthma”: What is it and what do we do about it? *Thorax* 2002;57:742–8.
114. Johnson C, Butler S, Konstan M, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123:20–7.
115. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:77–85.

116. Hordvik NL, Sammul PH, Judy CG, Colombo JL. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:287–96.
117. Taouil K, Hinnrasky J, Hologne C, et al. Stimulation of beta2-adrenergic receptor increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in human airway epithelial cells through a cAMP/protein kinase A-independent pathway. *J Biol Chem* 2003;278:17320–7.
118. Chernick WS, Barbero GJ, Eichel HJ. In-vitro evaluation of effect of enzymes on tracheobronchial secretions from patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1961;27:589–96.
119. Hubbard R, McElvaney NG, Birrer P, et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in treatment of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:812–5.
120. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145–51.
121. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD001506.
122. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2000;342:851–9.
123. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Cohen HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985;2:686–8.
124. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:848–54.
125. Schmitt-Grohe S, Zielen S. Leukotriene receptor antagonists in children with cystic fibrosis lung disease: anti-inflammatory and clinical effects. *Paediatr Drugs* 2005;7:353–63.

126. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, et al. Highdose oral Nacetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4628–33.
127. Fayon M. CF-Emerging therapies: Modulation inflammation. *Paediatr Respir Rev* 2006;7S,S170–4.
128. Teague WG. Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Pediatr Respir Rev* 2005;6:52–60.
129. Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Cur Opin Pulm Med* 2006;12:459–63.
130. Maurer JR, Frost AE, Glanville AR, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation* 1998;66:951–6.
131. Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998; 113:217–26.
132. Deterding R, Retsch-Bogart G, Milgram L, et al. Safety and tolerability of denufosol tetrasodium inhalation solution.
133. Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L. A phase I trial of intranasal Moli 1901 for cystic fibrosis. *Chest* 2004;125:143–9.
134. Moody M, Pennington C, Schultz C, et al. Inositol polyphosphate derivative inhibits Nas transport and improves fluid dynamics in cystic fibrosis airway epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C512–20.
135. Burrows E, Southern KW, Noone P. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005087.
136. Wilschanski M, Famini C, Blau H, et al. A pilot study of the effect of gentamicin on nasal potential difference measurements in cystic fibrosis patients carrying stop mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:860–5.
137. Weinreich F, Wood PG, Riordan JR, Nagel G. Direct action of genisteinon CFTR. *Pflugers Arch* 1997;434:484–91.

138. Kolb M, Martin G, Medina M, et al. Gene Therapy for Pulmonary Diseases. *Chest* 2006;130:879–84.
139. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:505–9.
140. The Consensus Committee, Ramsey BW, Farrell PM, Penchaz P. Nutritional assesment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992;55:108–16.
141. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract and Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531–46.
142. Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE, et al. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2000;30:553–9.
143. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001;65:S53–61.
144. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screeninig prevents severe malnutrition and improves longterm growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107:1–13.
145. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with Cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis* 2002;51–75.
146. Winklhofer-Roob BM. Cystic fibrosis: nutritional status and micronutrients. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2000;3:293–97.
147. Maqbool A, Schakk JI, Zemel BS, et al. Plasma zinc and growth in preadolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:95–101.
148. Widerman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000;118:427-33.

149. Solmaz Çelebi, Berna Aktürk, Yücehan Albayrak, Mustafa Hacımustafaoğlu çocuk Enf Derg 2007; 1: Özel Sayı 1; 84-105.
150. Fitzsimmons S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J Pediatr 1993; 122:1-9.
151. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H. KFlı 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağığ ve Hastalıklar Dergisi 1995;38:21-3.
152. Kaya A, Derman O, Yaramış A, Kırbağı G, Haspolat K. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki KFlı 23 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Çocuk Sağığ ve Hastalıklar Dergisi 2000;43:345-51.
153. Boeck KD, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax 2006;61: 627-35.
154. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmolt RW, Bush A, eds. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 7 th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p.866-72.
155. Lezana JL, Vargas MH, Karam BJ, et al. Sweat conductivity and chloride titration for CF diagnosis in 3834 subjects. J Cyst Fibros 2003;2:1-7.
156. Davis PB. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Kendig EL, editors. Kendig's disorder of the respiratory tract in children. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p.873-86.
157. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. N Engl J Med 1999.340:23-30.
158. Colombo LJ. Long-acting bronchodilators in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2003;9:504-8.
159. Hubbard R, McElvaney NG, Birrer P. et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in treatment of cystic fibrosis. N Engl J Med 1992;326:812-5.

160. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145–51.
161. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, et al. Highdose oral Nacetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4628–33.
162. Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Cur Opin Pulm Med* 2006;12:459–63.
163. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry: 2004 Annual Data Report. Bethesda, MD. Cystic Fibrosis Foundation, 2005.
164. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J et al. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:107–11.
165. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract and Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531–46.
166. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;41:35–49.
167. Duff AJA, Wolfe SP, Dickson C, et al. Feeding behaviour problems in children with cystic fibrosis in the UK: prevalence and comparison with healthy controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:443–7.
168. Kaya A. KF Klinik ve Laboratuvar Özellikleri ile Degerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi. Diyarbakır,1999.
169. Lloyd-Still JD. Familial cholestasis with elevated sweat electrolyte concentrations. *J Pediatr* 1981;99:580–3.
170. Berkin KE, Alcoc SR, Stack BH. Cystic fibrosis a review of 26 adolescent and adult patients. *Eur J Respir Dis* 1985;67:103–11.

171. Shwachman H, Dunham R, Phillips WR. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963;32:85–8.
172. Al-Mobaireek KF, Abdullah AM. Cystic fibrosis in Saudi Arabia: common and rare presentations. *Ann Trop Paediatr* 1995; 15:269–72.
173. 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(Rio J)*2004; 80:371–9.
174. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr* 2008; 27:72–6.
175. Stern RC, Stevens DP, Boat TF, et al. Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence, course, and outcome of portal systemic hunting. *Gastroenterology* 1976; 70:645–9.
176. Desax MC, Ammann RA, Hammer J, et al. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2008 167:299–304.
177. Green A, Dodds P, Pennock C. A study of sweat sodium and chloride; criteria for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 1985; 22:171–4.
178. Abdullah AM. Aetiology of chronic diarrhoea in children. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:111–7.
179. Hill ID, MacDonald WB, Bowie MD, et al. Cystic fibrosis in Cape Town. *S Afr Med J* 1988 6;73:147–9.
180. Metras D, Kreitmann B, Riberi A, et al. Bilateral single-lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S578–81.
181. Environmental Tobacco Smoke Air Quality Guidelines - Second Edition WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000 Erişim Adresi: http://www.euro.who.int/document/aiq/8_1ets.pdf Erişim Tarihi:12.12.2005.

182. Mackay J, Eriksen M. Tobacco Atlas. Erişim adresi: <http://www.who.int/tobacco/en/atlas10.pdf>, Erişim tarihi: 12.12.2005.
183. Samet JM. Synthesis: The Health Effects of Tobacco Smoke Exposure on Children Erişim Adresi: <http://www.who.int/tobacco/media/en/samet.pdf> Erişim Tarihi:12.12.2005.
184. Hopkins DP, Briss PA, Richard CJ et all. Reviews of Evidence Regarding Interventions to Reduce Tobacco Use and Exposure to Environmental Tobacco Smoke. *Am J Prev Med* 2001;20(2S).
185. Stern RC, Doershuk Durumm ML. 3849+10 kb C>T mutation and disease severity in cystic fibrosis. *Lancet*. 1995; 346: 274-76.
186. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Krawitz RM. Efficacy of aerolised tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;328:1740- 1746.
187. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin group. *N. Engl J Med* 1999;340:23-30.
188. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. *Arch Dis Child* 1997; 76:85-88.