



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KİSTİK
FİBROZİS MERKEZİNDE YENİDOĞAN TARAMA
PROGRAMI İLE TANI ALAN KİSTİK FİBROZİS
HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rıdvan DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR - 2018



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BİLİM DALI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KİSTİK
FİBROZİS MERKEZİNDE YENİDOĞAN TARAMA
PROGRAMI İLE TANI ALAN KİSTİK FİBROZİS
HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Rıdvan DOĞAN
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Velat ŞEN
Dr. Öğr. Üyesi Kamil Yılmaz

DİYARBAKIR - 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli tez hocam, Doç. Dr. Velat Şen'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Prof Dr. M. Celal Devecioğlu, Prof. Dr.Kenan Haspolat, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Ahmet Yaramış, Prof. Dr. Ayfer Gözü Piriçcioğlu, Doç. Dr. Mustafa Taşkesen, Doç. Dr. Meki Bilici, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Müsemma Karabel, Doç. Dr. Fesih Aktar, Doç. Dr. Selahattin Katar, Dr. Öğr. Üyesi Kamil Yılmaz, Uzm. Dr. Ruken Yıldırım, Uzm. Dr. Veysiye Hülya Üzel, Uzm. Dr. Edip Ünal, Uzm. Dr. Hasan Balık, Uzm. Dr. Mehmet Türe, Uzm. Dr. Funda Feryal Taş ve Uzm. Dr. Kahraman Öncel'e;

Hastaların istatistiksel analizlerini yapan Uzm. Dr. Ayhan Aktaş'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim aileme;

Asistanlık hayatımın ve tez çalışmalarımın zorlu günlerinde hep yanımda olan, bana manen desteğini asla esirgemeyen her şeyim, eşim Ebru'ya;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi hayatımdaki en değerli varlıklarım olan kızım Berçem Arya ve oğlum Mirza Burak'a adıyorum.

Dr. Rıdvan DOĞAN

Diyarbakır - 2018

ÖZET

Giriş: Kistik fibrozis hastalığı, sıklıkla beyaz ırkta görülen, otozomal resesif kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır. Görülme sıklığı populasyonlar arasında farklılık gösterir ve ortalama 2000-3500 canlı doğumda bir görülür. Ülkemizde görülme sıklığı ile ilgili kesin bir veri bulunmamaktadır. Tahmini olarak 1/3000 canlı doğumda bir görüldüğü düşünülmektedir. Fakat özellikle akraba evliliğinin ülkemizde yaygın olması nedeniyle KF insidansının tahmin edilenden yüksek çıkması beklenmektedir. Kistik fibrozis epitel hücre zarında bulunan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanal defekti sonucu oluşmakta ve tüm ekzokrin bezleri etkilemektedir.

Amaç: Diyarbakır için 3 yıllık KF insidansını, Hastaların cinsiyetlerini, tanı yaşlarını, tanı anındaki vücut ağırlıkları (VA) ve boy uzunluklarını, vücut kitle indekslerini (VKİ), tanı anındaki VA ve boy Z skorlarını, genetik mutasyon sonuçlarını, başvuru anındaki şikayetlerini, çocuk göğüs hastalıkları servisi ve çocuk yoğun bakım servisine yatış sayılarını, fekal elastaz sonuçlarını, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmaları, bu mikroorganizmaların hangi antimikrobiyal ajanlara duyarlı ya da dirençli olduklarını, aldıkları tedavileri, anne ve baba arasındaki akrabalık durumunu, ailede kistik fibrozisli başka hasta varlığını, hangi şehirden geldiklerini ve laboratuvar parametrelerini saptamayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmamızda 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında yenidoğan tarama programı (YTP) kapsamında topuk kanında immün reaktif tripsinojen (İRT) yüksekliği saptanması üzerine Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Kistik Fibrozis merkezine, Diyarbakır ve çevre illerden başvuran ve kistik fibrozis tanısı alan 59 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Diyarbakır için yıllık kistik fibrozis insidansı 1/4205 olarak saptandı. Hastaların %55.9'u erkek, %44.1'i kız, E/K oranı 1,26 bulundu. En erken tanı yaşı 1 ay en geç tanı yaşı 12 ay, en sık tanı yaşı %83.1 oranında ilk 6 ay içinde saptandı. Hastaların %44.1'ini Diyarbakır geri kalanını Batman, Siirt, Şırnak, Mardin gibi çevre illerden gelen hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların ebeveynleri arasındaki

akrabalık oranı %83.1 bulundu. Hastalarımızın %39.1'i tanı anında asemptomatikti. %22.1'inde büyüme gelişme geriliği, %18.7'sinde ise solunum sistemine ait şikayetler mevcuttu. Hastaların %18'inde hipoalbuminemi, %37.2'sinde KCFT yüksekliği, %16.9'unda elektrolit bozukluğu, %15.2'sinde D vitamin eksikliği, %23'ünde anemi ve %28.8'inde kan gazı değerlerinde bozukluk saptandı. Hastalarımızda en sık %21.7 oranında F508del mutasyonu saptandı. Hastalarımızın %64.4'ü dornaz alfa, %55.9'u pankreatik enzim replasmanı, %62.7'si multivitamin desteği, %33.9'u inhaler kortikosteroid ve/veya inhaler beta 2 agonisti, %18.6'sı tuz, %47.5'i enteral beslenme tedavisi (formül mama) aldığı saptandı. Balgam ve boğaz kültürlerinde sıklık sırasına göre S.aureus (%16.9), P.aeruginosa (%11.9) ve K.pneumonia (%5.1) üredi. Hastalarımızın çocuk göğüs hastalıkları servisine ortalama yatış sayısı 4.67 ± 4.36 kez, yoğunbakım ünitesine yatış sayısı ise 0.1 ± 0.4 kez olarak saptandı.

Sonuç: Hastanemiz kistik fibrozis merkezi bölgemizde bulunan tek merkez olması sebebiyle çevre illerden İRT yüksekliği saptanan hastalar da merkezimize geldiğinden hasta sayımız gün geçtikçe artmaktadır. Çalışmamıza sadece yenidoğan tarama programı kapsamında İRT pozitifliği saptanan hastaları dahil ettiğimizden dolayı hastalarımızın tamamı 1 yaş altında tanı almıştı. Çok büyük kısmı (%83.1) da ilk 6 ay içinde tanı almıştı. Bundan dolayı da hastalarımızın önemli bir kısmı henüz herhangi bir bulgu vermeden tanı almış oldu. Hastaların yenidoğan tarama programı ile bu kadar erken tanı alması, uygulanacak destek tedavileri ve solunum fizyoterapileri ile yaşam kalitelerinde artış, morbidite ve mortalitelerinde azalmaya yol açacaktır. Hastaların hastaneye yatış sayılarını azaltacak, yaşam sürelerini artıracaktır.

Ülkemizde akraba evliliği oranı fazla, bölgemizde ise Türkiye ortalamasının da üzerinde bir akraba evliliği durumu mevcuttur. Bundan dolayı genetik geçişli kistik fibrozis hastalığını daha sık beklemekteyiz. Kendi çalışmamızda kistik fibrozis insidansını 1/4205 olarak tahmin edilen değerin altında saptadık. Bunun sebebi olarak 2015 yılı verilerimizin eksik alınmış olmasına ve henüz yenidoğan tarama programına yeterli önemin verilmemesine ya da ailelerin bu konuda henüz yeterli düzeyde bilinçlendirilmediğine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim hastalarımızda da Türkiye ortalamasına uyumlu olarak en sık (%21.7) F508del mutasyonu saptadık. Fakat bu değer batı toplumlarına göre düşük düzeydedir.

Sonuç olarak yenidoğan tarama programı, kistik fibrozis hastalarının erken tanı almasını kolaylaştırmakta ve hastaların yaşam kalitesi ve yaşam sürelerinin artması açısından çok büyük önem arz etmektedir.



ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disorder that is commonly found in Caucasians. Its incidence may vary between populations and was detected approximately in 1 out of 2000-3,500 live births. No proven data associated with its incidence in our country is available. Its incidence was estimated 1/3000 live births in our country. However, actual incidence of CF may be higher than estimated levels since especially consanguineous marriage is very prevalent in our country. Cystic fibrosis is caused by malfunctioning of a small chloride channel, the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) that is found in the apical membrane of epithelial cells lining exocrine glands therefore it may affect all exocrine glands.

Purpose: We have aimed to determine 3-year incidence of CF in Diyarbakır, the parameters of the patients such as genders, ages at diagnosis, body weights (BW) and heights at the time of diagnosis, Body Mass Index (BMI), Z scores of body weight (BW) and heights, results of genetic mutations, baseline complaints, number of admissions in the Clinic of Pediatric Pulmonary Diseases and Pediatric Intensive Care Unit, fecal elastase results, microbial growth at bronchoalveolar lavage (BAL) and sputum culture tests, antimicrobial susceptibility / resistance profiles of these microorganisms, administered medications, inbreeding status between mother and father, presence of another patient with cystic fibrosis, places of residence for the patients from the neighboring provinces and laboratory parameters.

Method: We have performed 59 patients who applied to The Department of Pediatric Health and Diseases, Cystic Fibrosis Center, The Department of Pediatric Pulmonary Diseases from Diyarbakır and neighboring provinces, and diagnosed with cystic fibrosis due to detected elevated levels of immunoreactive trypsinogen (IRT) by heel prick test applied in the context of Neonatal Screening Program (NSP) between 1st January 2015 and 1st 2018.

Results: Annual incidence of cystic fibrosis for Diyarbakir was found 1/4205. Of the patients; 55.9% were male and 44.1% were female while M/F was 1.26. The least and greatest ages at the time of diagnosis were respectively one month and 12 months of age while 6 months of age was the most common age by 83.1% at the time of diagnosis. Of the patients, 44.1% were from Diyarbakır while rest of the patients were from the neighboring provinces such as Batman, Siirt, Şırnak and Mardin. The rate of consanguineous marriage was 83.1% between the parents of the patients. Thirty-nine point one percent of the patients were asymptomatic at the time of diagnosis. %39.1 yazıyla mı yazıyor. The complaints of growth and developmental retardation and respiratory systems were present in 22.1% and 18.7% of the patients, respectively. Hypoalbuminemia, elevated levels of LFT, electrolyte imbalance, D-vitamin deficiency, anemia and impaired levels of blood gases were encountered in 18%, 37.2%, 16.9%, 15.2%, 23% and 28.8% of the patients, respectively. F508del mutation in the CFTR gene was the most frequently encountered genetic defect by 21.7% in the patients. Dornase alfa, pancreatic enzyme replacement therapy, multivitamin supplementation, inhaled corticosteroid and/or inhaled beta 2 agonist, salt supplementation and enteral nutrition therapy (Formula) were administered in 64.4%, 55.9%, 62.7%, 33.9%, 18.6% and 47.5% of the patients, respectively. The microorganisms that grew in the sputum and throat cultures were respectively *S. aureus*(16.9%), *P. aeruginosa*(11.9%) and *K. pneumonia*(5.1%) based on the frequencies. Mean numbers of admission numbers in the Pediatric Pulmonary Diseases ward and Pediatric Intensive Care unit were 4.67($\pm$ 4.36) and 0.1($\pm$ 0.4) in the patients, respectively.

Conclusion: Since The Cystic Fibrosis Center of our hospital is the unique center in our region and all the patients diagnosed with elevated IRT from the neighboring provinces also come to our center, consequently the number of the patients is progressively increasing. All the patients were diagnosed before 1 year of age because we included only the patients encountered with positive IRT in the context of neonatal screening program. Most of the patients (83.1%) were diagnosed within the first 6 month of age. As a consequence of this condition, our patients were predominantly diagnosed without revealing a symptom. Early diagnosis of the patients by neonatal screening program will provide elevation in their life quality and

reduction in morbidity and mortality rates. This advantage will contribute to the reduced numbers of hospital stays and prolong their lifetime.

While the rate of consanguineous marriages is high in Turkey, this rate extremely increases. Therefore we estimate a higher frequency for genetically inherited cystic fibrosis. We have found an incidence of cystic fibrosis by 1/4205 below the estimated level in our study. We have interpreted that lower incidence than estimated level may be resulting from lack of data on 2015 year in the present study, insufficient awareness about neonatal screening program currently or insufficient education of the families on this topic.

We have detected F508del mutation in the CFTR gene as the most common genetic defect (21.7%) in our patients compatibly with mean prevalence rates in Turkey. However, this incidence rate is lower than the western populations.

As a consequence, neonatal screening program facilitates early diagnosis of the patients with cystic fibrosis and is crucially important for elevating life quality and lifetime of the patients.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3.Epidemiyoloji ve Genetik	3
2.3.1. Kistik Fibrozis Transmembran Regulatorü	5
2.3.2. KFTR Mutasyonları	8
2.4. Kistik Fibrozis Fenotiplerinin Sınıflandırılması	10
2.4.1. Tipik Kistik Fibrozis	10
2.4.2. Atipik Kistik Fibrozis	10
2.5. Kistik Fibrozis Patojenezi	11
2.5.1. Solunum Sistemi Patojenezi	11
2.5.2. Pankreas Hastalığının Patogenezi	12
2.5.3. Karaciğer Hastalığının Patogenezi	13
2.5.4. Renal Hastalık Patogenezi	13
2.5.5. Barsak Tutulumunun Patogenezi	14
2.6. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular.....	14
2.6.1. Yaşa Göre Klinik Bulgular.....	15
2.6.1.1. Doğum Öncesi Dönem.....	15
	15
	15
	17
	17

2.6.1.2. Yenidoğan Dönemi.....	
2.6.1.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi.....	
2.6.1.4. Adölesan ve Erişkinlik Dönemi.....	
2.7 Tanı	
2.7.1. Yenidoğan Taraması	17
2.7.2 Ter Testi	18
2.7.3. Mutasyon Analizi	19
2.7.4. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü	20
2.8. Tedavi	21
2.8.1. Akciğer Hastalıklarının Tedavisi	21
2.8.1.1. Antibiyotik Tedavisi	22
2.8.2. İnhalasyon Tedavisi	25
2.8.3. Anti-inflamatuvar Tedavi	26
2.8.4. Mukolitik Tedavi	26
2.8.5. Fizyoterapi	27
2.8.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon	28
2.8.7. Akciğer Transplantasyonu	30
2.8.8. Gastrointestinal Sistem Tedavisi	30
2.8.8.1. Mekonyum İleusu	31
2.8.8.2. Mekonyum Tıkaç Sendromu	31
2.8.8.3. Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu	31
2.8.8.4. İnvajinasyon	31
2.8.8.5. Gastroösefageal Reflü	32
2.8.8.6. Apandisit	32
2.8.8.7. Malabsorpsiyon	32
2.8.8.8. Pankreatik Yetmezlik	32
2.8.8.9. Karaciğer Tutulumu	33
2.8.9. Beslenme	33
3. ARAÇ ve GEREÇLER	36
3.1. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	55

6. SONUÇLAR	
7. KAYNAKLAR	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfalar

Şekil 1: Kistik fibrozisin belirtileri, klinik bulguları ve hastalığın seyrini belirleyen etmenler	5
Şekil 2: Akciğer epitelinin apikal zarındaki KFTR'ye ait bir model	6
Şekil 3: KFTR proteinine göre mutasyonların sınıflandırılması	10
Şekil 4: KFTR mutasyonları	11
Şekil 5: KF solunum yolu patofizyolojisi	13
Şekil 6: Kistik fibrozisin tanı algoritması	21
Şekil 7: Vakaların cinsiyete göre dağılımı	38
Şekil 8: Hastaların tanı alma yaş gruplarına göre değerlendirilmesi	39
Şekil 9: Hastaların geldiği şehirler	42
Şekil 10: Hastaların başvuru anındaki şikayet ve klinik bulgularının değerlendirilmesi	43
Şekil 11: P.aeuroginosa kültür antibiyogramları değerlendirilmesi	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: KF'nin değişik popülasyonlardaki insidansı ve taşıyıcılık oranları	2
Tablo 2: KFTR protein aktivitesi ile fenotip ilişkisi	7
Tablo 3: Sık görülen KFTR mutasyonları ve yüzdeleri	8
Tablo 4: KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları	15
Tablo 5: Kistik fibrozis tanı kriterleri	16
Tablo 6: Ter testini yanlış pozitif veya yanlış negatif yapan hastalıklar	20
Tablo 7: KF akciğer alevlenmesinde sık görülen mikroorganizmalar ve tedavisinde kullanılan antibiyotik dozları	23
Tablo 8: İnhaler tedavide kullanılan antibiyotikler ve dozları	23
Tablo 9: Mantar enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve dozları	24
Tablo 10: Viral enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve dozları	25
Tablo 11: KF'te pulmoner rehabilitasyon	28
Tablo 12: KF'te kullanılan hava yolu temizleme teknikleri	28
Tablo 13: KF'li hastalarda NIMV'un kanıtlanmış ve muhtemel etkileri	28
Tablo 14: KF'li hastalarda NIMV başlanması önerilebilecek durumlar	29
Tablo 15: NIMV'un etkinliğinin değerlendirilmesi	29
Tablo 16: NIMV uygulaması sırasında gelişebilecek komplikasyonlar	29
Tablo 17: Akciğer transplantasyonu endikasyonları	30
Tablo 18: Yağda eriyen vitaminler ve dozları	34
Tablo 19: Vaka grubu tanı yaş dağılımı	39
Tablo 20: Hastaların demografik özellikleri	40
Tablo 21: Hastaların ortalama tetkik değerleri	41
Tablo 22: Başvuru anındaki klinik duruma göre hastaların 3 yıllık izlem süresi içinde tetkik sonuçlarının karşılaştırılması	44
Tablo 23: Başvuru anındaki klinik duruma göre hastaların 3 yıllık izlem süresi	

içinde balgam kültürlerinde üreme olması açısından karşılaştırılması	
Tablo 24: Başvuru anındaki klinik duruma göre hastaların 3 yıllık izlem süresi	
içinde aldıkları tedaviler açısından karşılaştırılması	
Tablo 25: Başvuru anındaki klinik duruma göre hastaların 3 yıllık izlem	
süresi içinde hastaneye yatış sayıları açısından karşılaştırılması	47
Tablo 26: Güncel yaş aralıkları ile balgam kültürü üremesi arasındaki ilişki	49
Tablo 27: KF hastalarımızın kullandığı antibiyoterapi dışındaki tedaviler	50
Tablo 28: Hastalarda saptanan mutasyonlar	51
Tablo 29: Hastaların izlem süreleri ile balgam kültürlerinde bakteri üremesi	
açasından karşılaştırılması	52
Tablo 30: Hastaların izlem gruplarının hastaneye yatış sayıları açısından	
karşılaştırılması	52
Tablo 31: Hastaların izlem süreleri ile aldıkları tedaviler açısından	
karşılaştırılması	53
Tablo 32: Tipik ve atipik KF hastalarının tetkik sonuçları açısından	
karşılaştırılması	54

KISALTMALAR DİZİNİ

KF	: Kistik Fibrozis
KFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regulatorü
ABC	: ATP Binding Casette
MSD	: Membranı Geçen Domain
NBD	: Nükleotid Bağlanma Domaini
ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
İL	: İnterlökin
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
NPF	: Nazal Potansiyel Farkı
İRT	: İmmün Reaktif Tripsinojen
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
BHR	: Bronşiyal Hiperaktivite
NSAİD	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
İKS	: İnhaler Kortkosteroid
Dornaz Alfa	: Rekombinant İnsan Dnaz
HS	: Hipertonik Salin
NIMV	: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon
BIPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
EPAP	: Ekspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı
İPAP	: İspiratuvar Havayolu Basıncı
KKH	: Konjenital Kalp Hastalıkları
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖR	: Gastroözefagial Reflü
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri

İVA	: İdeal Vücut Ağırlığı
EYA	: Esansiyel Yağ Asidi
PY	: Pankreatik Yetmezlik
PERT	: Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VA	: Vücut Ağırlığı
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
KFD	: Kistik Fibrozis Derneği
KFV	: Kistik Fibrozis Vakfı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MSSA	: Metisiline Duyarlı S.Aureus
MRSA	: Metisiline Dirençli S.Aureus
TMP XT	: Trimetoprim-Sulfametoksazol

1. GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösteren, daha çok beyaz ırkta görülen, populasyonlar arası insidansı farklılık gösteren kalıtsal hastalıklardan biridir. Tüm dünyada 1/2000-3500 oranında görülmekte olup, ülkemizdeki sıklığının da benzer oranlar arasında olduğu tahmin edilmektedir. Önceleri ocukluk ağı hastalığı olarak bilinen KF, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni mutasyonların tanımlanması ve tedavi yöntemlerindeki yenilikler sayesinde yaşam süreleri 50’li yaşlara kadar uzayan erişkin yaşlarda da görülen bir hastalık haline gelmiştir. KF, birden fazla sistem tutulumuna sebep olduğundan yenidoğan döneminden itibaren farklı şekillerle karşımıza çıkabilir. Solunum yolu enfeksiyonlarının erken tanı ve uygun tedavisi, uygun fizyoterapi ve diğerk destek tedavileri ile hastaların yaşam süreleri ve kaliteleri artmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Andersen tarafından 1938 yılında “pankreasın kistik fibrozisi” adıyla tanımlanmış olan kistik fibrozis hastalığı, sıklıkla beyaz ırkta görülen ve otozomal resesif kalıtım gösteren genetik bir hastalıktır. Görülme sıklığı populasyonlar arasında farklılık gösterir ve ortalama 2000-3500 canlı doğumda bir görülür (1,2). Ülkemizde görülme sıklığı ile ilgili kesin bir veri yoktur. Fakat özellikle Ocak 2015 tarihi itibarıyla yenidoğanın tarama programı (YTP) kapsamında topuk kanından immün reaktif tripsinojen (İRT) çalışılmasına başlanması sonrası il bazında veriler alınmaya başlandı. Ülkemizde özellikle akraba evliliğinin yaygın olması nedeniyle KF insidansının tahmin edilenden daha yüksek çıkması beklenmektedir. Ekzokrin bezlerin hepsini etkileyen bir hastalık olan KF, epitel hücre membranında bulunan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanal defekti sonucu meydana gelmektedir (3). KFTR genindeki fonksiyonel ve yapısal bozukluk; akciğer, karaciğer, barsak, pankreas, epididim ve ter bezlerinde epitel hücre plazma membranında bulunan klor transportunu bozar (4,5). Ekzokrin kanallardaki defekt nedeniyle mukusta dehidratasyon ve duktuslarda obstrüksiyon oluşturur. Organlardan en sık akciğerleri tutar. Bronşiyal obstrüksiyon ve staz sonucu olarak Kronik enfeksiyon, inflamasyon, bronşiektazi, kistik dilatasyon ve fibrozise neden olur (3).

Tablo 1: KF’in Değişik Popülasyonlarda İnsidansı Ve Taşıyıcılık Oranı

	Görülme Sıklığı	Taşıyıcılık Oranı
Beyazlar	1/3.330	1/29
Hispanikler	1/9.000	1/46
Afrikanlı-Amerikalılar	1/15.000	1/60
Asyalı-Amerikalılar	1/32.100	1/90

2.2. Tarihçe

Avrupanın Kuzeyinde Kistik Fibrozis ile ilgili görüşler ilk kez 1857 tarihinde öpüldüğünde teri tuzlu olan çocukların öleceği şeklinde olmuştur. Tuzlu ter, hastalık

ve erken ölümün habercisi olarak kabul edilmiştir. Kistik fibrozis tanımı 1930'lu yıllarda ilk defa kullanılmaya başlanmıştır. Kistik fibrozis hastalarında yüksek tuz içeriği 1953 yılında Paul di Sant'Agnese tarafından saptanmıştır. KF geninin 7. kromozomda olduğunun saptanmasından sonra 1985 yılında bu kromozomdaki hatalı gen lokusu Lap-Chi Tsui ve arkadaşları tarafından saptanmıştır (6). 1905 yılında kistik fibrozis ile ilişkili mekonyum ileusunun ilk modern tanımını Landsteiner yapmıştır (7). Akciğer hastalığı ile birlikte ishal ve pankreas fonksiyon bozukluğu görülmesi 20. yüzyılda konjenital familial steatore olarak rapor edilmiştir (8). Bronkopulmoner komplikasyonlara rağmen, pankreatik tutulum ve steatore üzerine daha çok yoğunlaşmış, Andersen tarafından bu hastalık çölyak hastalığının bir formu olarak düşünülmüştür (9). Fanconi ve ark. "bronşiektazinin eşlik ettiği konjenital kistik fibrozis" tanımını ilk olarak 1936 yılında yapmışlardır (10). 1938 yılında Andersen, "pankreasın kistik fibrozisi" terimini kullanmıştır (9). 1945 yılında Farber "mucoviscidosis" terimini kullanarak Andersen'den farklı bir tanımlama kullanmıştır (10). İlk kez 1946 yılında KF'in otozomal resesif geçen genetik bir hastalık olduğunu Andersen ve Hodges ifade etmişlerdir (1). ABD'nin New York eyaletinde 1948 yılında, çocuk hastalarda dehidratasyona bağlı hastane başvurularının artması ve Colombia Hastanesi'nden di Sant'Agnese ve arkadaşlarının yaptıkları gözlemler sonucunda, KF hastalarında terde tuz miktarının dehidratasyona bağlı olarak artmış olduğunu bildirmişlerdir (11). Sonraki 5 yıl içinde en güvenilir tek parametre "ter testi" olarak kabul görmüştür (12). 1989 yılında, Tsui, Riordan, Collins ve arkadaşları kistik fibroziste mutasyona uğrayan geni tespit ederek, "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator" (CFTR) olarak adlandırmışlardır. Sonraki yıllarda zamanla bu hastalık ile ilgili yapılan araştırmalar ve klinik bilgiler giderek artmıştır (6).

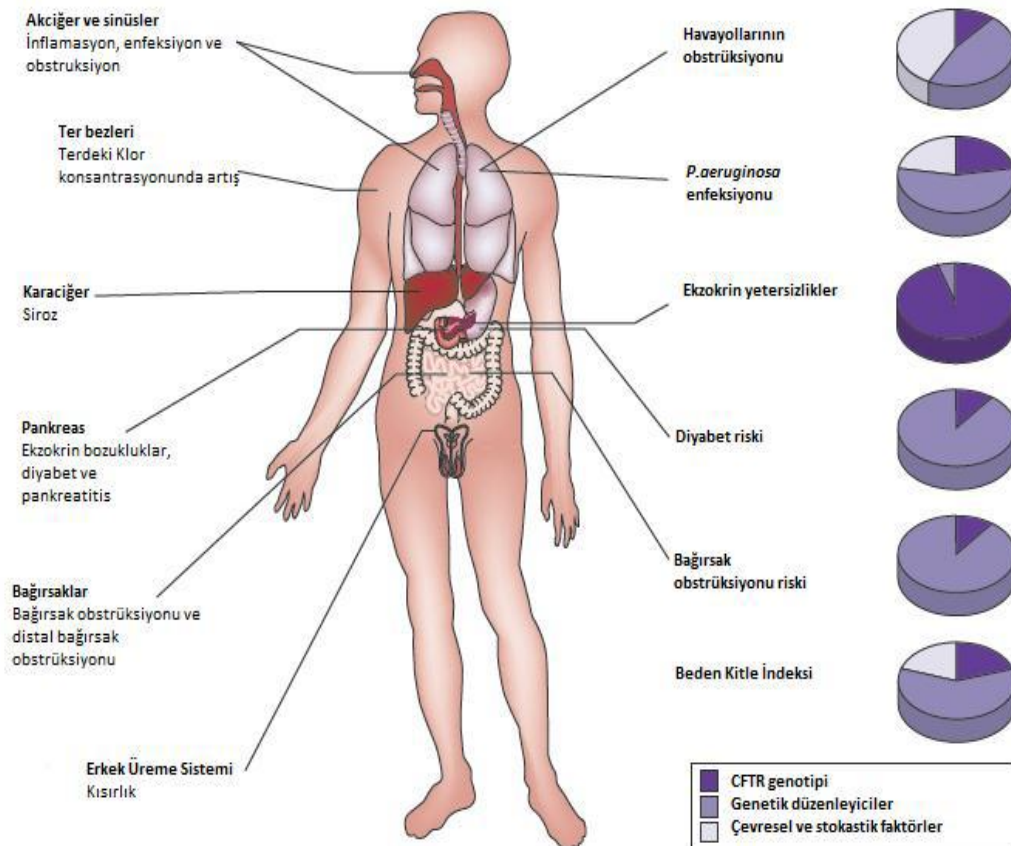
2.3. Epidemiyoloji ve Genetik

Kistik Fibrozis dünya genelinde yaklaşık 70 bin insanı etkileyen otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Tüm ırklarda etkisini göstermekte fakat daha ziyade beyaz ırkta görülmektedir (13,31). Bu hastalığa yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan bir lokusta yer alan 1500'ün üzerindeki mutasyon neden olmaktadır. Bu gen "KF Transmembran Regulator (KFTR) gen" adlı bir protein

sentezlemektedir. KFTR proteini epitel hücrelerinde yer alıp cAMP aracılığı ile iyon transportunu düzenler. Bu gende oluşan mutasyonlar epitel hücrelerde iyon transportunun bozulmasına sebep olur. Kuzey Avrupa ülkelerinde en fazla görülen mutasyon olan delta F508 ($\Delta F508$), fenilalanin amino asidini kodlamakta olan 508. Kodonun delesyonuna yol açmaktadır. Hastaların nerdeyse %50'sinde $\Delta F508$ mutasyonu homozigot olarak saptanmaktadır. Hastaların %70'inden fazlası da bir $\Delta F508$ mutasyonu taşımaktadır. Diğer hastalarda çok sayıda gen mutasyonu saptanabilmektedir (14). Kistik fibrozisteki bozukluk; ter ve tükürük bezleri ile trakeobronşiyal ağaç, kalın bağırsak ve pankreasa ait ekzokrin bezlerden salınan anormal sekresyonların oluşumundan kaynaklanır. Organ sistemlerinin düzgün çalışmasını sağlayan salgı bezlerinin ince ve akışkan sıvısı kistik fibroziste bulunan KFTR proteininde oluşan mutasyon sonucunda yoğun, yapışkan ve kıvamlı hale gelmektedir. Bu nedenle hastalar enfeksiyona yatkın hale gelmektedir. Başlıca klinik özellikleri; ekzokrin/endokrin pankreas yetmezliği, kronik obstrüktif/süperatif akciğer hastalığı, terde yüksek miktarda sodyum ve klor kaybı nedeniyle oluşan hipokloremik alkaloz ve erkeklerde infertilite görülmesidir. Tuz eksikliği nedeniyle ayrıca, pansinüzit, nazal polipozis, pankreatit, rektal prolapsus, kolestaz ve insülin bağımlı diyabetes mellitus ortaya çıkabilir (15). Pankreas ekzokrin fonksiyonunun bozulması, yetersiz beslenme ve zayıf gelişmeye sebep olmakta, bundan dolayı tedavi olmayan hasta bireyler hayatının ilk yarısında hayatını kaybetmektedirler. KF'de sodyum emilimi arttığından hücrede Klor absorpsiyonu bozulmaktadır. Hava yolu yüzeyinde oluşan sıvı kaybı, sillerin fonksiyonuna etki ederek bozmakta bu nedenle solunum sisteminde mukus birikmesine sebep olmaktadır. ileri aşamada kronik bakteriyel enfeksiyon başlar. Bu hastalıkta mortalitenin en sık sebebi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarıdır (13, 17). Bağırsak, pankreas ve safra yollarında tutulum olur, bundan dolayı dengesiz beslenme belirtileri ortaya çıkar. Klor salınımındaki bozulma nedeniyle de kistik fibrozise ek olarak başka bağırsak hastalıkları da meydana gelir. Hastaların böbrekleri de etkilenir. Kistik fibrozis hastalarında metabolik alkaloz tablosu ile karşılaşılır, idrar konsantrasyonunda iyon dengesizliği gelişir ve buna bağlı olarak bozukluklar görülür (16, 25, 31).

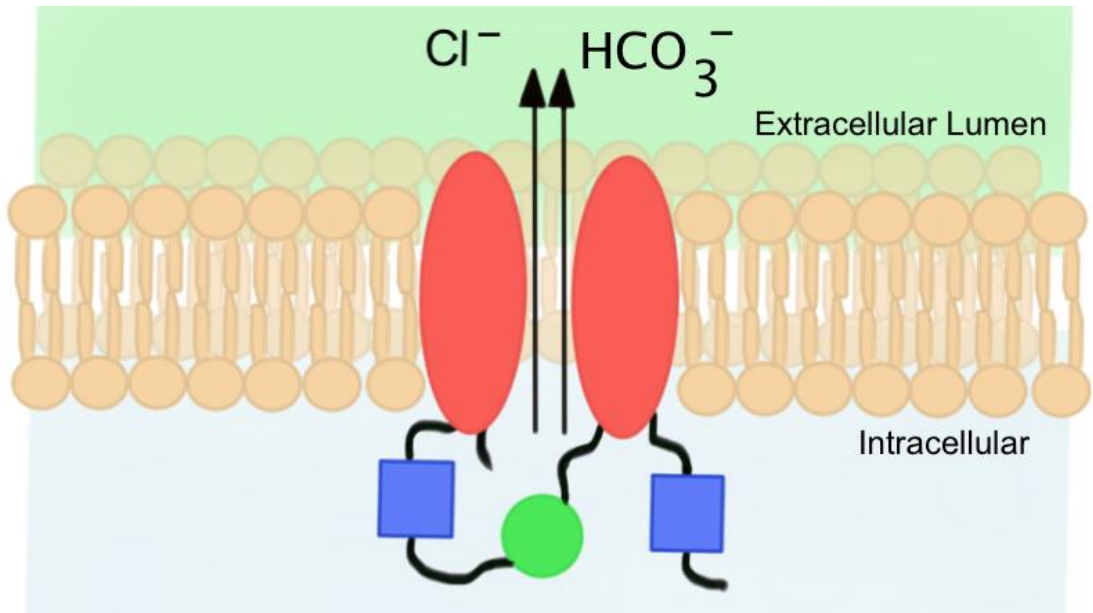
2.3.1. Kistik Fibrozis Transmembran Regulatorü (KFTR)

Kistik fibrozis vücuttaki özellikle tübül ve kanal yapılarında bulunan epitelyal dokuların apikal yüzeyine bakan Klor kanallarının fonksiyonlarında oluşan bozulma olarak tanımlanır (6). Bu bozuklukta apikal membrandaki Klor impermeabilitesi epitel boyunca sıvı taşınmasını engellemekte, epitelyal sıvıların miktarını ve içeriğini değiştirip organlarda çeşitli defektlere sebep olmaktadır. KF’de görülen havayolu solunum hastalığı, pankreas yetersizliği, terde tuz tadı alınması, mekonyum ileusu ve erkeklerde kısırlık gibi durumların nedeni Epitel dokularda meydana gelen bu olaydır. Çocuk ve genç yetişkinlerde görülen kronik obstruktif akciğer hastalığı ve pankreasın ekzokrin fonksiyonunun bozulmasına sebep olan Kistik fibrozis, en önemli medikal problemlerden biridir (18).



Şekil 1: Kistik Fibrozisin Belirtileri, Klinik Bulguları ve Hastalığın Seyrini Belirleyen Etmenler (13).

25 sene önce defekte uğrayıp kistik fibrozise neden olan gen; Collins, Riordan ve Tsui tarafından tanımlanarak klonlanmıştır. Genin ürünü olan proteini ise KFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) olarak isimlendirilmişlerdir (12). Bu büyük buluştan sonra çalışmalar bu proteinin asıl vazifesinin ne olduğunu anlamayı ve proteinin yapısını keşfetmeyi hedef alan rasyonel terapileri geliştirmek üzerine devam etmiştir (21). Klor kanalının keşfiyle beraber KFTR yapısındaki mutasyonlar da moleküler düzeyde tanımlanmaya başlanmıştır (22). Günümüzde KF ile ilgili terapilerin çoğunluğu gendeki mutasyonun sebebiyet verdiği hastalığın semptomlarını hedeflemektedir. Yapısı ve fonksiyonu göz önüne alındığında KFTR proteinin bir ABC (ATP Binding Casette) taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir. ABC taşıyıcıları iki tane membranı geçen domain (MSD) ve iki tane de nükleotid bağlanma domaini (NBD) bulundurmaktadır (24). MSD'lerce oluşturulan yolaklarda NBD' ler, hücre membranlarından substratların geçmesini ve iyonların pompalanmasını ATP hidrolizi sonucu oluşan enerjiyle sağlarlar (3,24). Bununla birlikte KFTR yapısı, NBD'sine ATP bağlanma ve yıkılma süreçleri boyunca, Klor iyonuna düşük iletkenlik gösteren, öteki ABC taşıyıcılarından farklı özellikler gösteren bir proteindir. Proteinin bu yapısı düzensiz bir yapı gösteren düzenleyici bölge aracılığıyla çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (26).



Şekil 2: Akciğer Epitelinin Apikal Zarındaki KFTR'ye Ait Bir Model (1).

Yapılan çalışmalarda hem NBD'nin "head to tail" dimerik yapısı açığa çıkarılmış hem de dimerin ara yüzünde ATP bağlanma bölgelerinin varlığı kanıtlanmıştır (19).

Kistik fibrozis hastalığında görülen fenotipik değişiklikler KFTR proteininin kanal aktivitesindeki farklılıklara göre belirlenir (32,33).

Tablo 2: KFTR protein aktivitesi ile fenotip ilişkisi (32, 33)

Kistik Fibrozis Fenotip	KFTR Aktivitesi
Klasik KF hastalığı	1%
İlerleyici Akciğer Hastalığı	4.5%
Ter testi bulgularında değişiklik	5%
Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vazdeferens yokluğu)	10%
Bilinen bir anomali yok	10-49%
Bilinen bir anomali yok (asemptomatik taşıyıcılar)	50-100%

2014 yılına kadar KFTR geninde insersiyon, delesyon ile birlikte missen, nonsens ve çerçeve kayması mutasyonlarını da içeren 2000'den fazla mutasyon saptanmıştır (28,29) (Şekil 3). Çok sayıda mutasyonun rastlanma sıklığı oldukça az olup istisnayı bozan tek mutasyon tipi 3 baz çiftinin delesyonunu barındıran 508. Fenilalaninde oluşan mutasyondur (f508del). Kistik fibrozis hastalarının neredeyse %70'i her iki kromozomunda bu mutasyonu taşırken, %90'i delesyonun sadece tek kopyasını taşımaktadır (18,29). Diğer mutasyonların dünyada frekansı %1-5 arasında değişiyorken, 20'den daha az mutasyonun frekansı çok ender görülüp % 0.1 düzeyindedir (19).

Bir KFTR genotipi ile klinik olarak fenotipi arasındaki ilişki hem karmaşıktır hem de tek bir kişi için öngörülmesi mümkün değildir. Modifiye eden gen polimorfizmleri, klinik olarak farklı tablolardan ve akciğer hasarının farklı derecelerinden sorumludur. Nadir bazı mutasyonlara sahip hastalar tipik klinik tablo göstermesine karşın ter testleri normal olabilmektedir. Her iki KFTR geninde de mutasyonu olan bazı nadir görülen hastalıklar ergenlik, hatta yetişkin yaşlara kadar KF bulguları göstermez, hastalık ileri yaşlarda daha farklı klinik tablolar ile kendini

gösterir. Çok ender bazı hastalar iki KFTR mutasyonuna sahip olmasına rağmen herhangi bir klinik problem göstermeyebilir (14). Bir hastanın üzerinde uygulanacak analizin tipi ve kapsamı test edilen hastanın aile öyküsü belirler. Mesela, bir ailede kistik fibrozisi doğrulamak için onun iki mutant allelini tanımlamak gerekirken ailesel kistik fibrozis öyküsü vermeyen birine kapsamı daha dar testler uygulanmaktadır. KF'teki genotip-fenotip ilişkisi her ne kadar iyi tanımlanmamış olsa da bazı klinik durumlarla daha sık beraber bulunan mutasyonlar vardır. Örnek olarak; uzun yaşam süresi ılımlı akciğer hastalığı ile ilişkilirken, pankreatik yeterlilik ve normal ter klor düzeyi, çoğunlukla KF sebeplerinden biri olan uçbirleştirme (splicing) mutasyona -[3849+10kb (C>T)]- sahip hastalarda daha çok bildirilmiştir (33,34). Diğer bir örnek mekonyum ileusu ile de G542X ve ΔF508 mutasyonları sıklıkla (30).

Tablo 3: Sık Görülen KFTR Mutasyonları Ve Yüzdeleri (29)

Mutasyon	Oran(%)
ΔF508	66.0%
G542X	2.4%
W1282X	1.2%
N1303K	1.3%
ΔI507	0.2%
R533X	0.7%
R117H	0.3%
1717-1G->T	0.6%
621+1G->T	0.7%
R1162X	0.3%
R344W	0.1%

2.3.2. KFTR Mutasyonları

Sınıf 1 mutasyonları: Bu grupta bulunan mutasyonlar KFTR biyosentezini bozarak translasyonun erken sonlanmasına yol açmaktadırlar. Bu nedenle KFTR

proteini ya hiç sentezlenmez yada çok az sentezlenir (19). Bu mutasyonun tüm mutasyonlar içindeki sıklığı % 8 civarındadır (28). Bu grubun yaygın örneklerinden G542X sıklıkla akdeniz toplumlarında W182X mutasyonu ise Alman ve Polonya Yahudilerinde görülmektedir (37).

Sınıf 2 mutasyonları: Bu grupta bulunan mutasyonlar, KFTR proteinin yanlış işlenmesine yol açan proteinlerdir (19). Bu grubun en önemli örneği KF hastalıklarında en sık görülen mutasyonlardan olan F508del KFTR mutasyonudur. Bu mutasyon sonucunda oluşan yanlış protein proteozomlarda yıkılır. F508del mutantı proteinlerinin az bir kısmı plazma membranına ulaşabilir fakat bunlar da yetersiz kalmaktadır (35,36).

Sınıf 3 mutasyonları: Bu grup mutasyonlar sonucu oluşan KFTR proteinler, porun iletkenliğinin ve geçirgenliğinin bozulması ile ilgilidir (19). Bu mutasyona örnek olarak en sık 3. Sıklıkta görülmekte olan G551D mutasyonudur (18).

Sınıf 4 mutasyonlar: Bu grupta oluşan mutasyonlar KFTR porundan iyon akışına engel olarak anyon akışını oldukça yavaşlatır (38). R117H, R334W ve R347P mutasyonları bu grupta yer alır (19).

Sınıf 5 mutasyonları: Bu grup KFTR mutasyonları yetersiz protein sentezine yol açarlar (39) (Şekil 3). Protein yapısı normal olmasına rağmen por sayısı azdır (19).

Sınıf 6 mutasyonları: KFTR geninin düzenleyici özelliklerini etkileyerek nükleotit değişikliklerini kapsar (40,41). Q142X mutasyonu bu grup içinde yer almaktadır (19).

Sınıf 1 ve 3 mutasyonlar en sık görülen mutasyonlar olup sıklıkla pankreatik yetmezlikle ilişkili iken daha nadir görülmekte olan sınıf 4 ve 5 mutasyonlarda pankreatik yetmezlik görülmez (14, 42, 43).

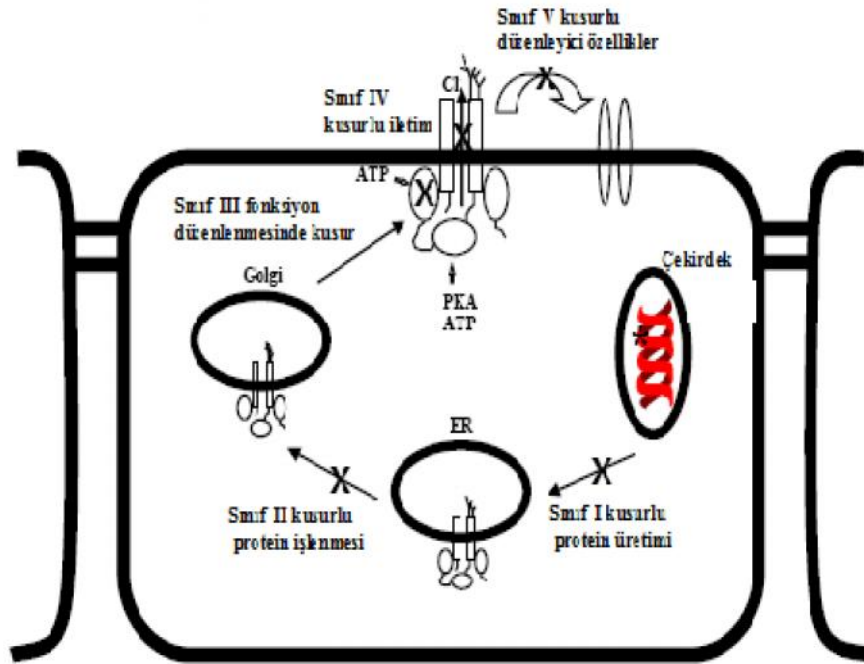
2.4. Kistik Fibrozis Fenotiplerinin Sınıflandırılması

2.4.1. Tipik Kistik Fibrozis

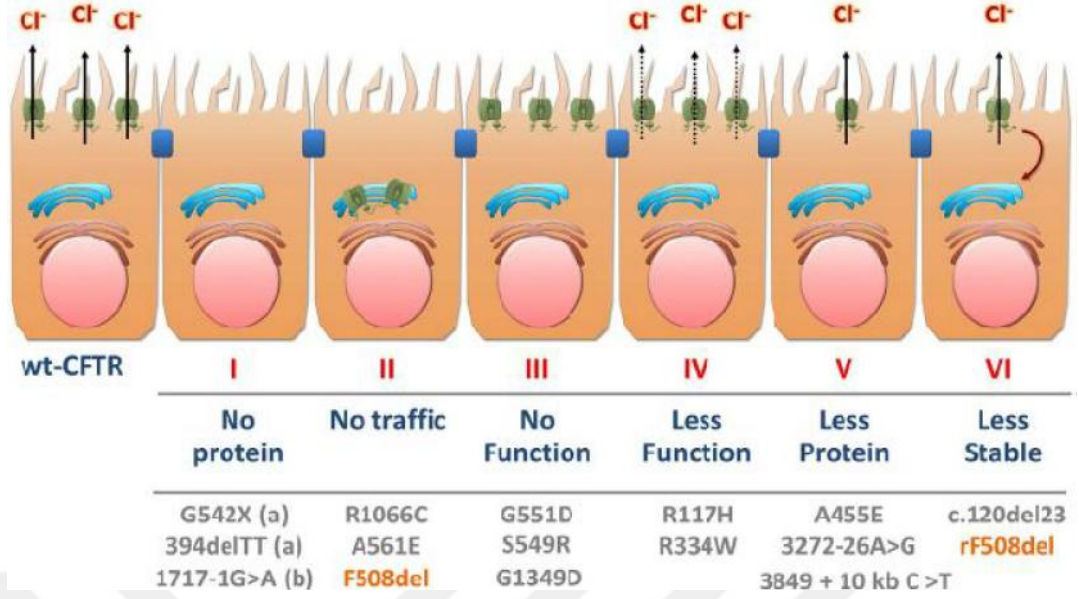
Pankreatik yetmezlik ile beraber sino-pulmoner bozukluklar, terde yükselmiş klor konsantrasyonu, gastrointesitinal ve nutrisyonel yetersizlikler ile erkek infertilitesi görülen bulgulardır (44).

2.4.2. Atipik Kistik Fibrozis

Kistik fibrozisin bu formunda terde klor düzeyi normal veya hafif yükselmiştir. Pankreas fonksiyonları yeterli olup malabsorbsiyon görülmez. Akciğer tutulumu geç başlangıçlıdır. Saptanan bulgular arasında bronşektazi, kronik sinüzit, alerjik bronkopulmoner aspergilozis (ABPA), fokal biliyer siroz, kolestazis, infertilite ve pankreatit yer alır. Atipik KF tanısı konulabilmesi için ter testinin normal veya sınırda yüksek saptanması, ayrıca bir organ tutulması veya mutasyon saptanması ile beraber nazal potansiyel fark ölçümünün beraber değerlendirilmesi gerekmektedir (45).



Şekil 3: KFTR Proteinine Göre Mutasyonların Sınıflandırılması



Şekil 4: KFTR Mutasyonları (34).

2.5. Kistik Fibrozis Patojenezi

Kistik fibrozis, karakteristik olarak ekzokrin salgılarda meydana gelen vizkozite artışından kaynaklı epitelyal bir hastalıktır (46). Vizkozitesi artmış salgıların kanallarda birikmesi ile tıkanma ve yapısal bozukluklar ortaya çıkar. En sık akciğer ve pankreas olmak üzere ekzokrin salgı bezlerine sahip tüm organlar etkilenir (47,48).

2.5.1. Solunum Sistemi Patojenezi

Kistik fibroziste mortalitenin %90'dan fazlasının nedeni solunum yetmezliğidir. Bu nedenle KF hastalarının klinik ağırlığını, yaşam kalitesini ve süresini belirleyen ana etmen akciğer tutulumudur. Mukus klirens sistemlerinin sağladığı mekanik savunma havayolunun ana savunma sistemini oluşturmaktadır (25,49).

Düşük hacim hipotezine göre; KFTR fonksiyonundaki bozukluk sodyum (Na) Emilimini artırırken klor Emilimini bozar. Bu bozukluktan kaynaklı oluşan havayolu dehidratasyonu siliyer fonksiyonları bozarak mukus stazına neden olur. Sonuç olarak kronik bakteriyel akciğer enfeksiyonları gelişir (10,25). Kistik Fibroziste normalde KFTR tarafından baskılanan ENaC baskılanmayınca sodyum transportu artarak fazla su Emilimine sebep olur (49). Yüksek molekül ağırlıklı musinler ile havayolunu

kaplayan sıvı sisteminin üst tabakası oluşturulur (25). Epidermal büyüme faktörü (EGF) mukus sekresyonunu artırır (50). Viskoelastik özellik gösteren üst tabakanın altında polianyonik jel özelliği olan perisiliyer sıvı katmanı bulunur. İki tabaka arasındaki ilişki ve mukosiliyer aktivite hidrasyonu düzenler. KF'deki mukusun dehidrate olması ile mukus tabakasının viskozitesi artar, alttaki perisiliyer tabaka çöker, mukus tabakası ile epitel hücrenin yüzeyi doğrudan temas etmeye başlar. Mukus plaklarının hareketsiz olması ve musin salgısının artışı, plağı daha da kalınlaştırır ve havayolu darlığını ağırlaştırır. Bu koyu ve yapışkan karakterdeki mukus kalıcı biyofilm oluşturur ve konsantre musin, ikincil savunma mekanizması etkinliğini düşürür (14). Tuz Fazlalığı Hipotezi Kistik Fibrozis hastalarında görülen akciğer Enfeksiyonları için öne sürülen başka bir hipotezdir. Bu hipoteze göre KFTR'daki bozukluk sonucu sodyum ve klorun solunum yollarında artışı koruyucu proteinlerin fonksiyonlarını bozarak kronik akciğer hastalıklarına yol açar (51).

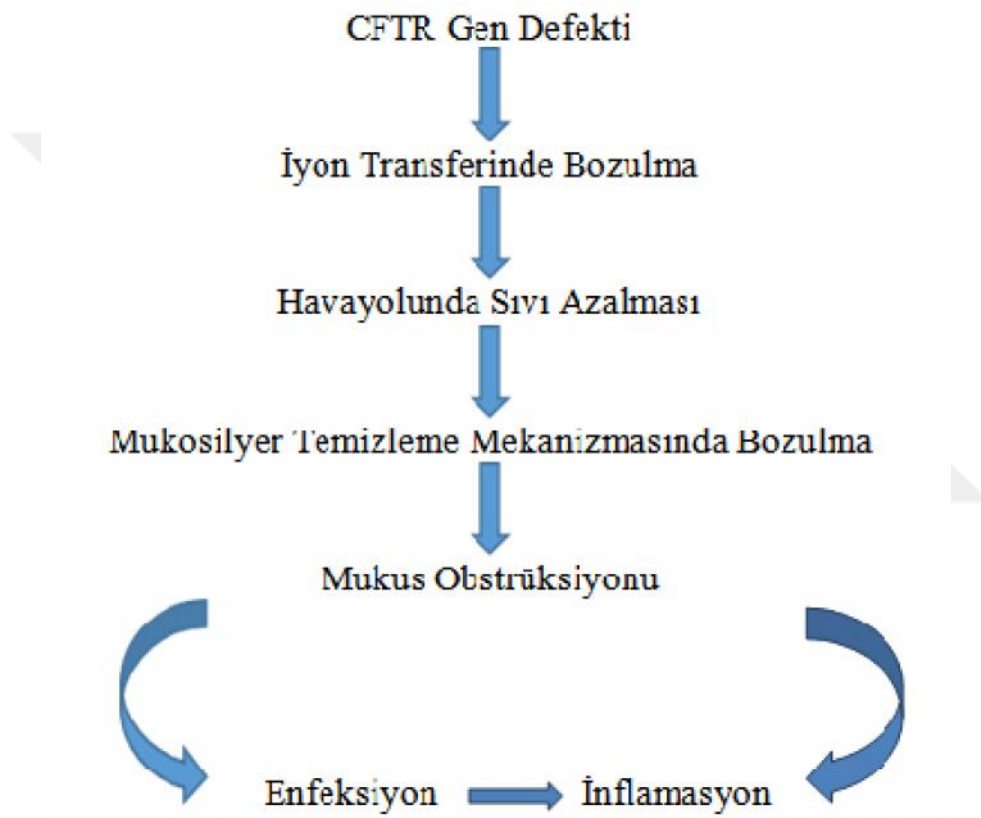
Sebat eden inflamatuvar süreç nedeniyle enfeksiyon olmasa dahi bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında inflamatuvar özelliği olan interlökin 8 (İL-8) artarken, antiinflamatuvar karakterde olan İL-10 azalmaktadır (52). Enfeksiyondan kaynaklı olmayan bu durum KF akciğer hastalığının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (53,54). Kistik Fibrozisteki nötrofil artışı ve birikiminden il-17 sorumluyken, kilo kaybı ve kaşeksiden TNF-alfa artışı sorumludur (53).

2.5.2. Pankreas Hastalığının Patogenezi

KFTR geni ile Pankreas yetmezliği arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Sınıf 1 ve sınıf 2 mutasyonlarda daha sık görülmekle beraber sınıf 1,2,3 mutasyonlarda da yaşamın ilk yıllarında panreas yetmezliği sık görülür (55,56,57). Duktusların koyu ve yapışkan sekresyonlar nedeniyle tıkanması panreas enzim yetersizliğine yol açar. Bu sekresyonlar önce duktusta tıkanıklık sonrasında da genişlemeye yol açarak ekzokrin pankreas doku hasarına ve fibroze neden olur (58). Kronik pankreatit ve adacık hücrelerinin azalması insülin salgınlığında azalma ve insülin direnci oluşturarak diyabete neden olur (57).

2.5.3. Karaciğer Hastalığının Patogenezi

Karaciğerde biliyer tıkanıklık ve periportal fibrozis nedeniyle oluşan fokal biliyer siroz KF hastalarının üçte birinde gelişir. KFTR'deki bozukluk safra akışkanlığını ve alkalinizasyonunu bozarak biliyer kanalda tıkanıklık oluşturur ve karaciğeri etkiler (59).



Şekil 5: KF Solunum Yolu Patofizyolojisi

2.5.4. Renal Hastalık Patogenezi

Kistik Fibrozislerde NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonu bozulur. Bartter sendromu benzeri hipokloremik hipokalemik metabolik alkaloz tablosu (Psödobartter Sendromu) gelişme eğilimi mevcuttur. Bu tablo hücre dışı sıvı değişimine mi bağlı yoksa böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluğa mı bağlı olduğu net değildir (60).

2.5.5. Barsak Tutulumunun Patogenezi

Kistik Fibroziste barsaklar, hem KFTR defektinden kaynaklı iyon transport bozukluğu hem de safra yolu tıkanıklığından etkilenir. Malabsorbsiyon gelişir (61). Yenidoğanlarda görülen obstruktif barsak hastalığı ve mekonyum ileusu, KF'teki klor sekresyonunda meydana gelen bozulma sonucu gelişmektedir (62).

2.6. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

Kistik Fibrozisteki klinik bulgular birden fazla sistem tutulumu nedeniyle heterojendir (63,64). Kistik Fibroziste erken tanı ve tedavi hastanın morbiditesini iyi yönde etkilemekle birlikte hastanın psikolojik adaptasyonu açısından da önem taşımaktadır. Bu amaca yönelik olarak yenidoğan taramaları önemli olmasına rağmen %10 kadar hasta yakalanamamaktadır. Kistik Fibrozis hastalarında görülen Klinik bulgular, Hastanın sahip olduğu genetik mutasyona, hangi sistemin tutulduğuna ve hastanın yaşına göre farklılık göstermektedir (65).

KF'de görülen klinik bulgular (65)

"Sinopulmoner Bulgular; Mukoid *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* gibi tipik KF patojenleri ile enfeksiyon ya da persistan kolonizasyon, kronik öksürük ve balgam çıkarma, Nazal polip, Pansinüzit, Bronşektazi, Radyolojik olarak persistan infiltrasyon ve Parmaklarda çomaklaşma şeklinde sıralanır.

Gastrointestinal Sistem Bulguları; Distal intestinal obtrüksiyon sendromu (DİOS), Mekonyum ileusu, Rektal prolapsus, Biliyer siroz, Tekrarlayan pankreatit atakları, Malnütrisyon, Büyüme geriliği ve Hipoproteinemi olarak sıralanır.

Diğer; Hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz ve Konjenital bilateral vaz deferans yokluğu şeklindedir."

Tablo 4: KF’li Hastalarda Akut Pulmoner Alevlenme Bulguları

• Balgam miktarında artış, renginde değişiklik
• Dispne artışı
• Öksürükte artış
• Yeni olmuş veya artmış hemoptizi
• Yüksek ateş
• İştahsızlık ve ya kilo kaybı
• Halsizlik, düşkünlük
• Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
• Pulmoner fonksiyonlarda en az %10’luk azalma
• Akciğer infeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular.

2.6.1. Yaşa Göre Klinik Bulgular

2.6.1.1. Doğum Öncesi Dönem

Prenatal dönemde mekonyum ileusundan kaynaklı mekonyum peritoniti ve karaciğer kalsifikasyonu saptanabilir (66).

2.6.1.2. Yenidoğan Dönemi

Yenidoğan döneminde Kistik fibrozis hastalarında en erken bulgu olguların yaklaşık %10-18’inde görülen mekonyum ileusudur. Bu sebeple mekonyum ileusu saptanan yenidoğanlar mutlaka KF açısından değerlendirilmelidir (63,64). KF hastalarında görülen batın distansiyonu, yağlı kötü kokulu gayta yapma, malabsorbsiyon ve kilo alamama gibi bulgular, olguların %85-90’ında görülen pankreatik yetmezlik kaynaklıdır (67,68). Visköz safranin intrahepatik safra kanallarını tıkaması nedeniyle sarılık gelişebilir, nadir görülür. Neonatal kolestazis saptanan hastalar KF açısından da değerlendirilmelidir (69,70).

2.6.1.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi

Kistik Fibrozis hastalarında kronik sinüzit ve nazal polip en sık görülen iki üst solunum yolu (ÜSY) hastalığıdır (72,73). Bunlar KF hastalarının neredeyse yarısında saptandığından nazal polipi olan hastalar KF açısından değerlendirilmelidir. Bu polipler KF dışı hastalarda saptanan poliplerden farklı değillerdir. Siliyer fonksiyonları bozulmamıştır ve maligniteye yatkınlık oluşturmazlar (71,72,73,74,75,76). Yine nadir olmakla beraber mukosel varlığı KF’i de akla getirmelidir. KF’te daha sıklıkla pansinüzit görülür (72,73,74,75).

Kistik Fibrozis hastalarında yaşam kalitesini ve mortaliteyi en sık etkileyen akciğer tutulumudur (76). En sık öksürük görülür. Balgamli öksürük daha sık sabah aktivite sonrası görülür. Öksürük başlarda kuru iken zamanla balgamli karakter kazanır. Erken yaşta en sık başvuru nedenleri pnömoni, öksürük ve düzelmeyen vizing ataklarıdır. Akciğer infeksiyonları tekrarladıkça solunum yetmezliği, ateletazi ve bronşektazi gelişir. İleri safhalarda siyanoz ve çomak parmak saptanabilir. Kistik Fibrozis hastalarının bir özelliği de bazı özel patojenlerin kolonizasyon oluşturmalarıdır. Bu patojenler bazen akut alevlenmeye neden olur. Aşağıdaki bulgulardan 2 tanesinin olması tanı koydurucudur (Tablo 5) (76,77,78).

Tablo 5: Kistik Fibrozis Tanı Kriterleri

Bir veya birden fazla karakteristik fenotipik özellik bulundurması
veya
Kistik Fibrozis kardeş öyküsü olması
veya
yenidoğan tarama programı pozitif saptanması
+
2 farklı günde terde yüksek klor konsantrasyonu saptanması
veya
İki kistik fibrozis mustasyonun saptanması
veya
anormal nazal potansiyel farkı

Süt çocukluğu döneminde olguların %85 kadarında pankreatik yetmezlik gelişir. Bundan dolayı yağda eriyen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı ciltte

döküntüler, rikets, kanama diyatezi ve anemi, protein emilimdeki bozukluğa bağlı hipoproteinemi ve ödem görülebilir. Sıcak havalarda su ve elektrolit kaybı önemli sorunlar oluşturabilir. Tuz alımı yetersiz olursa fazla tuz kaybından dolayı dehidratasyon, hipokloromik, hiponatremik metabolik alkaloz (psödö-bartter sendromu) ortaya çıkabilir.

2.6.1.4. Adölesan ve Erişkinlik Dönemi

Kistik Fibrozis hastalarında erken tanı konup tedavi başlanması ile beraber artık daha fazla hasta, adölesan ve yetişkin yaşlara ulaşmaktadır. Ayrıca KF hastalığının hafif formuna sahip hastalar da bu dönemde tanı alabilmektedir. Bu dönemde sık olarak tekrarlayan sinüzit, pansinüzit ve nazal poliplere rastlanır. Yine tekrarlayan akciğer infeksiyonu, alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) ve bronşektazi bu dönem hastalarda gelişebilmektedir. ABPA varlığında KF araştırılması ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (79). 15 yaş üzeri hastaların yaklaşık %5'inde intrahepatik kanalların obstrüksiyonuna bağlı fokal biliyer (FBS) siroz görülür. FBS portal hipertansiyon ve özefagus kanamalarına yol açabilir (80). KF hastalarının %12-27'sinde safra taşı saptanabilir. İleri yaş KF hastalarının %40'ında glukoz intoleransı saptanır. Diyabet gelişme sıklığı artar. Vit D eksikliği ve sık steroid kullanımına bağlı osteoporoz görülebilir (69,81,82,83). Adölesan ve erişkin erkek hastaların %90'ı infertildir. Bunun sebebi konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve azospermidir. Kadınlarda ise koyu yapışkan mukus nedeniyle servisit ve %40'ında infertilite görülür (69,84,85,86,87).

2.7. Tanı

Bebeklik ve çocukluk döneminde Kistik Fibrozis hastalarının çoğuna tanı konabilirken bazıları erişkin yaşa kadar saptanamayabilir (46). Kistik Fibrozis tanısı, ter testi pozitifliği, tipik klinik bulgular, genetik mutasyon sonucu, aile öyküsü ve laboratuvar testleri birlikte değerlendirilerek konur. Kistik Fibrozis aile öyküsü veren hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Tek başına laboratuvar testleri KF tanısını dışlayamaz (30).

2.7.1. Yenidoğan Taraması

Avrupa’da ilk yenidoğan uygulamaları 1970’lerin başında mekonyum içeriğindeki albuminin incelemesiyle başlamıştır. İlk kez 1979’da KF’li yenidoğanın kanında immün reaktif tripsinojen (İRT) seviyesinde yükselme ve bunun kuru kanda ölçümü tarif edilmiştir. Devamındaki on yıl boyunca topuk kanından İRT seviyelerinin tespiti çeşitli ülkelerde uygulamaya kondu. 1989’da KFTR geninin klonlanması ile daha fazla aşama kaydedildi ve bunun ardından yaygın popülasyon spesifik KFTR geni mutasyonları DNA testinin tarama protokolleri arasına dahil edilmesine olanak sağladı. Çalışmalar göstermiştir ki KF’in neonatal tarama yoluyla erken teşhisi agresif nütrisyonel tedavi ile birlikte uzun vadeli nütrisyonel durumu önemli derecede iyileştirebilir. KF taramasının en yaygın iki protokolü;

A: Önce bir örnekte sonra bir diğer örnekte İRT’nin ölçümü

B: Aynı örnek üzerinde DNA mutasyon analizini takip eden İRT testidir (88,89,90).

KF yenidoğan tarama programı ekonomik olarak uygun ve geniş gruplara uygulanabilmektedir. Normalde pankreastan ince barsağa salgılanması gereken İRT KF’te pankreatik kanal tıkanıklığı nedeniyle ince barsağa dökülemez ve kana salgılanır. Bundan dolayı KF’li yenidoğanlarda kanda İRT yüksek saptanır. İlk 2 ay İRT düzeyi azalır, 6 haftadan sonra testin güvenilirliği biter. İlk İRT yüksekliğini takiben ikinci kez test tekrarlanır. Eğer yine yüksek saptanırsa ter testi yapılır. Çeşitli ülkelerde ilk İRT yüksekliğini takiben İkinci kez İRT bakmak yerine mutasyon analizi yapılır (69,90,91). Ülkemizde de 1 Ocak 2015 tarihinden beri topuk kanından İRT seviyesi ölçülmesi esasına dayalı kistik fibrozis taraması yenidoğan tarama programı kapsamına alındı. İki kez üst üste topuk kanından İRT yüksek saptanan hastalar Kistik fibrozis merkezlerine yönlendirilmektedir. Bu merkezlerde ter testi ve mutasyon analizi yapılarak KF tanısı konmaktadır.

2.7.2. Ter Testi

Ter testi kistik fibrozis tanısı için altın standarttır. İlk kez 1959 yılında tanımlanmıştır. Terde klor konsantrasyonunun ölçülmesi esasına dayanır. Bu hastalarda klor transportu bozulmuştur bundan dolayı terde yüksek sodyum ve klor değerleri saptanır. Ter testi, Tipik kistik fibrozis bulguları gösteren hastaların çoğunluğunda pozitif saptanır. Bazı atipik kistik fibrozis hastalarında tanı için düşük

değer saptanabilir, bu hastalara da genetik mutasyonla tanı konur. İki tür ter testi uygulaması mevcut;

- Gibson Cooke yöntemi
- Macroduct yöntemi.

Her iki yöntemde iki haftasını doldurmuş ve üç kilogramın üzerinde ağırlığı olan hastalara uygulanmalıdır. Doğumun ilk 24-48 saatinde yenidoğanların elektrolit değerleri yüksek olması nedeniyle bu dönemde yüksek saptanmış ter testleri iki hafta sonra tekrarlanmalıdır. Steroid kullanan, ödemi olan ve sistemik bir hastalığı olan hastaların ter testi ertelenmelidir. Gibson Cooke yöntemi ile bakılan ter testleri <29 mmol/L ise normal kabul edilir. 6 aylıktan büyüklerde ise 40 mmol/L' nin altı değerler normal kabul edilir. >60 mmol/L değerler ise KF için tanı koydurucudur. 40-60 mmol/L arası değerler ise tekrarlanmalıdır. KF tanısı sadece ter testi ile konulmamalı, mutasyon analizi ile de desteklenmelidir. Herhangi bir mutasyon saptanmayan hastalar tekrardan gözden geçirilmelidir. Fakat herhangi bir mutasyon saptanmaması KF hastalığını dışlamaz (91). Macroduct yönteminde ise kondüktivite ölçülür. Bu testte klor ile birlikte sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktat da ölçülür. Bu nedenle >90 mmol/L değerler pozitif kabul edilir. 60-90 mmol/L değerler şüpheli <60 mmol/l değerler ise normal kabul edilir. Macroduct yöntemi ile pozitif ya da şüpheli saptanan olguların Gibson Cooke yöntemi ile direk klor ölçümü hesaplanarak desteklenmesi önerilir (91). Ter testi için ortalama bir algoritma üretilmiştir (Şekil 6) (91). Ter testi yapılırken ter testinin yanlış pozitif ve yanlış negatif saptandığı hastalıklar akılda tutulmalıdır. Bu hastalıklar Tablo 6'da gösterilmiştir.

2.7.3. Mutasyon Analizi

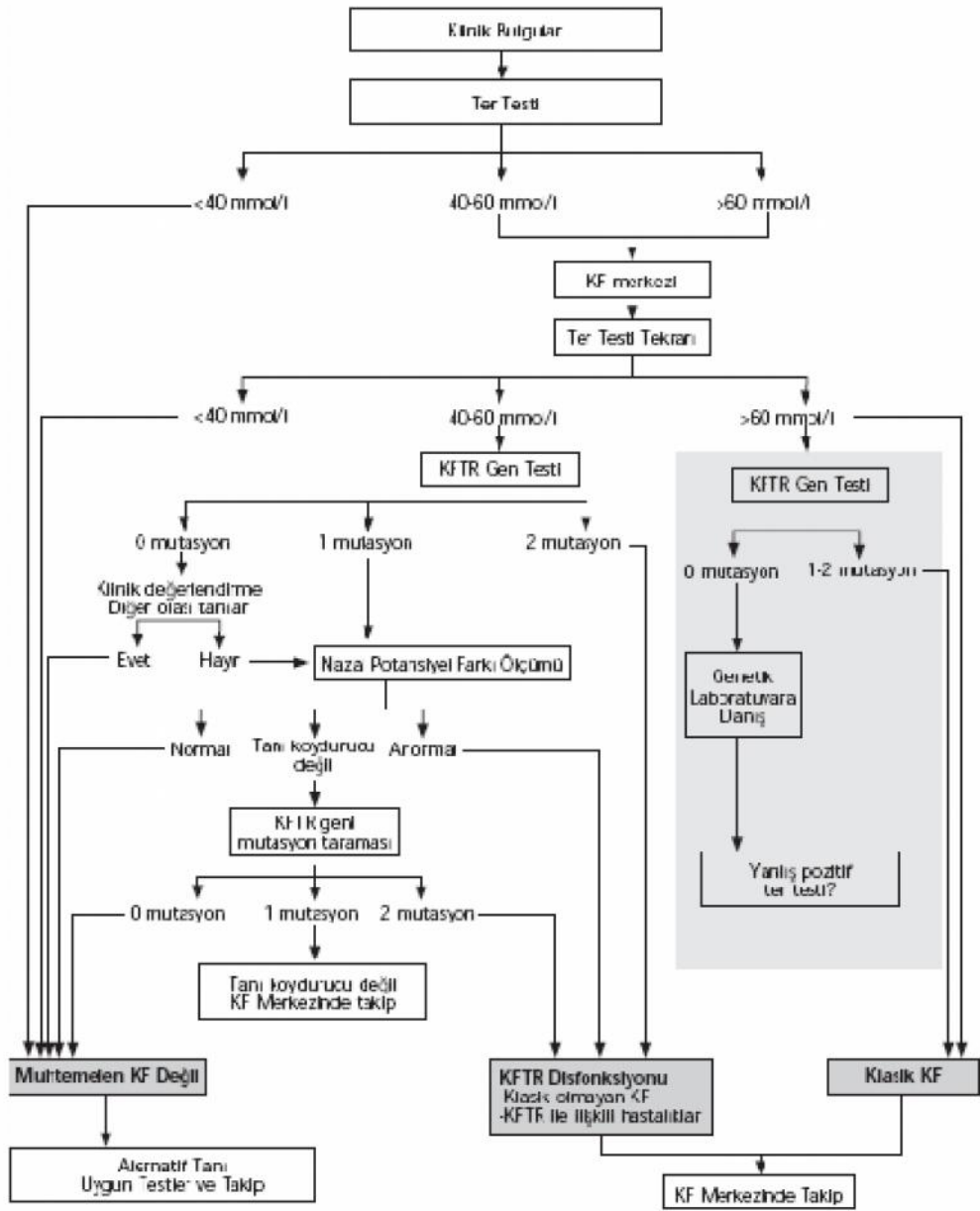
Farklı ırklarda KFTR mutasyonlarına rastlanma sıklığı ve dağılımı değişmektedir. KFTR geninde şimdiye dek 2000'den fazla sekans değişikliği bildirilmiştir (92). Bu nedenle her toplum kendine göre en sık görülen mutasyon analiz paneli oluşturmalıdır. Kliniği uyumlu bir hastada mutasyon saptanmaması KF hastalığını dışlamaz. Özellikle ülkemizde genetik çalışmaların kısıtlı oluşu nedeniyle ülkemizde görülen tüm mutasyonların henüz saptanamadığı düşünülmektedir. Bazı mutasyonların görülme sıklığı %1'in altında iken F508del gibi bazı mutasyonlar ise daha sık görülür (Tablo 3) (91,93).

2.7.4. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü

Bu test daha çok tipik KF bulguları olmayan, ter testi normal ve şüpheli saptanan hastalarda uygulanmaktadır. Nazal potansiyel farkı (NPF), burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkının ölçüldüğü elektrofizyolojik bir testtir (94,95,96).

Tablo 6: Ter Testini Yanlı Pozitif Veya Yanlış Negatif Yapan Hastalıklar

<u>Yanlış Pozitif Yapan Durumlar</u>
Atopik dermatit Malnütrisyon Adrenal yetmezlik Konjenital adrenal hiperplazi Panhipopituitarizm Hipotiroidi, hipoparatiroidi Kleinfelter sendromu Otonomik disfonksiyon Tip 1 glikojen depo hastalığı Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği Ektodermal Displazi Mukopolikaridoz Fukosidoz Nefrojenik diabetes insipidus
<u>Yanlış ter testi uygulaması</u>
Dehidratasyon Malnütrisyon Hipoproteinemi Hipokloremi Toplanan terin yetersiz olması Bazı KF mutasyonlarını taşıyan hastalar



Şekil 6: Kistik Fibrozisin Tanı Algoritması (91)

2.8. Tedavi

2.8.1. Akciğer Tedavisi

Kistik Fibrozis, çoklu organ tutulumu gösteren bir hastalıktır, fakat akciğer KF’te mortalitenin %85 nedenini oluşturur (97). Mortalite sebebi çoğunlukla solunum yetmezliğidir. Yeni tedaviler ile beraber sağ kalım yaşı 36 yaşına kadar uzatılmış ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmıştır (98).

2.8.1.1. Antibiyotik Tedavisi

Kistik Fibrozis akciğer tedavisinin ana ilacı antibiyotiklerdir(76). Antibiyotikler ile havayollarını enfeksiyondan korumak, akut alevlenmeyi tedavi etmek, ve kronik enfeksiyon oluşumunun önlenmesi amaçlanır(99). Kistik Fibroziste kronik enfeksiyon ve akut alevlenmede seçilecek antibiyotik, genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın antibiyogram duyarlılığına göre seçilir (100,101). Eğer psödömonas üremesi varsa, bakteriyi öldürmekte sinerjistik etki oluşturmak ve direnç gelişimini önlemek amacıyla ikili anti-psödömonal antibiyotik seçilir(102,103). Antibiyotik kombinasyonu seçilirken antibiyogram duyarlılıkları dikkate alınır. Direnç gelişimi durumunda ampirik seçim yapılmalıdır(103). Tüm antibiyotiklere dirençli psödömonas enfeksiyon kaynaklı akciğer alevlenmelerinde dahi antibiyotik kullanımı sonrası klinikte iyileşme görülmüştür. Bu da bize antibiyotiklerin başka türlü faydaları olduğunu da düşündürmektedir (104).

İnhaler Antibiyotik Tedavisi

Kistik Fibrozisli hastalarda alt havayollarında kronik bakteriyel enfeksiyona çok erken yaşlarda rastlanmaktadır. Bu nedenle yoğun bir antibiyotik tedavisinin hastaların akciğer hasarını azalttığı ve yaşam süresini arttırdığı saptanmıştır. Antibiyotiklerin akciğere direk verilmesi balgam kalınlığını azaltır, enflamasyon ve enfeksiyonun düzelmesini sağlar (105).

Kr. psödömonas enfeksiyonu olan hastalarda aralıklı inhaler tobramisin kullanımının, hastaların atak sıklığını azaltarak akciğer fonksiyonlarını düzelttiği ve yaşam süresini artırdığı saptanmıştır (106,107,108). Aynı zamanda inhaler tobramisin yeni psödömonas enfeksiyonu esnasında psödömonas ekartasyonu tedavisinde de faydalı bulunmuştur (109,110). Psödöomas inhaler tedavisinde kullanılan bir diğer antibiyotik de kolimisindir (111,112).

Tablo 7: KF akciğer alevlenmesinde sık görülen mikroorganizmalar ve tedavisinde kullanılan antibiyotik dozları (65)

Bakteri	Antibiyotik	Çocuk dozu (Günlük)	Erişkin dozu (Günlük)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sefazolin	120 mg/kg, 3 dozda IV	3 gr, 3 dozda IV
	Flukloksasilin*	100-200 mg/kg 3-4 dozda PO, IV	8-12 gr, 3-4 dozda PO, IV
	Nafsilin*	100-200 mg/kg 4 dozda, IV	8 gr, 4 dozda IV
	Fusidik asit	25-50 mg/kg 2-3 dozda PO	1.5-3gr / 3-4 dozda PO
	Klindamisin	20-40 mg/kg, 2-4 dozda PO, IV	1.2-2.4gr, 2-4 dozda PO, IV
MRSA	Vankomisin	40mg/kg 2-4 dozda IV	2 gr, 2-3 dozda IV
	Linezolid	10 mg/kg (5 yaş altında), 20 mg/kg 5 yaş üzerinde 2 dozda PO, IV	1200 mg, 2 dozda PO, IV
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksisilin	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Amoksisilin-klavulanik asit	50-100 mg/kg, 3 dozda PO	1500 mg, 3 dozda PO
	Sefuroksim aksetil	20-30 mg/kg, 2 dozda PO	1000 mg, 2 dozda PO
	Azitromisin	10 mg/kg, tek doz PO	500 mg, 1 dozda PO
	Klaritromisin	15 mg/kg, 2 doz PO, IV	1000 mg, 2 dozda PO
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda IV	6-9 gr, 4-6 dozda IV
	Piperasilin	400 mg/kg 4 dozda IV	12 gr, 4-6 dozda IV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda IV	2-4 gr, 4 dozda IV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda IV	3-6 gr, 3 dozda IV
	Aztreonam	150 mg/kg 3 dozda IV	6 gr, 3 dozda IV
	Tobramisin	10 mg/kg 1-3 dozda IV	9-12 mg/kg, 3 dozda IV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda IV	15 mg/kg, 3 dozda IV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 12 saatte bir PO, IV	800 mg, 2 dozda IV
			1000-1500 mg, 2 dozda PO
<i>Burkholderia cepacia</i>	Sefepim	100-150 mg/kg, 2-3 dozda IV	4-6 gr, 2-3 dozda IV
	Meropenem	120 mg/kg, 3 dozda IV	3-6 gr, 3 dozda IV
	Minosiklin**	4 mg/kg; 2 dozda PO, IV	200 mg, 2 dozda PO, IV
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda IV	15-22.5 mg/kg, 3 dozda IV
	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda IV	6 gr, 3 dozda IV
	Kloramfenikol	60-80 mg/kg 4 dozda IV	60-80 mg/kg, 4 dozda IV
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TM/ SMX	10-20 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, IV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda po, IV
	TM/ SMX	10-20 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, IV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda po, IV
	Aztreonam	150-250 mg/kg 3 dozda IV	6 gr, 3 dozda IV
	Tikarsilin/klavulanat	200-300 mg/kg, 4-6 dozda IV	12 gr, 4 dozda IV
<i>Achromobacter xylooxidans</i>	Kloramfenikol	60-80 mg/kg 4 dozda IV	60-80 mg/kg 4 dozda IV
	Minosiklin*	4 mg/kg; 2 dozda PO, IV	200 mg, 2 dozda PO, IV
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 2 dozda PO, IV	800 mg, 2 dozda IV
			1000-1500 mg, 2 dozda PO
	TM SMX	8-10 mg/kg trimetopim komponenti 2 dozda PO, IV	8-10 mg/kg, trimetopim komponenti, 2 dozda PO, IV
	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda IV	2-4 gr, 4 dozda IV
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda IV	3-6 gr, 3 dozda IV

*Ülkemizde bulunmamaktadır **B yağı altındaki çocuklarda kullanılmaz

Tablo 8: İnhaler tedavide kullanılan antibiyotikler ve dozları (65)

Antibiyotik	Doz
Tobramisin	Koruyucusuz (TOBI)® 2X 300 mg İV formu 2X80-160mg Kronik kolonizasyon tedavisinde 1 ay verip, 1 ay ara verilerek yapılan 6 aylık tedavi 1 kurdür
Gentamisin	İV formu <5 yaş, 2X40 mg 5-10 yaş, 2X 80mg >10 yaş, 2X160 mg
Kolistin	2-3 X 1-3 milyon Ünite 2 yaş < çocuklar için; 2X 500.000-1 milyon Ünite 2 yaş > çocuklar, erişkinler 2X1-2 milyon Ünite

Bakteriyel Olmayan Enfeksiyonların Tedavisi

Kistik Fibrozisli hastalarda ilerleyici havayolu enfeksiyonları immün sistemi baskılayarak aspergillus, virüs ve mikobakterilerin yerleşmesi için ortam oluşturmaktadırlar (119,120). Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık %70'inde aspergillus üretilmektedir (121). Aspergillus fumigatus ve diğer türleri proksimal bronşları tıkanması, proksimal bronşektazi ve lobar atelettazi ile karakterize alerjik bronkopulmoner aspergillozis (APBA) tablosunu oluşturmaktadırlar (122,123). KF hastalığının kendisi de APBA'ya benzer tablo oluşturduğundan ve klinik bulgu olmayan olguların %30'unda da aspergillus saptandığından bu ajanın patojen olup olmadığı henüz netleştirilememiştir (121,124,125). APBA tanısı alan hastaların sistemik steroide yanıtı iyi olmaktadır (121).

KF hastalarında son dönemlerde atipik mikobakteriler ile kolonizasyon veya enfeksiyon bildirilmeye başlanmıştır. Bu hastaların tekrarlayan balgam kültürlerinde patojenin izolasyonu veya ARB pozitifliği saptanması antimikrobiyal tedavisi başlaması için endikasyon oluşturur (126,127).

Bir çok çalışmada KF hastalarında viral patojenlerin de enfeksiyon oluşturduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda viral enfeksiyonlardan korunmada aşılama ve tedavi için de profilaksi amaçlı antiviral tedavi kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir (128).

Tablo 9: Mantar enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve dozları (65)

Fungus	Antifungal	Çocuk dozu (günlük)	Erişkin dozu (günlük)
<i>Aspergillus</i>	Itrakonazol	5-10 mg/kg, 1-2 dozda PO	800 mg, 2 dozda po
	Vorikonazol	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv
	Amfoterisin B (Lipozomal)	1-5 mg/kg, tek doz,iv	1-5 mg/kg, tek doz,iv
	Kaspofungin	70 mg/m ² , tek doz iv, ilk gün 50 mg/m ² , tek doz iv, idame	70 mg, tek doz iv, ilk gün, 50mg idame
<i>Candida</i>	Flukonazol	6-12 mg/kg, 1 dozda iv	400 mg,1 dozda iv
	Amfoterisin B (Lipozomal)	1-5 mg/kg, tek doz,iv	1-5 mg/kg, tek doz,iv
	Vorikonazol	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv
	Kaspofungin	70 mg/m ² , tek doz iv, ilk gün 50 mg/m ² , tek doz iv, idame	70 mg, tek doz iv, ilk gün, 50mg idame
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Vorikonazol	12 mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv	12mg/kg ilk gün; 8 mg/kg idame 2 dozda iv

Tablo 10: Viral enfeksiyonlarında kullanılan ilaçlar ve dozları (65)

Virus	Antiviral	Çocuk dozu (günlük)	Erişkin dozu (günlük)
İnfluenza	Oseltamivir	≤15 kg; 60 mg, 2 dozda PO	150 mg, 2 dozda, PO
		16-23 kg; 90 mg; 2 dozda PO	
		24-40 kg; 120 mg; 2 dozda PO	
		≥40 kg; 150 mg, 2 dozda PO	
CMV	Zanamivir	>7 yaşı; 10 mg, 1-2 dozda inhalasyonla	10 mg, 1-2 dozda inhalasyonla
	Gansiklovir	10 mg/kg, 2 dozda iv	10 mg/kg, 2 dozda iv

Tedavi Süresi

Kistik Fibrozisli hasta tedavi süresi; solunum fonksiyon testlerini düzeltecek, üreyen mikroorganizmayı baskılayacak ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engeleyecek şekilde planlanmalıdır. Bu süre hafif alevlenmelerde en az 10 gün, daha ağır enfeksiyonlarda ise en az 14 gün olmalıdır. Solunum fonksiyon testleri (SFT) yeterince düzelmediyse ve yaşı büyük hasta ise antibiyotik süresi daha da uzatılabilir (113).

2.8.2. İnhalasyon Tedavisi

KF'li hastalarda bronşta obstrüksiyon, bronkokonstrüksiyon ve enfeksiyon mevcuttur. Kistik Fibrozis tedavisinde esas amaç bronkopulmoner hasara sebebiyet veren hipervizkoelastik karakterdeki mukusun klirensini oluşturmaktır. Beta-2 agonistler, bronkodilatör özelliklerine ek olarak mukosiliyer aktiviteyi de artırır. KF hastalarının yaklaşık %40-60'ında bronşiyal hiperaktivite gelişir (BHR). Bu BHR astımdakinden farklı karakter taşır (114). KF hastalarında bronş obstrüksiyonunun giderilmesinde 2 yöntem kullanılır;

- 1) beta-2 agonistlerin kullanımı,
- 2) fizyoterapi ile koyu sekresyonların uzaklaştırılması (115).

Bu amaçla inhaler beta-2 agonist ve fizyoterapi birlikte uygulanmalıdır. KF'li hastalarının yaklaşık %60'ı bronkodilatörlere yanıt verir %30 kadarında değişiklik saptanmazken %10 kadarında da paradoksal bronkospazm gelişir (116). 2-4 hafta arası kısa etkili inhaler beta-2 agonist kullanımının solunum fonksiyon testlerini düzelttiği saptanırken daha uzun kullanımlarda farklılık saptanmamıştır (117).

Antikolinerjiklerin KF hastalarında faydalı olabileceği belirtilmişse de ipratropium bromidin solunum fonksiyon testlerinde düzelme ya da klinik iyileşme yaptığına dair standardize bir çalışma bulunmamaktadır.

Aminofillerin bronşiyal drenajı artırdığına dair birkaç çalışma bulunmaktadır. Fakat yüksek doz kullanımı gerektiğinden toksikasyon riski bulunmaktadır (118).

2.8.3. Anti-inflamatuvar Tedavi

Kistik Fibrozis hastalarının solunum yollarında yoğun bir nötröfillik inflamasyon mevcuttur. Koyu havayolu sekresyonları ile birlikte enfeksiyon ve inflamasyonun ilerleyici akciğer hasarı oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu nedene KF hastalarında antiinflamatuvar tedavi de önemli yer tutmaktadır.

KF'li hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) FEV1 düşüşünde yavaşlama gösterdiği birkaç çalışmada gösterilmiştir (138). Cochrane derlemesinde ise NSAİD kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmadığı belirtilmiştir (129).

KF hastalarında inhaler kortikosteroid (İKS) kullanımı ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların hiçbirinde İKS'lerin akciğer hasarı veya pulmoner alevlenme üzerine yararlı etkisi kanıtlanamamıştır (130,131).

Yapılan çalışmalarda akut akciğer alevlenmesinde oral steroidlerin kullanımının yararlı olduğuna dair bir veri saptanamamıştır. Bu nedenle oral steroid kullanımı önerilmemektedir (132).

Bazı çalışmalarda lökötrien modifiye edici ajanların kullanımının FEV1'de %8'lik bir artış yaptığı bildirilmiştir (133). Başka bir çalışmada ise bu pozitif etki gösterilememiştir (134).

Sodyum kromoglikatın KF hastalarında kullanıldığı birkaç çalışmada bir yan etki ya da fayda gösterilememiştir (135,136,137).

2.8.4. Mukolitik Tedavi

Kistik fibrozis hastalarının balgamı DNA ve F-aktin'den zengin, müsin içeriğinden fakir olduğundan yapısı diğer kronik akciğer hastalarının balgamından farklıdır. Bu nedenle müsin yapısına etkili ilaçlar KF hastalarında etkili

olmadığından kullanılmazlar (139). KF’te iki mukolitik ajanın etkinliği kanıtlanmıştır. Bunlar dornaz alfa ve hipertonic salindir (140,141,142).

Dornaz Alfa

Dornaz alfa (Rekombinant insan DNaz), human Dnaz 1 enziminin rekombinant formudur. Kistik fibrozis hastalarının mukusundaki serbest DNA’yı yıkar, havayollarındaki sekresyonların viskoelastisitesini azaltır, mukus klirensini artırır ve böylece solunum yolu enfeksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltır (141).

Dornaz alfa aerosol şeklinde jet nebulizatörle kullanılır. Günlük dozu 2.5 mg’dır (141). Dornaz alfa tercihen öğleden sonraları günde bir kez fizyoterapiden bir saat önce kullanılır (143). Yapılan bir araştırmada dornaz alfanın hergün ya da gün aşırı kullanımı arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (144).

Yapılan çalışmalarda dornaz alfanın 6 yaş üstü hastalıklarda kullanımının akciğer fonksiyonlarını belirgin düzelttiği ve alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (145). 5 yaş altında da dornaz alfanın 6 yaş üzeri hastalarda olduğu gibi etkili olduğunu ve yaş sınırının olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (146).

Hipertonik Salin

Hipertonik salin (HS) solunum yoluyüzey sıvısını artırarak mukosiliyer klirensi artırır. Balgam söktürücü amacıyla %3’lük, fizyoterapiye yardım amaçlı %7’lik formu kullanılır. %7’lik formun yan etkileri %3’luk forma göre daha azdır. Günde 2 kez 4-5 cc olarak kullanılır (145,147).

Yapılan çalışmalar HS kullanımın 3 ay’dan büyük çocuklarda güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Hem %3 hem de %7’lik HS formlarının kullanımın solunum fonksiyonlarını orta düzeyde iyileştirdiğini ve alevlenmeleri önlediği gösterilmiştir (147,148).

2.8.5. Fizyoterapi

Fizyoterapi solunum yolu obstrüksiyonunu azaltır, solunum yolu direncini azaltır, egzersiz toleransını ve ventilasyonu geliştirir. Fizyoterapi ile uzun dönemde havayolu problemlerinin ilerleyişini yavaşlatıp optimal solunum fonksiyonların sağlanması amaçlanır (149).

Tablo 11: KF’te pulmoner rehabilitasyon

Havayolu temizleme teknikleri
Solunum işini azaltmaya yönelik uygulamalar
Kas-iskelet sistemine yönelik uygulamalar
Egzersiz eğitimi: aerobik/anaerobik egzersiz eğitimi, periferik kas eğitimi
İnhalasyon tedavisi
Aile eğitimi ve tedaviye katılım

Tablo 12: KF’te kullanılan hava yolu temizleme teknikleri

Postüral drenaj ve perküsyon
Aktif solunum teknikleri döngüsü
Otojenik drenaj
Pozitif ekspiratuar basınç (PEP)
Havayoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter, Acapella)
Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu
Egzersiz

2.8.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) endotrakeal tüp ya da trakeostomi olmadan ventilasyonun sağlanmasıdır (150). NIMV’da basınç daha çok nazal kanülle sağlanır, çeşitli maskeler de kullanılabilir. NIMV, hacim ya da basınç kontrollü ventilatörlerle sağlanır. Günümüzde en sık kullanılanı BIPAP (bilevel positive airway pressure)’tır. BIPAP expiratuvar pozitif havayolu basıncı (EPAP) ve inspiratuvar havayolu basıncının (İPAP) kombinasyonundan meydana gelir (151).

Tablo 13: KF’li hastalarda NIMV’un kanıtlanmış ve muhtemel etkileri (65)

Kanıtlanmış faydalar
• Alveolar ventilasyonu artırır • Uyanıklıkta, uykuda, akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişimini iyileştirir • Solunum kası performansını artırır • Egzersiz toleransını artırır
Muhtemel Faydalar
• Akciğer fonksiyon testlerindeki azalmayı yavaşlatır • Yaşam süresini uzatır • Yaşam kalitesini iyileştirir

Tablo 14: KF’li hastalarda NIMV başlanması önerilebilecek durumlar

Klinik bulgular
• Kilo kaybı • Yetersiz kilo alımı • Uyku bozukluğu
Laboratuvar bulgular
• Gece hipoksisi • Gece hiperkapni • Hiperkapneik pulmoner alevlenme ($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$) • Stabil diüurnal hiperkarbi (PaCO_2: 48-62 mmHg) • Uzun süreli oksijen tedavisine ramen persistan hipoksemi • $\text{FEV1} < \%25\text{-}30$

Tablo 15. NIMV’un etkinliğinin değerlendirilmesi (65)

NIMV’un etkin olduğunu düşündüren bulgular	NIMV’un etkin olmadığını düşündüren bulgular
- Hastanın solunum sıkıntısında azalma - Solunum sayısında azalma - Yardımcı solunum kaslarının kullanımında azalma - Kan gazlarında iyileşme (zaman alabilir) - Hastanın BiPAP ile uyumlu soluması	- Huzursuzluk - Hemodinamik olarak stabilitenin bozulması - Gaz değişiminin bozulması - Sekresyonların temizlenmesindeki zorluklar

Tablo 16: NIMV uygulaması sırasında gelişebilecek komplikasyonlar (65)

- Maskenin basınç yaptığı noktalarda gelişen deri lezyonları - Göz irritasyonu - Orta yüz hipoplazisi - Sinüs konjesyonu - Ağız ve burun mukozasında kuruluk - Abdominal distansiyon
--

2.8.7. Akciğer Transplantasyonu

Akçer nakli ilk kez erişkinlerde 1963, pedyatik yaş grubunda ise 1986 yılında yapılmıştır (152). Önceleri total kalp-akciğer transplantasyonu yapılırken son zamanlarda bilateral akciğer transplantasyonu yapılmaktadır (154). Akciğer transplantasyonu endikasyonları yaşa göre değişmektedir. Süt çocukluğu döneminde en sık neden konjenital kalp hastalığı (KKH) iken diğer pedyatrik yaş gruplarında Kistik fibrozis en sık nedeni oluşturmaktadır (tablo 17) (152). Kistik fibrozis sistemik bir hastalık olmasına rağmen olguların yaklaşık %95 kadarı solunum yetmezliğinden hayatını kaybetmektedir. Bundan dolayı akciğer transplantasyonu son zamanlarda yaşam kurtaran ve hayat kalitesini artıran bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir (153). Son dönem KF hastalarında akciğer transplantasyonu her ne kadar önemli bir tedavi yaklaşımı olsa da dönör sayısındaki azlık ve diğer bazı nedenlerden dolayı yılda ancak 60-70 tane yapılabilir. Bunlar da daha ziyade adolesan yaş grubu hastalar olmaktadır (154).

Tablo 17: Akciğer transplantasyonu endikasyonları

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Kistik Fibrozis- Primer Pulmoner Hipertansiyon- Konjenital Kalp Hastalıkları- Bronşiyolitis Obliterans- Pulmoner Vasküler Hastalıklar- Brokopulmoner Displazi- İdiopatik Pulmoner Fibrozis |
|--|

2.8.8. Gastrointestinal Sistem Tedavisi

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu koyu yapışkan sekresyonlardan kaynaklanmaktadır ve pankreas ile karaciğer tutulumu ön plandadır. GİS tutulumuna bağlı gelişen durumlar;

- . Mekonyum ileusu
- . Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- . Mekonyum tıkaç sendromu
- . Jejuanal, ileal atrezi

- . İnvajinasyon
- . Gastrodüodenal reflü (GÖR)
- . Apandisit
- . Gastrit, duodenit
- . Rektal prolapsus
- . Malabsorpsiyon olarak sıralanabilir(155).

2.8.8.1. Mekonyum İleusu

Kistik Fibrozis hastalığının en erken bulgusudur. %10-20 oranında rastlanılır. Mekonyum ileusu saptanan hastaların ekseriyeti KF'tir. DelF508 mutasyonu ve pankreatik yetmezlik ile arasında ilişki bulunur (155-160). Yenidoğanlarda 48 saatte gayta çıkışı olmaması, distansiyon ve safralı kusma ile bulgu verir. Grafilerde sağ alt kolonda köpüksü görünüm (hava ve koyulaşmış mekonyum karışımı) ve distal kolon obstrüksiyonu ile karakterizedir. Kontrastlı grafilerde mikrokolon ve distalde çok sayıda mekonyum tıkaçları (dolma defektleri) saptanır. Lavman, hem tanı hem tedavide kullanılır. Lavman ile düzelmezse cerrahi uygulanır (155-161).

2.8.8.2. Mekonyum Tıkaç Sendromu

Koyulaşmış mekonyum ile barsakların tıkanması sonucu oluşur. Mekonyum tıkaç sendromunun %25' inin sebebi KF'tir (162). Lavman ile açılır (155).

2.8.8.3. Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DİOS)

Adölesan KF hastalarının %10-20'sinde bulunur. Koyu ve yapışkan gaytanın distal barsakları tıkamasıdır. Dehidratasyon, sindirilmemiş gıda artıkları ve pankreatik yetmezliğe bağlı gelişir (163,164). Tedavisinde N-asetilsistein içeren enemalar kullanılır. Yanıt alınamazsa cerrahi tedavi yapılır. Gayta yumuşatıcıları ve lifli gıdalar fayda sağlar (165).

2.8.8.4. İnvajinasyon

İnvajinasyon KF hastalarının %1'inde görülür. 4 yaş üstünde genellikle 10 yaş civarında görülme sıklığı daha fazladır (166,167). Kramp tarzı karın ağrısı ve

kanlı gayta ile bulgu verir. Floroskopi ile hava veya kontrast madde ile redükte edilir, düzelmezse cerrahi tedavi uygulanır (163,168).

2.8.8.5. Gastroösefageal Reflü

Kistik fibrozis hastalarında sık görülür. Fizyoterapi, postural drenaj ve öksürük ile abdominal basınç artışı oluşumunu kolaylaştırır (169). Tedavide reflüyü artırıcı yiyecek ve içeceklerden uzak durulur. H2 reseptör blokörü ve proton pompa inhibitörleri kullanılır. Fayda görülmezse cerrahi tedavi uygulanır (161,170).

2.8.8.6. Apandisit

Kistik fibrozis hastalarında akut apandisit görülme sıklığı normal popülasyona göre daha düşüktür. Koyu mukus sekresyonlarının apandisite karşı koruyuculuk sağladığı düşünülmektedir (171).

2.8.8.7. Malabsorpsiyon

Kistik fibrozis hastalarında malabsorpsiyon erken başlangıçlıdır. 1 yaşına kadar olguların %92'sinde gelişir (62). Karın şişliği, büyük hacimli ve yağlı gayta yapma, kilo alımı ve büyümede yetersizlik ile bulgu verir. Tedavide pankreatik enzimler ve yağda eriyen vitaminler verilir (161,172).

2.8.8.8. Pankreatik Yetmezlik

Pankreatik yetmezlik her iki alelde de fonksiyon kaybı oluşturan sınıf 1-3 mutasyonların (DF508, G542X, R553X, vb.) %95'inde görülür. Tek alelde fonksiyon kaybı meydana getiren mutasyonlarda ise pankreas yeterlidir. Pankreas yetmezliğinin kliniğinde; malnütrisyon, yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) eksikliği, mineral ve esansiyel yağ asidi eksikliği, sık ve yağlı gayta yapma, protein eksikliğine bağlı karında şişlik ve büyüme geriliği görülür.

Tanımda fekal kimotripsin ölçümü, fekal elastaz-1 ölçümü, 72 saatlik gaytada yağ ölçümü ve serum immün reaktif tripsinojen (İRT) düzeyi bakılır. Topuk kanında İRT bakılması yenidoğan taramasında kullanılır.

Tedavide eksik olan enzim ve vitaminler yerine konur (62).

2.8.8.9. Karaciğer Tutulumu

Karaciğer tutulumu KF hastalarında mortalitenin %2.5'inden sorumludur. Akciğer dışı en sık ölüm nedenidir. Erken yaşta %27-35 sıklıkta görülür (173,174). KFTR fonksiyon bozukluğu nedeniyle safra akışkanlığı azalır ve intrahepatik safra kanalları koyulaşmış safra ile tıkanır. Sitokinler ve koyu safra asitleri açığa çıkar. Hepatositler zedelenir ve biliyer fibrozis gelişir (60,175).

Karaciğer tutulumu hafif KCFT yüksekliğinden karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir klinik tablo ile çıkabilir. Fokal biliyer siroz KF'e spesifik bir lezyondur. Sadece erken lezyonların geri dönüşü olması nedeniyle erken tanı önemlidir.

Tedavide hepatik zedelenme, portal hipertansiyon ve siroz komplikasyonlarının önlenmesi amaçlanır. Tedavide oral safra asidi kullanılır (176).

2.8.9. Beslenme

Büyüme gelişmeyi değerlendirmek diğer tüm pediatrik hastalıklarda olduğu gibi KF hastalarında da ilk etapta değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Çünkü akciğer fonksiyonları ile beslenme birbiri ile yakından ilişkilidir. Eğer beslenme bozulursa yağ dokusundan sonra kas dokusu da zayıflar ve öksürük refleksi güçlü yapılamayacağından koyu ve yapışkan mukus hava yollarını tıkayarak solunumu zorlaştırır. Aynı şekilde solunum yetmezliği çeken bir hastanın sağlıklı bir şekilde beslenmesi zorlaşır (177-182). Beslenmenin en iyi şekilde sağlandığı gelişmiş ülkelerde dahi %23 oranında vücut ağırlığında yetersizlik saptanmaktadır. Çoğu KF hastası normal doğum kilosuyla doğmasına rağmen ekseriyeti tanı anında malnütreddir (183).

KF hastaları genel olarak 3 ayda bir beslenme açısından değerlendirilmelidir. Erken yaşlarda daha sık değerlendirme yapılabilir. Değerlendirme yapılırken antropometrik ölçümler kullanılır. Biyokimyasal olarak da belli aralıklarla; elektrolitler, asit-baz durumu, total protein-albumin, retinol ve retinol bağlayıcı protein, demir ve diğer mineral/eser element düzeyleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri ve koagülasyon parametreleri ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir (181).

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı Beslenme Komitesi ve Avrupa Kistik Fibrozis Cemiyetlerinin raporlarına (181,182,184) göre erişkinlerde BMİ değerinin

19'un altında olması çocuklarda ise ideal vücut ağırlığının (İVA) %90'ın altında veya BMİ değerinin 10 persentil altında olması yetersizlik olarak kabul edilmiştir. Yine kızlarda 13 yaşa kadar meme gelişimi başlamaması erkeklerde ise 14 yaşa kadar testis büyümesi başlamaması beslenme yetersizliğini gösterir (185-186).

KF hastalarında enerji gereksinimi artmıştır. Bu yüzden verilecek enerji miktarı hesaplanırken normal sağlıklı bir çocuğun alması gereken enerjinin 1,2 ile 1,5 katı kadar verilmelidir (177). Enerjinin %20-25'ini protein, %35-45'ini yağdan ve kalan kısmını da karbohidratlardan karşılamalıdır (187).

Bebeklerde beslenme ilk 4 ay sadece anne sütünden sağlanmalı anne sütü en az 12 ay devam edilmelidir. Ek gıdaya 4-6 ay arası başlanabilir. Sütten kesme döneminde enerjiden zengin gıdalar verilmelidir. Süt ve süt ürünleri verilecekse tam yağlı olmasına dikkat edilmelidir (177,183). Yağ emilim problemi olan hastalara taurin desteği verilmelidir (183).

Oral beslenmesi yetersiz hastalara enteral ya da parenteral beslenme desteği verilmelidir. İVA'sı %85 altında ise, 2 aydan fazla süre kilo kaybı var ise ya da 5 yaş altında 3 aydan fazla 5 yaş üstünde 6 aydan fazla süre kilo alımı durmuşsa enteral beslenme başlanmalıdır (188). Nazogastrik sonda veya daha uzun süre enteral yoldan beslenecekse gastrostomi ile beslenebilir. Enteral beslenme ile beraber pankreatik enzimler de verilmelidir (179).

KF hastalarında hem terden sodyum kaybı olması, hem de anne sütünde sodyum yetersiz olması nedeniyle tuz desteği verilmelidir. Adölesan döneminde kalsiyum desteği sağlanmalıdır (178). Rutin demir tedavisine gerek yoktur. Fakat KF hastalarında daha sık demir eksikliği anemisi görüldüğü akılda tutulmalıdır (179). Yağda eriyen vitamin eksikliği sık görülmesi nedeniyle bu vitaminlerin suplementasyonu sağlanmalıdır. Dozları tablo 18'de verilmiştir.

Tablo: 18 yağda eriyen vitaminler ve dozları

Yaş	A Vit (İÜ)	E Vit (İÜ)	D Vit (İÜ)	K Vit (MG)
0-12 AY	1500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 YAŞ	5000	50-150	400-800	0,3-0,5
4-8 YAŞ	5000-10000	100-200	400-800	0,3-0,5
8 YAŞ ÜSTÜ	10000	200-400	400-800	0,3-0,5

KF hastalarının %85'inde esansiyel yağ asitleri(EYA) eksiktir. Anne sütü ve formül mama ile beslenen hastalarda EYA alımı genellikle yeterlidir. Pankreatik yetmezlik olmayan hastalarda EYA desteği genellikle gerekmez. EYA desteğinin akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi gösterilmemiştir (189).

KF hastalarının %85'inde 1 yaşına kadar pnakreatik yetmezlik (PY) gelişir. Doğumda yarısında PY mevcuttur. PY saptanan hastalarda ana tedavi pankreatik enzim replasman tedavisidir (PERT) (184). PERT ile %90 oranında yağ emilimi sağlanır (62). Enzimler yemeklerle karıştırılmadan yemeğin başında verilmelidir. Hiç yağ içermeyen öğünlerde verilmesi gerekmez (177,183).



3. ARAÇ ve GEREÇLER

Bu çalışmamızda 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında yenidoğan tarama programı kapsamında topuk kanında immün reaktif tripsinojen(İRT) yüksekliği saptanması üzerine Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Kistik Fibrozis merkezine Diyarbakır ve çevre illerden başvuran ve merkezimizde kistik fibrozis tanısı alan 59 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza Ocak 2015 ile Ocak 2018 tarihleri arasında kistik fibrozis merkezimizde tanı alan fakat İRT yüksekliği ile başvurmayan, klinik şikayetler sonrası tanı alan hastalar ile Ocak 2015 öncesinde tanı almış olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların cinsiyetleri, tanı yaşları, tanı anındaki vücut ağırlıkları (VA) ve boy uzunlukları, vücut kitle indeksleri (VKİ), tanı anındaki VA ve boy z skorları, 1. Ve 2. Ter testi sonuçları, genetik mutasyon sonuçları, başvuru anındaki şikayetleri, 3 yıllık izlem içinde hastanede göğüs servisine ve yoğunbakım servisine yatış sayıları, fekal elastaz sonuçları, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve balgam kültürlerinde üreyen organizmalar, bu organizmaların hangi ajanlara duyarlı ya da dirençli oldukları, formül mama, pulmozym, kreon, vitamin, tuz, inhaler tobramisin veya inhaler bronkodilatör kullanıp kullanmadıkları, anne ve baba arasındaki akrabalık durumu, ailede kistik fibrozisli başka hasta varlığı, hangi şehirden geldikleri, laboratuvar parametreleri olarak biyokimyasal parametreler, hemogram, kan gazı, vitamin A, vitamin E ve vitamin D parametreleri veri olarak girildi.

Hastanemizde kistik fibrozis tanı testi macroduct cihazı ile terde konduktivite esaslı yöntem ile yapılmıştır. Bu yöntemle ön kola 5Mv'luk elektrik akımı verilir ve pilokarpın iyonoforez yöntemiyle ter stimüle edilir. Stimüle edilen ter konkav plastik disk şeklindeki kapiller tüpte toplanarak içindeki klor ve sodyum miktarı ölçülür. Ter testinde çıkan sonuç >90 mmol/L pozitif, 60-90 mmol/L şüpheli ve < 60 mmol/L negatif olarak kabul edildi. Hastaların tümüne 2 defa ter testi tekrarlandı. Ter testi negatif veya şüpheli fakat klinik şüphe uyandıran hastaların tanıları, genetik mutasyon analizi ile kesinleştirildi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren; İki seçenekli gruplamaların karşılaştırılmasında Bağımlı ve/veya Bağımsız t testleri uygulandı. Normal Dağılım göstermeyen İki seçenekli gruplamaların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U Testi ve/veya Wilcoxon testi uygulandı. Normal dağılım gösteren; ikiden çok seçenekli gruplamalarda ortalama karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen; ikiden çok seçenekli gruplamaların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H Testi ve/veya Friedman Testi kullanıldı. Ölçüm verileri ortalama ve standart sapma şeklinde ifade edildi. Hipotezler çift yönlü alınıp, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında yenidoğan tarama programı kapsamında İRT yüksekliği saptanıp hastanemiz kistik fibrozis merkezine başvuran hastalardan KF tanısı alan 59 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastalarımızı tanı aldıkları yıllara göre değerlendirdiğimizde; 16 (% 27.1) tanesinin 2015 yılında, 17 (% 28.8) tanesinin 2016 yılında ve 26 (% 44.1) tanesinin de 2017 yılında tanı aldığını saptadık. 2015 yılında tanı alan hastalardan 7 (% 43.8) tanesi Diyarbakır, 9 (% 56.3) tanesi çevre illerden gelen hastalardı. 2016 yılında tanı alan hastalardan 10 (% 58.8) tanesi Diyarbakır'dan, 7 (% 41.2) tanesi ise çevre illerden gelen hastalardı. 2017 yılında tanı alan hastaların ise 9 (% 34.6) tanesi Diyarbakır'dan gelen hastalar iken, 17 (% 65.4) tanesi çevre illerden gelen hastalardı. 2015, 2016 ve 2017 yılları arasında tanı alma bakımından anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p:0.295).

Kistik fibrozis tanısı alan hastalarımızı cinsiyetlerine göre değerlendirdiğimizde; hastalarımızın 33 (% 55.9)'ü erkek, 26 (% 44.1)'sının kız olduğu saptandı. E/K oranı 1,26 idi. Vakaların cinsiyete göre dağılımı şekil 7'de gösterilmiştir.



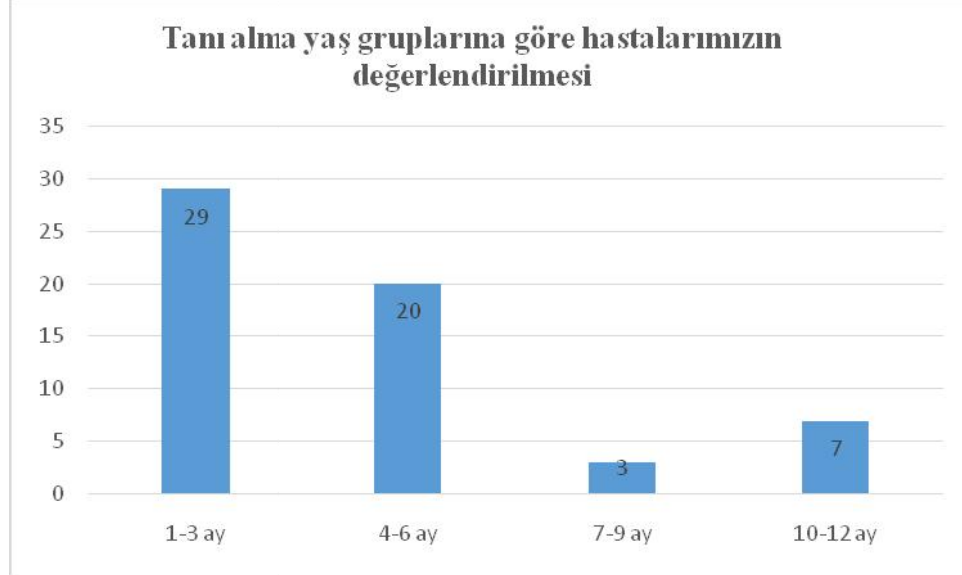
Şekil 7: Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Hastalarımızın tanı aldıkları yaş değerlendirildiğinde en erken yaş erkek ve kızlarda 1 ay, en geç yaş yaş ise 12 ay olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı erkeklerde 4.18 ± 2.93 ay, kızlarda 4.88 ± 3.8 ay, toplamda ise 4.46 ay saptandı.

Tablo 19: Vaka grubu tanı yaş dağılımı

Grup	Hasta Sayısı	Minimum (ay)	Maksimum (ay)	Ortalama (ay)
Kız	26	1	12	4.88
Erkek	33	1	12	4.18
Toplam	59	1	12	4.46

Hastaları tanı aldıkları 3 aylık periyotlarla sınıflandığımızda ilk 1-3 ayda 29 (%49.2) hasta, 4-6 aylarda 20 (%33.9) hasta, 7-9. Aylarda 3 (%5.1) hasta ve 10-12. Aylarda 7 (%11.9) hasta tanı almıştır. Hastaların tanı alma yaşları Şekil 8’de gösterilmiştir.



Şekil 8: Hastaların tanı alma yaş gruplarına göre değerlendirilmesi

Hastalarımızın demografik özellikleri değerlendirildiğinde tanı anında en düşük vücut ağırlığı (VA) 2900 gr, VA Z skoru -4, en yüksek VA 11500 gr, VA Z skoru 0,96 ortalama VA 5456 ± 1776 gr ortalama VA Z skoru -1.47, en düşük boy

46 cm, boy Z skoru -4, en uzun boy 77 cm, boy Z skoru 0.96, ortalama boy 59.8 ± 7.7 cm, ortalama boy Z skoru -1.23, VKİ en düşük 8.7, en yüksek 18.4 ortalama 14.79 ± 1.8 olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 20’de gösterilmiştir

Tablo 20: Hastaların demografik özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Vücut ağırlığı(gr)	2900	11500	5456
Boy (cm)	46	77	59.8
VKİ	8.7	18.4	14.79
VA Z skoru	<-4	0.96	-1.47
Boy Z skoru	<-4	0.65	-1.23

Hastalarımızın tetkik sonuçları değerlendirildiğinde ortalama glukoz, üre, kreatin, total protein, albumin, kalsiyum, potasyum, wbc, hb, hct, plt, kan gazında PCO2 ve PO2 değerleri normal referans aralığında saptandı. Bunun dışında ortalama ALT 48.6 ± 84 , AST 85.2 ± 195.2 , Na 134.3 ± 1.1 , CRP 1.4 ± 2.9 , VİT D 23.5 ± 13.6 , VİT E 7.2 ± 4.5 , VİT A 4.1 ± 10.1 , Ph 7.46 ± 0.7 , HCO3 26.6 ± 4.9 olarak sonuçlandı. Hastalarımızın ortalama tetkik değerleri ve referans aralığı Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Hastaların ortalama tetkik değerleri

	Ortalama	Standart deviation	Minimum	Maksimum	Referans aralığı
Glukoz	93	18	54	140	70-109
Üre	19	13	3	77	10-45
Cre	,43	,11	,19	1,08	0.5-1.4
T.Protein	6,3	1,0	3,8	8,3	6-8
Albumin	4,3	5,8	1,2	44,0	3.2-4.5
ALT	49	84	6	612	0-45
AST	85	195	27	1364	0-35
Ca	9,6	,8	7,2	11,6	8.4-10.2
Na	134	4	120	143	135-145
K	4,4	,7	2,7	6,1	3.5-5.1
Crp	1,42	2,97	,02	13,97	0-0.5
Vit D	23,5	13,7	,3	55,4	Kış:10-60 Yaz: 20-100
Vit A	4,17	10,14	,15	36,80	0.316-0.820
Vit E	7,30	4,54	,84	18,08	6.6- 14.3
Wbc	12,76	3,99	5,29	27,80	4.6- 10.2
Hb	12,1	1,4	8,9	14,7	12.2-18.1
Htc	36,39	3,90	28,10	44,07	37.7- 53.7
Plt	358,8	137,2	66,4	872,0	142-424
Ph	7,46	,07	7,34	7,74	7.35-7.45
PCO2	37,34	7,58	24,40	56,30	35-45
PO2	49	25	25	155	80-100
HCO3	26,7	4,9	20,2	40,9	24-28

Hastalarımızı hastaneye göğüs hastalıkları servisine veya yoğun bakım servisine yatış sayıları açısından değerlendirdiğimizde ortalama 2.6 ± 3.5 kez göğüs

hastalıkları servisine ve 0.1 ± 0.4 kez de yoğun bakım ünitesine yatışı olduğu saptandı.

Hastanemiz kistik fibrozis merkezi, geniş bir bölgeye hitap ettiğinden dolayı merkezimize sadece Diyarbakır'dan değil çeşitli çevre illerden de hastalar gelmektedir. Buna göre hastalarımızın geldiği şehirlere göre değerlendirdiğimizde hastalarımızın 26 (%44.1) tanesi Diyarbakır, 8 (%13.6) tanesi Batman, 7 (%11.9) tanesi Siirt, 6 (%10.2) tanesi Mardin, 5 (%8.5) tanesi Şırnak, 5 (%8.5) tanesi Şanlıurfa, 1 (%1.7) tanesi Bitlis ve 1 (%1.7) tanesinin de Gaziantep'ten geldiği saptandı. Hastaların geldikleri şehirler Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Hastaların geldiği şehirler

Hastalarımızı genetik yatkınlık açısından değerlendirdiğimizde; hastaların 49 (%83.1) tanesinde anne-baba arasında akrabalık bağı mevcuttu. Hastaların 11 (%18.6) tanesinde ailenin başka bireylerinde de KF hastalığı mevcuttu.

Hastalarımız her ne kadar herhangi bir şikayetden dolayı başvurmadan ziyade topuk kanında İRT pozitifliği saptandığı için başvurmuş olsalar da bazı hastalarda başvuru anında çeşitli şikayet ya da klinik bulgular mevcuttu. Hastalarımızı başvuru anındaki klinik bulgu ve şikayetlere göre değerlendirdiğimizde 23 (%39) tanesi asemptomatikti. 13 (%22.1) tanesinde büyüme gelişme geriliği mevcuttu, boy ve kilo persentilleri geriydi. 10 (%17) tanesinde akciğer kaynaklı şikayetler mevcuttu. 1 (%1.7) tanesi dehidrateydi. 2 (%3.4) tanesinin ishal, 1 (%1.7)

tanisinin ateş şikayeti mevcuttu. 1 (%1.7) tanesi malnütre idi. 2 (%3.4) tanesi hiponatremi, 3 (%5.1) tanesi psödobarter, 1 (%1.7) tanesi de sepsis tablosundaydı. 2 (%3.4) tanesi bize başvurmadan önce mekonyum ileusu nedeniyle opere olmuş, kolostomi açılmıştı (Şekil 9). Hastalarımızı başvuru anında hangi şikayeti olduğuna bakılmaksızın semptomatik ve asemptomatik olmalarına göre değerlendirdiğimizde 23 (%39) tanesinin asemptomatik, 36 (% 61) tanesinin de semptomatik olduğu saptandı.

Hastalarımızı başvuru anında asemptomatik olanlar ile herhangi bir semptomu olanları 3 yıllık takip süreleri içinde; tetkik sonuçları (Tablo 22), balgam kültürlerinde üreme durumları (Tablo 23), kullandıkları destek tedavileri (Tablo 24) ve hastaneye yatış sayıları (Tablo 25) açısından karşılaştırdık.

Hastaların başvuru anındaki şikayet ve klinik bulguları Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 10: Hastaların Başvuru Anındaki Şikayet Ve Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 22: Başvuru Anındaki Klinik Duruma Göre Hastaların 3 Yıllık İzlem Süresi İçinde Tetkik Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Başvuru Anındaki Klinik Durum				P
	Asemtomatik		Semtomatik		
	Mean	ss	Mean	ss	
Glukoz	94	15	93	19	0,975
Üre	17	10	21	15	0,640
Cre	0,42	,05	,44	,14	0,787
T.Protein	6,2	,9	6,4	1,0	0,387
Albumin	3,4	,8	4,8	7,2	0,808
Alt	71	137	36	25	0,442
Ast	130	319	62	78	0,401
Ca	9,6	,7	9,7	,9	0,943
Na	134	4	134	5	0,874
K	4,3	,9	4,5	,6	0,286
Crp	,77	1,70	1,79	3,46	0,138
Vit D	27,8	11,1	21,8	14,5	0,387
Vit A	,26	,10	5,14	11,18	0,320
Vit E	11,05	7,16	6,30	3,23	0,271
Wbc	12,51	5,24	12,88	3,34	0,349
Hb	12,4	1,6	11,9	1,3	0,278
Htc	36,85	4,25	36,16	3,77	0,489
Plt	372,4	176,1	352,4	117,5	0,681
Ph	7,49	,09	7,45	,05	0,043
PCO2	36,56	8,15	37,82	7,32	0,648
PO2	46	22	50	27	0,577
HCO3	28,0	6,2	25,9	3,9	0,270

Başvuru anındaki asemptomatik ve semptomatik hastaları 3 yıllık izlem süreci içinde tetkik sonuçları açısından kıyasladığımızda Ph (p: 0.043) dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05)

Tablo 23: Başvuru Anındaki Klinik Duruma Göre Hastaların 3 Yıllık İzlem Süresi İçinde Balgam Kültürlerinde Üreme Olması Açısından Karşılaştırılması

		Klinik durum				
		Asemtomatik		Semtomatik		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
P. Aeuroginosa	üreme var	2	28,6%	5	71,4%	0,694
	üreme yok	21	40,4%	31	59,6%	
S.Aureus	üreme var	4	40,0%	6	60,0%	0,942
	üreme yok	19	38,8%	30	61,2%	
K.pneomonia	üreme var	0	0,0%	3	100,0%	0,274
	üreme yok	23	41,1%	33	58,9%	

Başvuru anındaki asemptomatik ve semptomatik hastaları 3 yıllık izlem sürecinde balgam kültürlerinde üreme açısından kıyasladığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 24: Başvuru Anındaki Klinik Duruma Göre Hastaların 3 Yıllık İzlem Süresi İçinde Aldıkları Tedaviler Açısından Karşılaştırılması

		Klinik Durum				p
		Asemtomatik		Semtomatik		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
Pulmozym	kullanıyor	13	34,2%	25	65,8%	0,312
	kullanmıyor	10	47,6%	11	52,4%	
Kreon	kullanıyor	10	30,3%	23	69,7%	0,124
	kullanmıyor	13	50,0%	13	50,0%	
Vitamin	kullanıyor	15	40,5%	22	59,5%	0,750
	kullanmıyor	8	36,4%	14	63,6%	
Bronkodilatör	kullanıyor	8	40,0%	12	60,0%	0,909
	kullanmıyor	15	38,5%	24	61,5%	
Tuz	kullanıyor	3	27,3%	8	72,7%	0,377
	kullanmıyor	20	41,7%	28	58,3%	
Formül	kullanıyor	12	42,9%	16	57,1%	0,562
Mama	kullanmıyor	11	35,5%	20	64,5%	
İnh Tobi	kullanıyor	1	25,0%	3	75,0%	0,553
	kullanmıyor	22	40,0%	33	60,0%	

Başvuru anındaki asemptomatik ve semptomatik hastaları 3 yıllık izlem süreci içinde aldıkları destek tedavileri açısından kıyasladığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 25: Başvuru Anındaki Klinik Duruma Göre Hastaların 3 Yıllık İzlem Süresi İçinde Hastaneye Yatış Sayıları Açısından Karşılaştırılması

		Hastane Yatış Sayısı					p
		Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75	
Klinik Durum	Asemtomatik	1	2	0	0	2	0,016
	Semtomatik	4	4	3	1	5	

Başvuru anındaki asemptomatik ve semptomatik hastaları 3 yıllık izlem süreci içinde hastaneye yatış sayıları açısından kıyasladığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p:0.016$). Başvuru anında herhangi bir şikayeti olan hastaların hastane yatış sürelerinin daha fazla olduğu görüldü.

Hastanemiz laboratuvarlarında fekal elastaz çalışılmamaktaydı. Bu nedenle hastalarımıza özellikle de pankreatik yetmezlik düşünülenlerde fekal elastaz tetkikini dış laboratuvarlarda çalışmalarını ve sonuçlarını bize getirmelerini önermektaydık. Fakat bu tetkiki dışarıdan çalışmak, hastalara maddi bir külfet getirdiğinden fekal elastaz sonuçları istenilen düzeyde olmamıştır. Bu yüzden hastalarımızı fekal elastaz sonuçlarıyla değerlendirdiğimizde 37 (%62.7) tanesinin sonucunun olmadığını fark ettik. Fekal elastaz sonucu çalışılan 22 hastamızdan 10 (%45.4) tanesinin fekal elastaz değeri düşük, 12 (%54.6) tanesinin de normal saptandı.

Fekal elastaz sonucu ile hastaların kreon kullanımı arasındaki ilişki değerlendirdiğimizde; fekal elastaz sonucu düşük olan hastaların tamamı, sonucu normal çıkan hastalardan 2 (%33.3) ve sonucu çalışılmayan hastalardan ise 21 (%87.5) tanesi kreon kullanmaktaydı ($p:0.002$).

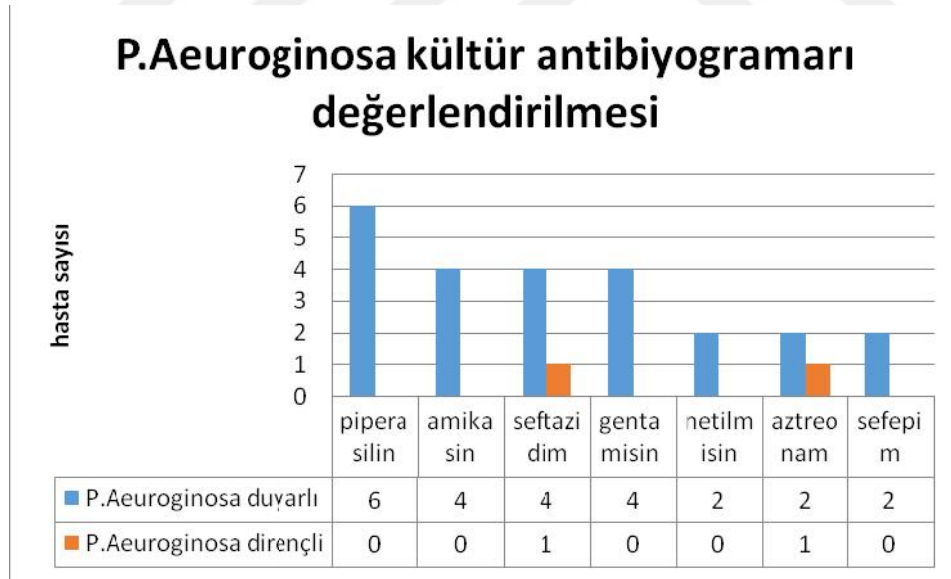
Hastalarımızın fekal elastaz sonucu ile vitamin desteği alma durumu karşılaştırıldığında; Fekal elastaz sonucu düşük olanların tamamı (%100), sonucu normal çıkanların 5 (%62.5) tanesi ve sonucu çalışılmamış hastalardan ise 23 (%92) tanesi vitamin desteği almaktaydı ($p: 0.037$).

Hastalarımızın belirli aralıklarla alınan balgam ve boğaz kültürlerinde 3 tane mikroorganizma üremesi saptandı. Bu mikroorganizmalar kültür antibiyogram duyarlılıklarına göre tedavi edildi. Hastalarımızın 7 (%11.9) tanesinde *Pseudomonas aeruginosa*, 10 (%16.9) tanesinde *S.aureus* ve 3 (%5.1) tanesinde *Klebsiella pneumonia* üremesi gerçekleşti.

Balgam ve boğaz kültürlerinde *P.aeuroginosa* üremesi gerçekleşen hastalarımızın tamamı gentamisin, amikasin, piperasilin, sefepim ve netilmisine duyarlı iken, %66.7'si aztreonam ve %80'i seftazidim duyarlıydı (Şekil 11). *Pseudomonas aeuroginosa* üremesi ile cinsiyet ilişkisine bakıldığında 6 (%85.7) tanesinin erkeklerde, 1 (%14.3) tanesinin kızlarda ürediği saptandı.

Balgam ve boğaz kültürlerinde *Staf. aureus* üreyen hastalarımızın kültür antibiyogramları değerlendirildiğinde; hastalarımızın tamamı trimetoprim/sulfamethoksazol, fusidik asid, ve gentamisin duyarlı iken, ampisiline ise tamamı dirençliydi. Siprofloksasin duyarlılığı %80 iken pen G duyarlılığı ise sadece %11.1 olarak saptandı.

Balgam ve boğaz kültürlerinde *Klebsiella Pneumonia* üreyen hastalarımız değerlendirildiğinde ise; tamamı gentamisin, siprofloksasin, amikasin ve fusidik asid duyarlı iken, tamamı ampisilin, pen G ve ve aztreonama dirençli saptandı. Piperasilin, seftazidim ve trimetoprim/sulfamethoksazola ise %50 duyarlılık mevcuttu.



Şekil 11: P.aeuroginosa Kültür Antibiyogramları Değerlendirilmesi

Hastalarımızı güncel yaşları ile balgam kültürlerindeki üreme arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 0-12 ay arasındaki hastaların hiçbirinde henüz *P.aeuroginosa* üremesi olmamıştı. 13-24 ay arasındaki hastaların 3 (%42.9) tanesinde, 25-36 ay arasındaki hastaların 3 (%42.9) tanesinde ve 37-48 ay arasındaki hastaların 1 (%14.3)

tanesinde P.aeuroginosa üremesi mevcuttu. Hastaların güncel yaşları ile P.aeuroginosa üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.287). Hastalarımızdan 0-12 ay aralığındakilerin hiçbirinde Staf. aureus üremesi saptanmadı. 13-24 ay arasındakilerden 3 (%30), 25-36 ay arasındakilerden 5 (%50) ve 37-48 ay arasındakilerden ise 2 (%20) tanesinde S.aureus üremesi saptandı (p:0.117). Klebsiella Pneumonia ile güncel yaş arasındaki ilişkiye baktığımızda ise 0-12 ay ve 23-36 ay arasındaki hastaların hiçbirinde üreme yok iken 13-24 ay arasındakilerden 1 (%33,3) ve 37-48 ay arasındakilerden 2 (%66,6) tanesinde üreme mevcuttu (p:0.093).

Tablo 26: Güncel Yaş Aralıkları İle Balgam Kültürü Üremesi Arasındaki İlişki

	P.Aeuroginosa	S.Aureus	K.Pneumonia
0-12 ay	0	0	0
13-24 ay	3	3	1
25-36 ay	3	5	0
37-48 ay	1	2	2

Hastalarımızı antibiyoterapi dışında aldıkları tedaviler açısından değerlendirdiğimizde; 38 (%64.4) tanesinin pulmozym, 33 (%55.9) tanesinin kreon, 37 (%62.7) tanesinin multivitamin desteği, 20 (%33.9) tanesinin bronkodilatör, 11 (%18.6) tanesinin tuz, 4 (%6.8) tanesinin inhaler tobramisin ve 28 (%47.5) tanesinin de formül mama kullandığı tespit edildi (Tablo 27).

Tablo 27: KF Hastalarımızın Kullandığı Antibiyoterapi Dışındaki Tedaviler

Tedavi	Kullanma durumu	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Pulmozym	kullanıyor	38	64,4%
	kullanmıyor	21	35,6%
Kreon	kullanıyor	33	55,9%
	kullanmıyor	26	44,1%
Vitamin	kullanıyor	37	62,7%
	kullanmıyor	22	37,3%
Bronkodilatör	kullanıyor	20	33,9%
	kullanmıyor	39	66,1%
Tuz	kullanıyor	11	18,6%
	kullanmıyor	48	81,4%
Formül Mama	kullanıyor	28	47,5%
	kullanmıyor	31	52,5%
İnhaler Tobramisin	kullanıyor	4	6,8%
	kullanmıyor	55	93,2%

İnhaler tobramisin tedavisi alan hastalarımızın tamamı balgam kültürlerinde *Pseudomonas Aeuroginosa* üremesi saptanan hastalardı (p:0.00).

Hastalarımızın yapılan genetik mutasyon sonuçlarına göre incelediğimizde; 59 hastamızdan 27 (%45.8) tanesinden genetik tetkik istenmediği saptandı. Kalan 32 (%54.2) hastadan ise KF mutasyonu açısından genetik tetkik istendi. Bunların 15 (% 46) tanesinde çalışılan mutasyonlardan herhangi birine rastlanmadı. 7 (% 21.7) hastada F508del, 2 (% 6.2) hastada PE92K homozigot ve birer (% 3.1) hastada p.K68E/ c.202 A>G heterozigot, p.Leu732Ter/c.2195T>G heterozigot, c.3038c>T, c.4231C>T homozigot, F1052V homozigot, L633I, 2183delAAinsG ve G542X heterozigot mutasyonları saptandı (Tablo 28).

Tablo 28: Hastalarımızda saptanan mutasyonlar

Mutasyon Sonucu	Hasta sayısı	Yüzde(%)
Saptanmadı	15	46%
F508del	7	21.7%
PE92K homozigot	2	6,2%
p.K68E/ c.202 A>G heterozigot	3	5,1%
p.Leu732Ter/c.2195T>G heterozigot	1	3,1%
c.3038c>T	1	3,1%
c.4231C>T homozigot	1	3,1%
F1052V homozigot	1	3,1%
L633I	1	3,1%
2183delAAinsG	1	3,1%
G542X heterozigot	1	3,1%

Hastalarımızı tanı aldıkların süreden 01.01.2018 tarihine kadar takip edildikleri süreleri 0-12 ay, 13-24 ay, 25-36 ay ve 37-48 ay olarak 4 gruba ayırdık ve bu grupları kendi aralarında, balgam kültürlerinde üreme, aldıkları destek tedaviler ve hastaneye yatış sayıları açısından Fisher's Exact Test ve Ki Kare Testi ile birbirleriyle karşılaştırdık. Hastalarımızın 22 (%37.3) tanesi 0-12 ay arasında, 19 (%32.2) tanesi 13-24 ay arasında, 14 (%23.7) tanesi 25-36 ay arasında ve 4 (%6.8) tanesi 37-48 ay izlem süreleri içerisinde bulunuyordu. Hastalarımızın izlem gruplarını balgam kültürlerinde bakteri üremesi açısından karşılaştırdık (Tablo 29).

Tablo 29: Hastaların İzlem Süreleri İle Balgam Kültürlerinde Bakteri Üremesi Açısından Karşılaştırılması

		İZLEM SÜRESİ								p
		0-12 (ay)		13-24 (ay)		24-36 (ay)		37-48 (ay)		
		Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	
P. aeuroginosa	üreme var	0	0,0%	4	57,1%	2	28,6%	1	14,3%	0,067
	üreme yok	22	42,3%	15	28,8%	12	23,1%	3	5,8%	
S.aureus	üreme var	0	0,0%	6	60,0%	4	40,0%	0	0,0%	0,011
	üreme yok	22	44,9%	13	26,5%	10	20,4%	4	8,2%	
K.pneomonia	üreme var	0	0,0%	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	0,335
	üreme yok	22	39,3%	18	32,1%	12	21,4%	4	7,1%	

Hastalarımızın izlem sürelerine göre balgam kültürlerinde mikrobik üremeleri incelediğimizde sadece Staf. Aureus ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p:0.011). P.aeuroginosa ve K.pneumonia ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

Tablo 30: Hastaların İzlem Gruplarının Hastaneye Yatış Sayıları Açısından Karşılaştırılması

		Ortalama	Standart sapma	Ortanca	p
TAKİP SÜRESİ (ay)	0-12	1	1	1	0.011
	13-24	4	4	3	
	24-36	4	5	3	
	37-48	3	3	3	

Hastalarımızın izlem süreleri ile hastaneye yatış sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p:0.011). Hastaların yaşları arttıkça hastaneye yatış sayıları artmaktadır.

Hastalarımızın izlem gruplarını aldıkları tedaviler açısından karşılaştırdık (Tablo 31).

Hastalarımızın izlem sürelerine göre aldıkları destek tedavilerini incelediğimizde sadece pulmozym kullanımı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p:0.044). Diğer tedaviler ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

Hastanemize topuk kanından alınan kan örneklerinde İRT (+) 'liği nedeniyle başvuran hastalarımızın hepsine tanı amaçlı macroduct yöntemi ile ter testi yapıldı. Hastaların bir kısmı ter testi sonucu >90 mmol/L saptanarak tanı alırken (tipik), bir kısmında ise 2 hafta ara ile yapılan ter testleri sonucu <90 mmol/L olmasına rağmen mutasyon sonucu ile ya da klinik şikayetlerine göre (atipik) KE tanısı kondu. Biz tipik ve atipik olarak ayırdığımız hastalarımızı 3 yıllık izlem süresi içerisinde tetkik sonuçları bakımından Mann Whitney U testi ile karşılaştırdık (Tablo 32).

Tablo 31: Hastaların İzlem Süreleri İle Aldıkları Tedaviler Açısından Karşılaştırılması

		İZLEM SÜRESİ (ay)								p
		0-12 (ay)		13-24 (ay)		24-36 (ay)		37-48 (ay)		
		Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	Hasta sayısı	Yüzde (%)	
Pulmozym	kullanıyor	8	21,1%	15	39,5%	11	28,9%	4	10,5%	0,044
	kullanmıyor	14	66,7%	4	19,0%	3	14,3%	0	0,0%	
Kreon	kullanıyor	6	18,2%	14	42,4%	9	27,3%	4	12,1%	0,095
	kullanmıyor	16	61,5%	5	19,2%	5	19,2%	0	0,0%	
Vitamin	kullanıyor	11	29,7%	12	32,4%	10	27,0%	4	10,8%	0,113
	kullanmıyor	11	50,0%	7	31,8%	4	18,2%	0	0,0%	
Bronkodilatör	kullanıyor	6	30,0%	8	40,0%	6	30,0%	0	0,0%	0,952
	kullanmıyor	16	41,0%	11	28,2%	8	20,5%	4	10,3%	
Tuz	kullanıyor	3	27,3%	4	36,4%	3	27,3%	1	9,1%	0,721
	kullanmıyor	19	39,6%	15	31,3%	11	22,9%	3	6,3%	
Formül Mama	kullanıyor	6	21,4%	13	46,4%	8	28,6%	1	3,6%	0,796
	kullanmıyor	16	51,6%	6	19,4%	6	19,4%	3	9,7%	
İnhaler Tobramisin	kullanıyor	0	0,0%	4	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,303
	kullanmıyor	22	40,0%	15	27,3%	14	25,5%	4	7,3%	

Tablo 32: Tipik Ve Atipik KF Hastalarının Tetkik Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

	ATİPİK		TİPİK		p
	Mean	ss	Mean	ss	
Glukoz	96	19	91	17	0,421
Üre	20	18	19	9	0,528
Kreatin	,40	,05	,45	,14	0,013
T.Protein	6,4	,8	6,2	1,1	0,746
Albumin	3,5	,7	4,9	7,6	0,588
Alt	59	126	41	26	0,159
Ast	110	281	66	84	0,570
Ca	9,8	1,0	9,5	,7	0,236
Na	135	4	134	4	0,924
K	4,5	,8	4,4	,6	0,620
Crp	,98	1,78	1,74	3,59	0,590
Vit D	24,9	16,8	22,5	11,3	0,781
Vit A	3,62	9,45	4,53	10,97	0,877
Vit E	6,71	2,56	7,82	5,90	0,838
Wbc	12,36	3,20	13,01	4,45	0,743
Hb	12,0	1,4	12,1	1,4	0,336
Htc	35,97	3,88	36,64	3,97	0,419
Plt	377,5	120,7	347,2	147,4	0,325
Ph	7,47	,09	7,46	,06	0,498
PCO2	37,61	8,59	37,18	7,05	0,916
PO2	48	21	49	27	0,566
HCO3	26,9	5,4	26,5	4,6	0,910

Hastalarımız arasında sadece kreatinin açısından anlamlı bir farklılık saptandı (p:0,013). Diğer tetkikler açısından tipik ve atipik hastalar arasında 3 yıllık izlem süresi içinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Kistik fibrozis; akciğer, pankreas ve hepatobiliyer sistemi etkileyen, otozomal resesif geçen kalıtsal bir hastalıktır. Tüm bu sistemleri etkileyen ana sebep, elektrolit ve su transportundaki bozukluk sonucu salgılarının dehidrate olmasıdır. Kistik fibrozis tanısı çoğunlukla erken yaşlarda konulsa da erişkin yaşta tanı alan hastalar da mevcuttur. Erken tanı, hastaların yaşam kalitesini artırıp, morbidite ve mortaliteyi azalttığından dolayı çok önemlidir. Bu amaçla ülkemizde de Ocak 2015 tarihi itibarıyla kistik fibrozis açısından topuk kanından immün reaktif tripsinojen (İRT) bakılması, yenidoğan tarama programı (YTP) kapsamına alınmıştır.

Bu çalışmada 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda yenidoğan tarama programı kapsamında İRT (+) saptanan hastalardan tanı alan 59 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Kistik fibrozis hastalığı otozomal resesif geçen bir hastalık olması sebebiyle akraba evliliği sık olan yerlerde sıklığının fazla olması beklenir. Dünyadaki insidansı 1/2000-1/3000 arası seyretmektedir (2). Ülkemizde ise sıklığının 1/2000-1/2500 arası olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda henüz geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Yenidoğan tarama programı ile birlikte kistik fibrozis merkezleri, insidans çalışmaları yapmaya başladılar. Konya ilinde 1 Ocak 2015-28 Ağustos 2017 tarihleri arasında YTP ile tanı alan hastaların ortalama sıklığı Pekcan ve arkadaşları tarafından 1/2566 olarak saptanmıştır. Kayseri ilinde 1 Ocak 2015-31 aralık 2016 tarihleri arasında YTP ile tanı alan hastalarda KF sıklığı 1/3498 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da 1 Ocak 2015-1 Ocak 2018 Tarihleri arasında YTP ile tanı alan hastaların insidansı 1/4205 olarak saptandı. Çalışmamızda insidansın düşük çıkmasının sebebi 2015 verilerinin yetersiz olmasına ve henüz tanı aşamasındaki birkaç hastanın çalışma dışı bırakılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bölgemizde akraba evliliğinin de fazla olması nedeniyle insidansın daha yüksek olduğunu tahmin etmekteyiz.

Kistik fibrozis her iki cinsiyeti de etkilemektedir. Hastalarımızın 33 (%55.9) 'ü erkek, 26 (%44.1)'sı kızdı. E/K oranı 1.26 idi. Konya ili KF YTP ile tanı alan 38 hastanın 22'si kız, 16'sı erkek, kayseri ili YTP ile tanı alan 13 KF hastasının 9 tanesi

erkek, 4 tanesi kızdı. Marmara üniversitesinde 2017 ‘de yapılan bir çalışmada Ocak 2015’ten sonra YTP ile tanı alan 99 hastanın 52’si (%52.5) erkek, 47’si (%47.5) kız saptanmıştır. Çukurova Üniversitesinde 2015-2016 yıllarında YTP ile tanı alan 367 hastadan 191 (%52)’i kız, 176 (%48)’sı erkek saptanmıştır. Çeşitli merkezlerde yapılan çalışmalarda kız erkek oranları farklı bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da erkek hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte kız ve erkek sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastanemiz kistik fibrozis merkezi, Diyarbakır ve doğusundaki tüm şehirlere hizmet veren tek merkez olduğu için hastalarımız sadece Diyarbakır’dan değil aynı zamanda Mardin, Batman, Siirt, Şırnak gibi çevre illerden de gelmektedirler. Daha önce yine hastanemizde 2014 yılında Dr. Lokman Timuroğlu’nun tez çalışmasına göre takipli hastalarının %64.6’sını Diyarbakırdan gelen hastalar oluşturmaktaydı. Bizim çalışmamıza göre ise hastaların %44.1’i Diyarbakırdan, sonra en sık %13.6’sı Batmandan gelmişti. Bunu sırayla Siirt %10.2, Mardin %8.5 ve Şırnak %8.izlemektedir. Diyarbakır dışından daha fazla hastaya tanı konulmasını, YTP ile hastalığı daha fazla yakalamamıza ve son yıllarda kistik fibroze daha fazla önem verilmesine bağlamaktayız. Fakat bu konuda gerek ulaşım ve kistik fibrozis merkezine uzaklık, gerekse de halen daha kistik fibrozis hakkında yeterli düzeyde bilinçlendirme oluşturulmadığını düşündüğümüzden bu sayının daha fazla olduğunu düşünmekteyiz. Bu konuda periferde çalışan gerek pediatrist, gerekse de aile hekimlerine yönelik yapılacak eğitimler ve sağlık müdürlükleri işbirliğiyle bu sayının daha da artırılacağına inanmaktayız.

Kistik fibrozis tanısının erken yaşta konulması hastanın yaşam süresini ve kalitesini doğrudan etkilemektedir. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği 2008-2009 kayıtlarına göre hastaların %60’ı ilk 1 yaş içinde tanı almaktadır (191). Zeynep Kamil Hastanesi’nde 1998-2003 yılları arasında Meltem R. ve arkadaşları tarafından 23 hastalık bir çalışmada, hastaların en fazla 4-6 ay arasında tanı aldıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece YTP ile tanı alan hastaları incelediğimizden %100’ü ilk bir yaş içinde tanı almıştı. En erken tanı alanı 1 ay en geç tanı alanı ise 12 aylıktı. Ortalama tanı yaşı ise 4.46 (+/- 3.05 ay) saptandı. Hastaların %83.1 ‘i ilk 6 ay içinde tanı alan hastalardı. Bu da erken tanı anlamında

sonuçlarımızın yüz güldürücü olduğunu ve YTP'nin KF tanısı koymadaki önemini ve başarısını göstermektedir.

KF hastalığı genetik ve otozomal resesif geçişli bir hastalık olması sebebiyle akraba evliliği ve aile öyküsü görülme sıklığını artırmaktadır. Zeynep Kamil Hastanesi'nde 1998-2003 yılları arasında Meltem R. ve arkadaşları tarafından 23 hastalık bir çalışmada akraba evliliği %66.2 saptanmış. Karakoç F. Ve ark'nın yaptığı 60 KF hastasının baz alındığı bir çalışmada akraba evliliği % 28.3 olarak saptanmıştır. Kendi çalışmamızda da hastalarımızın %83.1'inde akraba evliliği saptandı. Daha önceki çalışmalara göre daha yüksek saptanması bölgemizin sosyo-kültürel durumuyla açıklanabilir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2011 verilerine göre Türkiye geneli akraba evliliği oranı % 21.2 iken güneydoğu Anadolu bölgesi bölgesi ortalaması %57.1 olarak bulunmuştur. Bu oran da çalışmamızdaki akraba evliliği oranının yüksekliğini açıklamaktadır.

Zeynep Kamil Hastanesi'nde 1998-2003 yılları arasında Meltem R. ve arkadaşları tarafından 23 hastalık bir çalışmada ailede başka KF hastalık öyküsü %21.7 saptanmıştır. Meram Tıp Fakülte'sinde 2014 yılında yapılan tez çalışmasında benzer kardeş öyküsü % 21 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise benzer kardeş öyküsü %18.6 olarak saptandı. Bizim sonuçlarımız daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak saptandı.

Kistik fibrozis çeşitli sistemleri etkileyen kronik bir hastalık olması nedeniyle çok farklı klinik şikayetlerle hastaneye başvuruabilirler. Fransa'da 5140 vakanın baz alındığı Kistik fibrozis derneği (KFD) 2007 verilerine göre, tanı anında hastaların %34.6'sının solunum sistemi semptomları ile, % 26.4 'ünün asemptomatik YTP ile, %19.6'sının yağlı gayta/ishal ve malabsorbsiyon şikayetleriyle, %15'inin büyüme gelişme geriliği ile, %11.4'ünün ise mekonyum ileusu ile başvurduğu belirtilmiştir (191). 2004 yılında ABD'de yayınlanan 1998-2000 yılları arasında 27703 KF hastasının dahil edildiği kistik fibrozis vakfı (KFV) kayıtlarına göre tanı alma esnasındaki şikayetler incelenmiş %22.9'u solunum sistemi şikayetleri ile, %23.8'i GİS'e ait şikayetler ile, %37'sinin hem solunum hem GİS'e ait şikayetlerle, %13.1'i elektrolit dengesizliği ve karaciğer problemleri ile, %3.1'i ise diğer sistemlere ait şikayetlerle başvurmuş. Bizim çalışmamızda tanı anında hastalarımızın % 39'unun herhangi bir şikayeti mevcut değildi. %22.1'inde büyüme gelişme geriliği,

%18.7'sinde solunum sistemi kaynaklı şikayetler, %5.1'inde Gastrointestinal sisteme ait şikayetler, %8.5'inde elektrolit bozukluğu mevcuttu. %1.7'si sepsis tablosundaydı. %3.4'ü ise daha önce mekonyum ileusu nedeniyle opere edilmişti. Hastalarımızın literatüre göre başvuru anında şikayetlerinin daha az olması hastalarımızın tamamının 1 yaş altında tanı alan hastalar olmasından kaynaklıdır. Buna rağmen yinede hastaların başvuru anında daha az şikayetleri olmasını beklerdik. Bu da bize ailelerin halen YTP'ını çok ciddiye almadıklarını, aile hekimleri tarafından yönlendirilmelerine rağmen hastada bulgu gelişmedikçe hastaneye getirmediklerini göstermektedir. Bu da hastaların tanı almasında gecikmelere yol açmakta ve morbiditeye olanak sağlamaktadır. YTP'ı pozitif saptanmasına rağmen ailelerin çocuklarını geç getirmelerinin bir sebebi de yaşadıkları yerlerin kistik fibrozis merkezimize uzak oluşu kabul edilmektedir.

Kistik fibrozisde akciğer fonksiyonları beslenme ile yakından ilişkilidir (192). Bu nedenle KF tedavisinde beslenmenin düzenlenmesi önemli yer tutmaktadır. Kistik fibrozis vakfı (KFV), ABD'de KF hastalarının normal çocuklar gibi büyüme gelişmelerinin %50 persentilde olmasını hedeflemektedir. ABD'de 1990'dan 2010 yılına kadar izlenen hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) persentillerinde belirgin düzelme olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan vücut ağırlığı (VA) Z skoru en düşük olanı <-4 , ortalama VA Z skoru -1.47 idi. En küçük boy Z skoru <-4 ortalama boy Z skoru -1.23 idi. Hastalarımızdan en küçük VKİ 8.7 ortalama VKİ $14.79 (+/- 1.8)$ olarak saptandı. Hastalarımızda normal çocuklarda beklenen VA ve boy Z skorları ile VKİ'nden daha düşük değerler saptadık. Bu da bize tanı koyduğumuz hastaların beslenmesine daha dikkatli yaklaşmamız gerektiğini göstermektedir. YTP ile tanı alan küçük yaş KF hastalarının ailelerine anne sütünün önemi bir kez daha vurgulanmalıdır. Bu hastaların beslenmesi, anne sütleri yetersiz kalması durumunda uygun formül mamalar ile desteklenmelidir. Bizim hastalarımızın %47.1'inin beslenmesi formül mama ile desteklenmekteydi.

Hastalarımızın 3 yıllık takip süresi içinde tetkikleri değerlendirildiğinde hiçbirisinde böbrek fonksiyon testlerinin bozulmadığı, %18'inde hipoalbuminemi (<3), %11'inde ALT ve % 37.2'sinde AST yüksekliği, %16,9'unda elektrolit bozukluğu, %15,2'sinde vitamin D eksikliği, %23'ünde anemi, %28.8'inde kan gazında bozukluk, %25.7'sinde en az bir kez CRP (>0.02)

yüksekliği saptandı. Hastalarımızın tetkik sonuçlarının ortalaması alındığında ALT 48.6 (+/-84), AST 85.2 (+/-195.2), Na 134.3 (+/- 1.1), CRP 1.4 (+/- 2.9) , VİT D 23.5 (+/- 13.6), Ph 7.46 ±0.7, HCO₃ 26.6 (+/- 4.9) olarak saptandı. Hacettepe üniversitesinde 2012 yılında 300 olgunun dahil edildiği bir çalışmada %40.9'unda anemi, %40.9'unda transaminaz yüksekliği ve %13.4'ünde elektrolit bozukluğu saptanmış. Bizim çalışmamızda da Hacettepe verilerine yakın değerler saptandı. Kistik fibrozis hastalarında karaciğer etkilenmesi erken gelişen bir komplikasyondur ve sıklığı %27-35 arasında saptanmaktadır (65). ABD 2008 KfV verilerine göre karaciğer komplikasyonları vakaların %11'inde bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da sadece ALT değeri baz alındığında ABD verilerine, ALT ve AST birlikte değerlendirildiğinde Hacettepe Üniversitesi verileri ile uyumlu görünmektedir.

Kistik fibrozis hastalarında pankreatik yetmezlik tanısı klinik olarak konmaktadır. Pankreatik fonksiyonları değerlendirmek için fekal elastaz, pankreatik elastaz ve serum tripsinojen ölçümü yapılabilir. Literatüre göre pankreas yetmezliği kistik fibrozis hastalarında yenidoğan döneminde % 40-50, bir yaşında ise %85-90 oranında bildirilmiştir (172). ABD KfV kayıtlarına göre 2010 yılında hastaların % 86.2'si pankreatik yetmezlik nedeniyle pankreas replasman tedavisi almaktadır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın tamamında YTP kapsamında topuk kanından alınan kanda tripsinojen değeri yüksek çıkan hastalardı. Hastalarımızın %62,7'sinin fekal elastaz sonucu bulunmamaktaydı. Bunun da sebebi hastanemiz laboratuvarında fekal elastaz çalışılmamasıdır. İlimizde sadece özel bir merkez bu tetkiki çalışmakta fakat bu da hastalara maddi bir külfet oluşturduğundan hepsi bu testi yaptıramamaktadır. Fekal elastaz sonucu çalışılan hastalarımızın %45,4'ünde düşük saptandı. Fakat hastalarımızın %55.9'ü pankreatik enzim replasmanı almaktadır. Bu sonuç literatüre göre düşük görünmektedir. Fakat hastalarımızın bir kısmı henüz bir yaşını dahi doldurmamış olması nedeniyle bu sayının zamanla yükseleceği kesindir.

Kistik fibrozis hastalığına, yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan bir lokusta yer alan 1500 ün üzerindeki mutasyon neden olmaktadır. Kistik fibrozis hastalığı için ilk tanımlanan ve en sık görüldüğü tahmin edilen mutasyon F508del mutasyonudur. Bizim ülkemizde de F508del mutasyonunun %20-30 aralığında bulunduğu kabul edilmektedir (194). Boğaziçi Üniversitesinde Onay ve ark'nın

yaptığı çalışmada (195) F508del sıklığı %18.8, Hacettepe üniversitesinde yapılan bir çalışmada F508del sıklığı %28.4, N1303K sıklığı %3.7 ve R347H sıklığı da %3 oranında saptanmış (194). 2010 ABD KfV kayıtlarına göre (196) F508del sıklığı %88.5, Fransa KfD kayıtlarına göre (191) F508del sıklığı %43.1 ve Avrupa KfD 2008-2009 verilerine göre (190) F508del sıklığı % 64.5 olarak bulunmuş en yüksek sıklıkta ise %82.6 ile Danimarka'da saptanmış. Bizim çalışmamızda ise 59 hastadan 32'sine genetik mutasyon analizi yapılmıştı. Bu 32 hastanın % 46'sında çalışılan mutasyonlardan herhangi birine rastlanmadı. F508del mutasyonu hastalarımızın %21.7'sinde pozitif saptandı. Sonra sırasıyla % 6.2 PE92K ve %3.1 ile p.K68E, F1052V, L633I ve G542X gibi mutasyonlar saptandı (Tablo29). Bizim çalışmamızdaki veriler ülkemizdeki tahmin edilen F508del sıklığını desteklemektedir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Fakat batı toplumlarına göre sıklığı daha düşük bulunmuştur.

Kistik fibrozis tedavisi altta yatan nedenin tedavisi, KfTR protein fonksiyonlarının düzeltilmesine yönelik tedavi gibi kapsamlı ve çok yönlü bir tedavidir. Kakış ve arkadaşlarının 72 KF hastayı baz alarak yaptıkları bir çalışmada, KF hastalarında pankreatik enzim replasmanının %47, brokodilatör tedavisi ve fizyoterapinin %11, multivitamin kullanımının %76 vakada kullanıldığını saptamışlardır. 1998-2003 yılları arasında Zeynep Kamil hastanesinde 23 KF hastasının baz alındığı bir çalışmada, hastaların %50'sinin pankreatik enzim replasmanı, %82'sinin göğüs fizyoterapisi, %82'sinde inhaler kortikosteroid, %82'sinde inhaler beta-2 agonist ve %86'sının multivitamin desteği aldığı bildirilmiştir. ABD 2010 KfV verilerine göre 2000 yılında olguların %92.6'sının, 2010 yılında %86.2'sinin pankreas enzim replasman tedavisi aldığı, 2000 yılında %56.6'sının 2010 yılında ise %78.4'ünün dornaz alfa kullanıldığını saptanmıştır (192). Bizim çalışmamızda hastalarımızın antibiyoterapi dışında aldıkları tedaviler incelendiğinde %64.4'ünün dornaz alfa kullandığı, %55.9'unun pankreatik enzim replasman tedavisi aldığı, %62.7'sinin multivitamin desteği aldığı, %33.9'unun inhaler kortikosteroid ve inhaler beta 2 agonist kullandığı, %18.6'sının tuz desteği aldığı ve %47.5'inin enteral beslenme desteği aldığı saptandı. Bizim veriler de genel olarak literatüre yakın veriler saptandı. Inhaler tedavinin daha düşük saptanması

hastalarımızın henüz akciğer fonksiyonlarının çok fazla bozulmadığını göstermektedir. Zamanla bu sıklığın artması beklenmektedir.

Kistik fibrozis hastalarında hastalığın patogenezinin kaynaklı sekresyonlarda belirgin koyulaşma görülür. Bunun sonucu olarak akciğerde koyu balgam birikimi görülür. Bu koyu balgam nedeniyle akciğerlerin normal florası bozularak normalde balgamda bulunmaması gereken mikroorganizmaların üremesine yol açar. Bu hastaların balgam kültürlerinde ilk dönemlerde *S.aureus* üremesi gerçekleşirken daha ileriki dönemlerde *P.aeruginosa* üremeleri gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda KF hastalarında *P.aeruginosa* kolonizasyonunun bebeklerde %15-20, çocuklarda %30-40, adolesanlarda %60 ve erişkinlerde %80 oranında saptanmıştır (197). Semiz K. ve arkadaşlarının 1999-2002 yılları arasında 58 (1ay- 20 yaş) kistik fibrozis hastasını baz alarak yaptıkları çalışmada, hastaların boğaz ve balgam kültürlerinde %48 oranında *S.aureus*, %17 oranında *H.influenza* ve %13 oranında *P.aeruginosa* üremesi gerçekleşmiştir. ABD KfV 2010 verilerine göre KF hastalarının balgam ve boğaz kültürlerinde % 67 oranında *S.aureus*, % 51.2 oranında *P.aeruginosa* ve % 25.7 oranında da MRSA üremesi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın gerek tanı anında gerekse de 3 yıllık izlem süreçleri içinde alınan balgam ve boğaz kültürlerinde 3 mikroorganizma üremesi gerçekleşti. Hastalarımızın %16.9'unda *S.aureus*, %11.9'unda *P.aeruginosa* ve %5.1'inde *K.pneumonia* üremesi gerçekleşti. Hastalarımızın boğaz ve balgam kültürlerindeki üremeler literatüre göre çok düşük saptanmıştır fakat bundaki ana sebep hastalarımızın en büyük olanının henüz 43 ayını doldurmuş olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın yaşından dolayı literatürle uyumlu olarak en fazla *S.aureus* üremesi gerçekleşmiştir.

Bu çalışmamızda aynı zamanda üreyen mikroorganizmaların kültür antibiyogramlarını da değerlendirdik. *P.aeruginosa* üremesi saptanan hastalarımızda amikasin, gentamisin, piperasilin, sefepim ve netilmisine direnç % 0 iken % 33.3'ü aztreonama ve % 20'si seftazidime dirençli saptandı. *S.aureus* üremesi gerçekleşen hastalarımızda trimetoprim/sulfamethoksazol, fusidik asid ve gentamisine direnç % 0, Ampisiline direnç ise % 100 idi. Siprofloksasin direnci %20, pen G direnci ise %88.9 gibi yüksek bir değer saptandı. *K.pneumonia* üremesi gerçekleşen hastalarımızda gentamisin, siprofloksasin, amikasin ve fusidik asid direnci % 0 iken,

aztreonam ve pen G direnci % 100 idi. Seftazidim ve trimetoprim/sulfametoksazol direnci ise % 50 saptandı. Tunçoğlu E ve ark'nın Gaziosman Paşa Üniversitesinde 2005-2008 yılları arasında yaptıkları çalışmada (198) çeşitli yerlerden alınan kültürlerde 179 *P.aeruginosa* üremesi saptanmış. Bu üremelerden yapılan kültür antibiyogramlarda %5.6 amikasin, %22.9 seftazidim, %39.1 sefepim, %18.4 suşta ise piperasilin direnci saptanmış. Bu çalışmaya göre bizim hastalarımızdaki seftazidim direnci yakın olmakla beraber amikasin gentamisin ve sefepim direncimiz çok daha düşük bulunmuştur. Fırat üniversitesi'nde Yüce P. Ve ark'nın yaptığı bir çalışmada kan kültürlerinde *S.aureus* üreyen 59 hastanın antibiyotik direnci araştırılmış. Hastaların hiçbirinde glikopeptidlere direnç saptanmamış. Sırasıyla diğer antibiyotiklere direnç fusidik asid % 2, siprofloksasin % 22, trimetoprim-sulfametoksazol % 27 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada verilen antibiyotik direnç oranları metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) suşları için verilen değerlerdi. Oysa bizim hastalarımızdan biri hariç tamamı metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşlarıydı. Kendi çalışmamızı bu çalışmayla kıyasladığımızda siproflaksasin direnci benzer iken farklı olarak bizim hastalarımızda glikopeptidlere ek olarak trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SXT) ve fusidik asid direnci de saptanmadı. İstanbul'da yapılan başka bir çalışmada (199) MSSA enfeksiyonlarında siprofloksasine %3, gentamisin %3.2, trimetoprim-sulfametoksazola % 9 olarak saptanmıştır. Kendi çalışmamızla kıyasladığımızda siprofloksasine direncin daha az, gentamisin ve TMP-SXTe daha yüksek direnç bulunmuştur. Hastalarımızda dikkat çeken başka bir husus da ampisilin ve pen G'ye olan yüksek direnç oranıdır. Bu direnç oranı ile *S.aureus* tedavisinde ampisilin ve pen G'nin yeri kalmadığı kanısına varılmıştır. Bir başka hususta üreyen *S.aureus* suşlarımızın antibiyogramlarında direnç gelişimini önlemeye yönelik vankomisin ve linezolidde yönelik çalışma yapılmamış olmasıdır. Fakat klinik tecrübemize göre hem vankomisin hem de linezolidde direnç oranın çok düşük bir değerde olduğu tahmin edilmektedir. Hastalarımızın çok azında (3 tane) *K.pneumonia* üremesi saptandığından istatistiksel anlamlı bir veri toplanamadı.

Kistik fibrozis, birden fazla sistemi tutan bir hastalık olması nedeniyle etkilenen sistemlere ait bulgular ortaya çıktıkça ve komplikasyonlar geliştikçe hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilme ihtiyacı duyarlar. Dicle Üniversitesinde 2014 yılında 48 olgu baz alınarak yapılan retrospektif tez çalışmasında hastaneye

yatış sayısı 4.67 ($\pm$ 4.34) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da 59 olgumuzun 11 (%18.6) tanesinin hiç hastaneye yatışı yoktu. 33 aylık olan bir olgumuzun ise 17 kez hastane yatışı mevcuttu. Hastalarımızın ortalama hastanede göğüs hastalıkları servisine yatış sayısı 2.68 ($\pm$ 3,5) kez olarak saptandı. Ortalama yoğun bakım yatış sayısı ise 0,1 ($\pm$ 0.4) kez olarak saptandı. Zaman ilerledikçe hastalarımızda gelişecek muhtemel komplikasyon ve enfeksiyonlara bağlı olarak hastane yatış sayılarında artış olacağı da bilinen bir gerçektir.

Hastalarımızı tanı anındaki şikayet ve bulgularına göre asemptomatik olanlar ile herhangi bir bulgu veya komplikasyonu gelişmiş olan (septomatik) hastaları 3 yıllık izlem süreleri içinde tetkik sonuçları, balgam kültürlerinde üreme, aldıkları tedaviler ile hastaneye yatış sayıları açısından karşılaştırdığımızda, tetkik sonuçları, aldıkları tedavi ve balgam kültürlerinde üreme açısından bir fark göremedik. Her iki grupta da benzer bulgular saptadık. Başvuru anında septomatik olanların ortalama hastaneye yatış sayıları 4 kez iken asemptomatik olanların ortalama yatış sayıları 1 kezdi ($p=0.016$)(tablo:26). Bu veri de bize hastaları asemptomatik dönemde henüz bir bulgu vermemişken yakaladığımız takdirde gerek aileye vereceğimiz eğitim gerekse de hastaya uygulayacağımız fizyoterapi ve destek tedavileri ile hastaların hastaneye yatış ihtiyacını belirgin şekilde azaltacağını göstermektedir.

Çalışmaya aldığımız tüm hastalar yenidoğan tarama programı ile İRT (+) saptanan hastalardı. Bu hastalarımızın güncel yaşlarına baktığımızda en küçüğü 1 ay en büyüğü ise 43 aylıktı. Bu hastalarımızı 01 Ocak 2015 ile 01 Ocak 2018 tarihleri arasında takip ettik. Hastalarımızı takip sürelerine göre; 0-12 ay (22 hasta), 13-24 ay (19 hasta), 25-36 ay (14 hasta) ve 37-48 ay (4 hasta) olarak 4 farklı gruba ayırdık ve bu 4 grubu balgam kültürlerinde üreme, hastanede yatış sayısı ve aldıkları tedavi açısından karşılaştırdık. Balgam kültürlerinde üreme açısından baktığımızda *P.aeruginosa* ve *K.pneumonia* üremesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bunun sebebinin üremesi olan hastalarımızın sayısının yetersiz olması ve henüz hastalarımızın yaşının küçük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hastaların yaşı büyüdükçe üreme sayılarında anlamlı artış olmasını bekleriz. Çünkü KF hastalarında *S.aureus* erken yaşlarda üreme saptanırken *P.aeruginosa* daha ileri yaşlarda üremeye başlar ve kolonizasyon oluşturur (200). İzlem grupları arasında *S.aureus* açısından ise anlamlı farklılık saptandı ($p=0.011$)(tablo 31). En sık yaşı 13-

24 ay (6 hastada) arasında olan hastalarında üreme saptandı. Takip süresine göre ayırdığımız 4 grup hastaneye yatış sayıları açısından da anlamlı farklılık saptandı ($p=0.011$). Yaşları arttıkça hastane yatış sayılarının da paralel olarak arttığı görüldü. Aldıkları tedaviler açısından karşılaştırdığımızda ise sadece dornaz alfa (pulmozym) kullanımı açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık saptadık ($p=0.044$). Yaşları arttıkça dornaz alfa kullanan hasta sayısı da artmaktaydı. KF hastalarında solunum yollarındaki koyu dehidrate sekresyonlar zamanla arttıkça hastalarda akciğer enfeksiyonları için zemin oluşturmaktadır bundan dolayı mukus içindeki nötrofillerin yıkımı sonrası artan serbest DNA'ları yıkmak amacıyla dornaz alfa kullanımı ihtiyacı oluşmaktadır.

Yenidoğan tarama programı ile kistik fibrozis merkezimize başvuran hastaların tanısı ter testi, klinik bulgular ve genetik mutasyon analizi gibi yöntemlerle konuldu. Hastalarımızda ter testi macroduct kondüktivite yöntemiyle yapıldı ve sonuçlar alındı. Bu yöntemle ter testi, kondüktivite değeri 0-60 mmol/L aralığında ise normal, 60-90 mmol/L aralığında ise şüpheli, 90 mmol/L ve üzerindeki değerler ise pozitif olarak kabul edildi. Hastalarımızda ter testi >90 mmol/L olanlar ile ter testi <90 mmol/L olup KF tanısı alan hastaları 3 yıllık izlem süreleri içinde laboratuvar sonuçlarını karşılaştırdık. Her iki hasta grubunda da laboratuvar sonuçları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

6. SONUÇLAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda, 1 Ocak 2015 ile 1 Ocak 2018 tarihleri arasında yenidoğan tarama programı kapsamında İRT (+) saptanıp hastanemizde kistik fibrozis tanısı alan 59 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

1. 3 yıllık KF insidansı Diyarbakır için 1/4205 olarak saptandı.
2. Olguların 33 (%55.9)'ü erkek, 26 (%44.1)'sı kızdı. E/K oranı 1,26'dır.
3. En erken tanı yaşı 1 ay, ortalama tanı yaşı 4.18 (+/-2.93) aydır. %83.1'i ilk 6 ay içinde tanı almıştır.
4. Olguların % 44.1'i Diyarbakır, geri kalan Batman, Siirt, Mardin ve Şırnak gibi çevre illerden gelen hastalardı.
5. Olguların % 83.1'inde anne-baba arasında akrabalık saptandı.
6. Olgularımızın %39'u tanı anında asemptomatikti. Sonra sırayla %22.1'inde büyüme gelişme geriliği, %18.7'sinde solunum sistemi kaynaklı şikayetler, %5.1'inde gastrointestinal sisteme ait şikayetler, % 8.5'inde elektrolit bozukluğu mevcuttu. % 3.4'ü mekonyum ileusu nedeniyle öncesinde opere olmuştu.
7. Olgularımızda en düşük Vücut ağırlığı Z skoru <-4, ortalama VA Z skoru -1.47, en küçük boy Z skoru <-4, ortalama boy Z skoru -1.23 saptandı.
8. Tetkik sonuçlarına bakıldığında olguların %18'inde hipoalbuminemi, %37.2'sinde KCFT yüksekliği, %16.9'unda elektrolit bozukluğu, %15.2'sinde D vitamin eksikliği, %23'ünde anemi ve %28.8'inde kan gazı değerlerinde bozukluk saptandı.
9. Olgularımızın mutasyon analizi incelediğinde en sık (% 21.7) F508del mutasyonu saptandı.

10. Olgularımızın %64.4'ü dornaz alfa, %55.9'u pankreatik enzim replasmanı, %62.7'si multivitamin desteği, %33.9'u inhaler kortikosteroid ve inhaler beta 2 agonisti, %18.6'sı tuz, %47.5'i enteral beslenme tedavisi almaktadır.
11. Balgam ve boğaz kültürlerinde olgularımızın %16.9'unda S.aureus, %11.9'unda P.aeuroginosa ve %5.1'inde K.pneumonia üremesi gerçekleşti.
12. P.aeuroginosa üreyen hastalarımızda aminoglikozitlere, sefepim, piperasilin ve netilmisine, S.aureus üreyen olgularımızda ise trimetoprim/sulfometoksazol, fusidik asid ve gentamisine direnç saptanmadı.
13. Olgularımızın ortalama ocuk göğüs hastalıkları servisine yatış sayısı 4.67 (+/-4.36), yoğunbakım ünitesine yatış sayısı ise 0.1(+/-0.4) kez olarak saptandı.

7. KAYNAKÇA

1. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of the etiology. *Am J Dis Child*. 1946; 72: 62–80.
2. Romeo G, Devoto M, Galletta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent *Hum enet*, 1989; 84: 1-5
3. Gadsby, D.C. Vergani, P. ve Csanády, L. “The ABC Protein Turned Chloride Channel whose Failure Causes Cystic Fibrosis”, *Nature*, 2006; 440:477–483.
4. Le Drévo MA, Benz N, Kerbiriou M, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008;1782:605–614
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 1989; 245: 1059-65.
6. Quinton MP. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999; 79: 3-22.
7. Nixon HH. Meconium ileus; a report of a successfully treated case and a study of the surgical aspects of a series of 14 cases. *Br J Surg*. 1953; 41: 184-188.
8. Garrod AE, Hurlley WH. Congenital family steatore- electrolyte movement in exocrine tissues. *Lancet*. 1968; 2: 455–460.
9. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938; 56: 344–399.
10. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. *J Mich. State. Med. Soc*. 1945; 44: 587–594.

11. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1953; 12: 549–563.
12. Riordan, J.R. ve diğerleri. "Identification of the Cystic Fibrosis Gene: cloning and Characterization of Complementary DNA", *Science*, 1980; 245:1066-1073.
13. MacKenzie, T. ve diğerleri. "Longevity of Patients with Cystic Fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: Survival Analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry", *Annals of Internal Medicine*, 2014; 161:233-241.
14. Boucher, R.C. "Airway Surface Dehydration in Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Therapy", *Annual Review Medicine*, 2007; 58: 157-170.
15. Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N ve ark. Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011; 54: 22-27.
16. Goss C.H. ve Burns J.L. "Exacerbations in Cystic Fibrosis. 1: Epidemiology and Pathogenesis", *Thorax*, 2007; 62: 360-367.
17. Cutting, G.R. "Cystic Fibrosis Genetics: from Molecular Understanding to Clinical Application", *Nature Reviews Genetics*, 2015; 16: 45–56.
18. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting G. Cystic fibrosis. : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. , *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 5121–5188
19. Wang, Y. Wrennall, A.J. Cai, Z. Li, H. ve Sheppard, D.N. "Understanding how Cystic Fibrosis Mutations Disrupt CFTR Function: from Single Molecules to Animal Models", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2014; 52:47- 57.
20. Thomas E. *Clinical Disorders of Membrane Transport Processes*. Plenum Medical Book Company. 1987; 141-149. 76
21. Bear, C.E. Li, C.H., Kartner, N., Bridges, R.J., Jensen, T.J., Ramjeesingh, M. ve Riordan, J.R. "Purification and Functional Reconstitution of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)", *Cell*, 1992; 68:809–818.

22. Zielenski, J. ve Tsui, L.C. "Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations". Annual Reviews Genetics, 1995; 29: 777–807.
23. Ramsey, B.W. ve diğlerleri. "A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation", New England Journal of Medicine, 2011; 365:1663–1672.
24. Holland, I.B. Cole, S.P.C. Kuchler, K. ve Higgins, C.F. ABC Proteins: From Bacteria to Man, Academic Press, London, UK: 2003.
25. Neyzi O. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2010; 1110-1118.
26. Bozoky, Z. Krzeminski, M. Chong, P.A. ve Forman-Kay, J.D. "Structural Changes of CFTR R Region Upon Phosphorylation: A Plastic Platform for Ġntramolecular and Ġntermolecular Ġnteractions, FEBS Journal, 2013; 280(18):4407–4416.
27. Ünal F, Semizel E, Serdar M ve ark. Çocuklarda ülseratif kolit tanısının belirlenmesinde fekal kalprotektinin rolü. Güncel Pediatri Dergisi. 2012; 10: 80-84.
28. Cystic Fibrosis Mutation Database, <http://www.genet.sickkids.on.ca> 10 Ekim 2018. 78
29. Rosenstein, B.J. ve Cutting, G.R. "The Diagnosis of Cystic Fibrosis: A Consensus Statement", Journal of Pediatrics, 1998; 32:589- 595.
30. Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional genetics laboratories. Hum Mutat. 1995; 6: 326-333.
31. Scanlin TF, Glick MC. Terminal glycosylation in cystic fibrosis. Biochim Biophys Acta. 1999; 1455: 241-253
32. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Hospital Practice 1997; 32: 115-8.
33. Clain J, Lehmann-Che J, Dugueperoux I, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. Hum Mutat, 2005; 25: 360-71.
34. Schwarz M, Gardner A, Jenkins L, et al. Testing Guidelines for molecular diagnosis of cystic fibrosis. Guidelines ratified by the UK Clinical Molecular Genetics Society, 2009.

35. Rowe, S.M. Miller, S. ve Sorscher, E.J. "Cystic Fibrosis", New England Journal of Medicine, 2005; 352:1992–2001.
36. Lukacs, G.L. ve diğeri. "The -F508 Mutation Decreases the Stability of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in the Plasma Membrane: Determination of Functional Half-Lives on Transfected Cells". The Journal of Biological Chemistry, 1993; 268(15):21592– 21598.
37. Howard, M., Frizzell, R.A. ve Bedwell, D.M. "Aminoglycoside Antibiotics Restore CFTR Function by Overcoming Premature Stop Mutations", Nature Medicine, 1996; 2:467–469.
38. Sheppard, D.N., Rich, D.P., Ostedgaard, L.S., Gregory, R.J., Smith, A.E. ve Welsh, M.J. "Mutations in CFTR Associated with Mild-Disease-Form Cl-Channels with Altered Pore Properties", Nature, 1993; 362: 160–164.
39. Zielenski, J. ve Tsui, L.C. "Cystic Fibrosis: Genotypic and Phenotypic Variations". Annual Reviews Genetics, 1995; 29: 777–807.
40. Bozkurt-Güzel, Ç. Gerçeker, A.A. Kistik Fibrozun Moleküler Biyolojisi ve Patogenezi Enfeksiyon Dergisi, 2006; 1 (20), 73-78.
41. Veit, G. Avramescu, R.G. Chiang, A.N. Houck, S.A. Cai, Z. Peters, K.W. ve diğeri. From CFTR Biology Toward Combinatorial Pharmacotherapy: Expanded Classification of Cystic Fibrosis Mutations. Molecular Biology of the Cell, 2016; 27, 424-433.
42. The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. Correlation between genotype and phenotype in cystic fibrosis. N Engl J Med. 1993; 329: 1308-1318.
43. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A review of epidemiology and pathobiology. Clin Chest Med. 2007; 28: 279-288.
44. Massery, M. Musculoskeletal and neuromuscular interventions: a physical approach to cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine, 2005; 98 Suppl 45, 55-66.
45. Boyle, M.P. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2003; 9 (6), 498-503

46. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, et al. In: Bralow L. Diseases of the airways. Diagnosis of diseases of the chest. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1990: 1208-1219.
47. Colten RH. Cystic Fibrosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine 2. Hamburg: McGraw-Hill Book Company. 1987; 1085-1087.
48. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and pancreas: recent scientific advances. J Clin Gastroenterol. 1999; 29: 138-142.
49. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. Respiration, 2007; 74: 241-51.
50. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. Eur Respir J, 2008; 32: 1068-81.
51. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. J Cystic Fibrosis, 2005; 4: 3-5.
52. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? Am J Physiol Cell Physiol, 2006; 291: 218-30.
53. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular nH₂O₂ and inflammatory cytokine production. PLoS ONE, 2008; 3: e3367.
54. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. Arch Dis Child, 2006; 91: 786-8
55. Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? Expert Rev Mol Diagn, 2008; 8: 359-63.
56. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, Mostafa OA. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. Acta Paediatr, 2006; 95: 1066-9.
57. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005; 40: 199-201.

58. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*, 2006;55: 1939-45.
59. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology*, 2007; 7: 447-50. 6
60. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2007; 13: 529-36.
61. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch*, 2009; 457: 1227-36.
62. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2006; 41: 35-49.
63. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol*, 2000; 62: 467-91.
64. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kendig's Disorders of Respiratory Tract in Children*. Philadelphia, Saunders, 2006;7: 866-72.
65. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 2011; 12 (2), 008-012.
66. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice, Appleton & Lange, 2001; 6: 257-263.
67. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*, 2009; 30: 1891-904. 51
68. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet*, 2002; 10: 583-90.
69. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic Fibrosis Foundation Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*, 2008;153: S4-S14.
70. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*, 2004 Oct;126(4):1215-24.
71. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimaraes RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2009; 75: 806-13.

72. Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child*, 1993; 147: 258-60.
73. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008;16: 231-6.
74. Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2002; 23: 179-96.
75. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002; 111: 1081-6.
76. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. London, Hodder Arnold, 2007;3: 137-291.
77. Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kendig's Disorders of Respiratory Tract in Children*. Philadelphia, Saunders, 2006;7: 873-87.
78. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet*, 2003; 361: 681-9.
79. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J*, 2000; 16: 464-71.
80. Akata D, Akhan O, Ozcelik U, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol*, 2002; 41: 26-33.
81. Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*, 2008; 84: 18-25.
82. Çobanoğlu N, Atasoy H, Özçelik U, et al. Relation of bone mineral density with clinical and laboratory parameters in pre-pubertal children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2009;44: 706-12.
83. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*, 2005; 146: 681-7.
84. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16: 231-6.
85. Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 150-6.

86. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 67-70.
87. Özçelik U, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 22-7.
88. Li L et al. Development and characterization of dried blood spot materials for the measurement of immunoreactive trypsinogen. *J Med Screen* 2006; 13: 79 - 84
89. Castellani C et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8 153 - 173
90. Crossley JR et al. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1: 472 - 4
91. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 2006; 61: 627-35. 54
92. Patient Registry: Annual Data Report 2012.
93. Castellani, C. ve diğerleri. "Consensus on the Use and Interpretation of Cystic Fibrosis Mutation Analysis in Clinical Practice", *Journal of Cystic Fibrosis*, 2008; 1: 179-196.
94. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical Mignificance of *Staphylococcus aureus* smallcolony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 168-72. 55
95. Conway S, Denton M. *Staphylococcus aureus* and MRSA. In: Bush A, Alton EFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A; eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland, Karger AG, 2006; 153-9.
96. Kahl BC, Duebbers A, Lubritz G, et al. Population Dynamics of persistent *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. *J Clin Microbiol*, 2003; 41: 4424-7.
97. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2005 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.
98. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; Vol 176. pp 957-969

99. Tiddens HAWM, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. Cystic Fibrosis. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD; eds. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2008; 871-87.
100. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced by inhaled tobramycin. *Pediatr Pulmonol* 1999; 19: 106-7.
101. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-64.
102. Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
103. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant Gramnegative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 509-15.
104. Blumer JL, Saiman L, Kontsan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2336-46.
105. Tiddens HAWM, Devadason SG. Delivery of therapy to the cystic fibrosis lung. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. Great Britain: Hodder Arnold Ltd, 2007; 185-98.
106. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1740-6.
107. Quittner AL, Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 269-76.
108. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
109. Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-4.

110. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:841-9.
111. Littlwood JM, Miller MG, Chonheim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 865.
112. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patient with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrobiol Chemother* 1987; 9: 831-8.
113. Voynow J, Scanlin T. Cystic fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI; eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. China: Mc Graw Hill Medical, 2008; 118-23.
114. Brand PLP. Bronchodilators in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000; 93: 37-9.
115. Ramsey BW. Management of pulmonary diseases in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1996; 335: 179-89.
116. Macfarlane PI, Heaf D. Changes in airflow obstruction and oxygen saturation in response to exercise and bronchodilators in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 8: 4-11.
117. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003428.
118. Larsen GL, Barron RJ, Landay RA, et al. Intravenous aminophylline in patients with cystic fibrosis: pharmacokinetics and effect on pulmonary function. *Am J Dis Child* 1980; 134: 1143-8.
119. Peterson NT, Hoiby N, Mordhorst CH. Respiratory infections in cystic fibrosis patients caused by virus, chlamydia and mycoplasma. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 623-8.
120. Cong EL, Ellis ME, Webb AK. Infective respiratory exacerbations in young adults with cystic fibrosis: role of viruses and atypical microorganisms. *Thorax* 1989; 44: 739-42.
121. Hiller JC. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65: 397-8.

122. Brueton MJ, Ormerod LP, Shah KJ, Anderson CM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch Dis Child* 1980; 55: 348-53.
123. Mearns M, Young W, Batten J. Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. *Thorax* 1965; 20: 385-91.
124. Warner JO, Taylor BW, Norman AP, Soothill JF. Association of cystic fibrosis with allergy. *Arch Dis Child* 1976; 51: 507-11.
125. Silverman L, Hobbs FDR, Gordon IRS, Corsweli F. Cystic fibrosis atopy and airways lability. *Arch Dis Child* 1978; 53: 873-7.
126. Hjetten L, Petrini B, Källén G, Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1990; 45: 397-400.
127. Kilby JM, Gilligan PH, Yankaskas JR. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992; 102: 70-5.
128. Stroobant J. Viral infection in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1986; 79 (Suppl): 19-24.
129. Lands LC, Dezateux C, Crichton A. Oral non-steroidal antiinflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; 2: CD001505.
130. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall PET AL. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1356-62.
131. Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 77: 124-30.
132. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, et al. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest* 2007; 132: 1212-8.
133. Stelmach I, Korzeniewska A, Smejda K, Jarosz I, Stelmach W. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2004; 72: 85-9.

134. Conway SP, Etherington C, Peckham DG, Whitehead A. A pilot study of zafirlukast as an anti-inflammatory agent in the treatment of adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 25-8.
135. Mitchell I. Sodium cromoglycate-induced changes in the dose-response curve of inhaled methacholine in cystic fibrosis. *Ann Allergy* 1985; 54: 233-5.
136. Chua HL, Walker SL, LeSouef PN, Sly PD. Comparison of efficacy of salbutamol and sodium cromoglycate in the prevention of ticarcillin induced bronchoconstriction. *Pediatr Pulmonol* 1993;16: 311-5.
137. Sivan Y, Arce P, Eigen H, Nickerson BG, Newth CJ. A double-blind, randomized study of sodium cromoglycate versus placebo in patients with cystic fibrosis and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 649-54.
138. Kennedy MJ. Inflammation and cystic fibrosis pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 593-603. 3. Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of antiinflammatory medications in cystic fibrosis. *Chest* 1999; 115: 1053-8.
139. Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-93.
140. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 38-41.
141. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 24-9.
142. Minasian CC, Wallis C, Bush A. Mannitol as a mucolytic in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2007; 100: 53-6.
143. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007.
144. Suri R, Metcalfe C, Lees B, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1316-21.
145. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957-69.

146. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. *J Pediatr*. 1998; 133: 486-91
147. Taylor LM, Kuhn RJ. Hypertonic Saline Treatment of Cystic Fibrosis. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 481-4.
148. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of Inhaled Hypertonic Saline in Young Children With Cystic Fibrosis *Pediatric Pulmonology* 2008; 43: 1100-6.
149. Dodd ME, Prasad SA. Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic Respir Dis* 2005; 2: 139-49.
150. Hill NS. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1050-5.
151. Bonekat WH. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease. *Crit Care Clin* 1998; 14: 775-97.
152. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation Executive Summary on Pediatric Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 285-92.
153. Aurora P, Carby Martin, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Cur Opin Pulm Med* 2008; 14: 589-94.
154. Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26: 116-8.
155. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996; 16: 871-93.
156. Holsclaw D, Eckstein H, Nixon HH. Meconium ileus: a 20-year review of 109 cases. *Am J Dis Child*. 1965; 109: 101-13.
157. Leonidas JC, Berdon WE, Baker DH, Santulli TV. Meconium ileus and its complications. A reappraisal of plain film roentgen diagnostic criteria. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 108: 598-609.
158. Ziegler MM. Meconium ileus. *Curr Probl Surg* 1994; 31: 731-77.

159. Tal A, Carmi R, Chai-Am E, Zirkin H, Bar-Ziv J, Freud E. Familial meconium ileus with normal sweat electrolytes. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24: 460-2.
160. Feingold J, Guilloud-Bataille M. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. *Clinical Centers of the French CF Registry. Ann Genet* 1999; 42: 147-50.
161. Demir H, Özen H. Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistem bulguları ve tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 237-46.
162. Hen J Jr, Dolan TF Jr, Touloukian RJ. Meconium plug syndrome associated with cystic fibrosis and Hirschsprung's disease. *Pediatrics* 1980; 66: 466-8.
163. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 233-40.
164. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81: 1143-61.
165. Wyllie R. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1999; 38: 735-8.
166. Bisset GS, Kirks DR. Intussusception in infants and children: diagnosis and therapy. *Radiology* 1988; 168: 141-5.
167. Holsclaw DS, Rocmans C, Shwachman H. Intussusception in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971; 48: 51-8.
168. Kirks DR. Air intussusception reduction: "the winds of change". *Pediatr Radiol* 1995; 25: 89-91.
169. Heine RG, Button BM, Olinsky A, et al. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 44-8.
170. Özen H. Çocuklarda gastroösofageal reflü. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2001; 32: 208-14.
171. McCarthy VP, Mischler EH, Hubbard VS, et al. Appendiceal abscess in cystic fibrosis. A diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1984; 86: 564-8.
172. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 533-40.

173. FitzSimmons SC. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1996. Annual Data Report. Bethesda, Maryland. August 1997.
174. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31: 946-54.
175. Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: S49-55.
176. Balistreri WF. Bile acid therapy in paediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573-89.
177. Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clinica Chimica Acta* 2005; 353: 13-29.
178. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 348-54.
179. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract & Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 531-46.
180. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *Br Med J* 1998; 316: 1771-5.
181. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246-59.
182. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 51-75.
183. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65: S53-S61.
184. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1S-39S.
185. Wiedemann B, Paul KD, Stern M, et al. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 759-68.
186. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 161-6.

187. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis: Treatment, screening and clinical outcome. *Ann Nestlé [Engl]* 2006; 64: 131-40.
188. Conway S, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No: CD001198.
189. Lloyd-Still JD, Powers CA, Hoffman DR, et al. Bioavailability and safety of a high dose of docosahexaenoic acid triacylglycerol of algal origin in cystic fibrosis patients: a randomized, controlled study. *Nutrition* 2006; 22: 36-46.
190. European Cystic Fibrosis Society. Patient Registry Annual Report 2008-2009. (2012)
191. The French Cystic Fibrosis Data Registry. Annual Data Report 2007. (2010)
192. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2010 annual data report. Bethesda, M.D: Cystic Fibrosis Foundation, 2010
193. Çetinkaya A.K. Kistik Fibrozisli 300 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. (2012)
194. Yılmaz, E. Erdem, H., Özgüç, M., Coşkun, T., Özçelik, U., Göçmen, A., Ozalp, I., Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum. Hered.* 1995; 45: 175- 177.
195. Onay, T. Topaloğlu, O. Zielenski, J. Gokgoz, N. Kayserili, H. Camcioglu, Y., Cokugras, H., Akcakaya, N., Apak, M., Tsui, L.C., Kirdar, B., Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations. *Hum. Genet.* 1998; 102: 224-230
196. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2010 annual data report. Bethesda, M.D: Cystic Fibrosis Foundation, 2010
197. Li, Z. Kosorok, M.R., Farrell, P.M., Laxova, A., West, S.E., Green, C.G., Collins, J., Rock, M.J., Splaingard, M.L., Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA*, 2005; 293:581-588.
198. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Direnci, *ANKEM Derg* 2009;23(2):54-58

199. Haznedaroğlu T, Öncül O, Hoşbul T, Çavuşlu Ş, Baylan O, Özyurt M. Yatan hastalardan soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direnci: Üç yıllık trend, TAF Prev Med Bull 2010; 9(6):585-90.
200. Whittaker LA, Teneback C. Atypical mycobacterial and fungal infections in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 539-546



**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

111

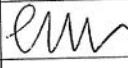
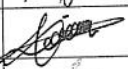
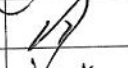
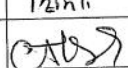
KARAR

Doç. Dr. Velat ŞEN, Dr. Rıdvan DOĞAN isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi kistik fibrozis merkezinde yenidoğan tarama programı ile tanı alan kistik fibrozis hastalarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Evaluation of cystic fibrosis patients diagnosed by neonatal screening program at the cystic fibrosis center of Dicle University Medical Faculty" planned by Velat ŞEN, Rıdvan DOĞAN has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 16.03.2018	Saat (Hour): 14:00-15:00		
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
7	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
8	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
9	Doç. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
10	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
11	Yrd. Doç. Dr.	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon: +90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks: +90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com