



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MERKEZİMİZDE İZLEDİĞİMİZ KİSTİK FİBROZİS HASTALARININ
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nilay GÜNDOĞDU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MERKEZİMİZDE İZLEDİĞİMİZ KİSTİK FİBROZİS HASTALARININ
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMLARININ RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Nilay GÜNDOĞDU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tanju Başarır ÖZKAN

BURSA – 2020

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem	27
Bulgular.....	29
Tartışma.....	45
Sonuçlar.....	51
Kaynaklar	53
Teşekkür	60
Özgeçmiş	61

ÖZET

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif geçiş gösteren, Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanalındaki defekt sonucu ortaya çıkan, tüm sistemlerdeki ekzokrin bezleri tutan bir hastalıktır. Genetik mutasyonun tipine göre olguların semptomları, şikayetlerin başlangıç zamanı ve klinik bulguları değişiklik göstermektedir. KF'li hastalarda gastrointestinal, solunum, endokrin, hematolojik ve ürogenital sistem etkilenimi görülür. Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, sistem etkilenimleri, tanıda ve takipteki bulgular ile mutasyon ilişkileri ve özellikle gastrointestinal sistem etkilenimleri üzerinde durulmuştur.

Çocuk Gastroenteroloji polikliniğinde KF tanısı ile izlediğimiz 114 olgunun genetik, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların; yaşları, cinsiyetleri, tanı alma yaşları, ter testi düzeyleri, akrabalık durumu, mutasyon analizleri, biyokimyasal parametreleri, sistem etkilenimleri ve mutasyon ilişkisi, tanıda ve takipteki bulguları ve mutasyon ilişkisi, radyolojik bulguları incelenmiştir.

Olguların ortalama yaşı 11 yıl $2ay \pm 5yaş$ ve 67'si (%59) erkek, 47'si (%41) kızdı. En erken tanı yaşı 5 gün, en geç tanı yaşı 17 yıldır. Tanı yaşı ortalaması ise 23 aydır. Vakaların 25'inin (%27,8) anne ve babası arasında akraba evliliği vardı. Olguların 96'sında (%84,2) gastrointestinal, 87'sinde (%76,3) solunum, 12'sinde (%10,5) endokrin, 4'ünde (%3,5) hematolojik ve 2'sinde (%1,7) üriner sistem tutulumu izlenmiştir. Tanıda şikayet ve semptomlar en sık %26,7 si kilo alamama, %24,4'ü kusma, %15,1'i akciğer enfeksiyonu, %14'ü mekonyum ileusu, %14'ü tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, %10,5'i metabolik alkaloz, %9,3'ü dehidratasyon ve elektrolit bozukluğu, %8,1'i hipoalbuminemi, %7'si büyüme gelişme geriliği, %7'si topuk kanında IRT(İmmün Reaktif Tripsinojen) yüksekliği idi.

Takipte izlenen en sık bulgular klinik bulgular arasında genetik mutasyonu bilinen hasta sayısı 58 hasta olup 46'sının (%79,3) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu mevcuttur. Bunların 24'ü (%41,4) F508 del mutasyona

sahiptir ve 19'u (%61,3) F508 del homozigottur. Büyüme gelişme geriliği olan 26 (%44,8) hastanın 13'ü F508 del mutasyona sahip olup 10'u (%32,3) F508 del heterozigottu.

Fekal elastaz düşüklüğü ve F508del mutasyon arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Fekal elastaz ile albumin düşüklüğü, GGT yüksekliği arasında ve F508del homozigot olmak ile hipokalsemi arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak Kistik fibrozis tanısı alan hastaların multisistemik değerlendirilmesi, yakın ve düzenli takibi önemlidir. Topuk kanından IRT analizi erken tanı ve tedavi başlangıcında morbidite ve mortalitenin önlenmesinde umut vadedicir. Henüz net olmayan genetik mutasyon ve sistem etkilenimleri konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kistik Fibrozis, Gastrointestinal Sistem tutulumları, Genetik.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Gastrointestinal System Attitudes of Cystic Fibrosis Patients Followed in Our Center

Cystic fibrosis (CF) is a disease that shows autosomal recessive transition, resulting from a defect in the chlorine channel called Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR), affecting exocrine glands in all systems. Depending on the type of genetic mutation, the symptoms of the cases, the onset time of the complaints, and the clinical findings vary. In CF patients, gastrointestinal, respiratory, endocrine, hematological and urogenital system effects are seen. In our study, the demographic features of the patients, system interactions, findings in diagnosis and follow-up, and mutation relationships and especially gastrointestinal tract effects were emphasized.

The genetic, clinical, laboratory and radiological findings of 114 patients who were followed up in the Pediatric Gastroenterology Outpatient Clinic with the diagnosis of CF were retrospectively evaluated. The demographic characteristics, mutation analysis, biochemical parameters, system effects and mutation relationship of the cases, diagnosis and follow-up findings and mutation relationship, radiological findings were investigated.

The mean age of the patients was 11 years, 2 months, and 67 (59%) were boys and 47 (41%) were girls. The earliest diagnosis age was 5 days, and the latest diagnosis age was 17 years old. The average age of diagnosis was 23 months. Twentyfive of the cases (27.8%) had consanguineous marriage between their parents. Gastrointestinal in 96 (84.2%), respiratory in 87 (76.3%), endocrine in 12 (10.5%), hematological in 4 (3.5%) and 2 (%) 1.7) urinary tract involvement was observed. The most common complaints and symptoms in diagnosis are 26.7% not gaining weight, 24.4% vomiting, 15.1% lung infection, 14% meconium ileus, 14% recurrent lung infection,

10.5% metabolic alkalosis, 9.3% dehydration and electrolyte disturbance, 8.1% hypoalbuminemia, 7% growth retardation, 7% Neonatal Blood Sampling (increased IRT).

Among the clinical findings, the most common findings were 58 patients with genetic mutation, and 46 (79.3%) had recurrent lung infections. 24 of them (41.4%) have F508 del mutation and 19 (61.3%) of F508del are homozygous. Of the 26 (44.8%) patients with growth and developmental retardation, 13 had F508 del mutations and 10 (32.3%) were F508 del heterozygotes.

There was no significant difference between fecal elastase abortion and F508del mutation. There was a significant difference between fecal elastase and low albumin, GGT level, and F508del homozygous and hypocalcemia.

In conclusion, multisystem evaluation, regular follow-up of patients diagnosed with cystic fibrosis are important. NBS IRT analysis is promising for the prevention of morbidity and mortality at the beginning of early diagnosis and treatment. More studies are needed on genetic mutation and system effects that are not yet clear.

Keywords: Cystic Fibrosis, Gastrointestinal System involvements, Genetics.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif geiş gösteren, Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanalındaki defekt sonucu ortaya çıkan, tüm sistemlerdeki ekzokrin bezleri tutan multisistemik bir hastalıktır.

Genetik mutasyonun tipine göre olguların semptomları, Şikayetlerin başlangıç zamanı ve klinik bulguları değişiklik göstermektedir. KF hastalığını düşündüren klinik bulguları olan hastalarda laboratuvar ve genetik çalışmalarla tanı konur. Laboratuvar olarak en sık kullanılan test terde klor testidir.

İnsidansı toplumlar arası farklılık göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda Türkiye'de yaklaşık 1/3000-1/3500 olarak grlmektedir (1).

KF önceleri bir çocukluk ağı hastalığı olarak görülmekle birlikte, günümüzde hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, güvenilir tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, yeni mutasyonların tanımlanması, tedavi yöntemlerindeki ilerlemelerle hastaların yaşam süresi 40'lı yaşlara kadar uzamıştır. KF'de birden fazla sistem tutulduğu için hastalar yenidoğan döneminden itibaren değişik klinik bulgularla karşımıza gelebilir, semptomların ortaya çıkış zamanı ve komplikasyonları hastadan hastaya göre değişiklik gösterir.

Hastalığın erken tanınması morbidite ve mortalitenin azaltılması için önemlidir. Ülkemizde 2015 yılından itibaren topuk kanından alınan örnekte IRT (İmmün Reaktif Tripsinojen) lm ile yenidoğan taramaları yapılmaktadır.

Bu alışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda, KF tanısıyla takip edilen olguların, gastroenterolojik tutulumlarının klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ile retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Tanım ve Epidemiyoloji

Kistik fibrozis (KF), ter bezleri, solunum, gastrointestinal ve genital sistemin müköz bezlerinin epitel hücre membranındaki Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor (Cl) kanalının defekti sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçiş gösteren metabolik bir hastalıktır. KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, epitel hücre membranında Cl transportunun bozulmasına, ekzokrin kanallarda defekt sonucunda yavaşlayan su hareketine bağlı olarak mukus koyulaşması ve duktuslarda obstrüksiyona yol açar.

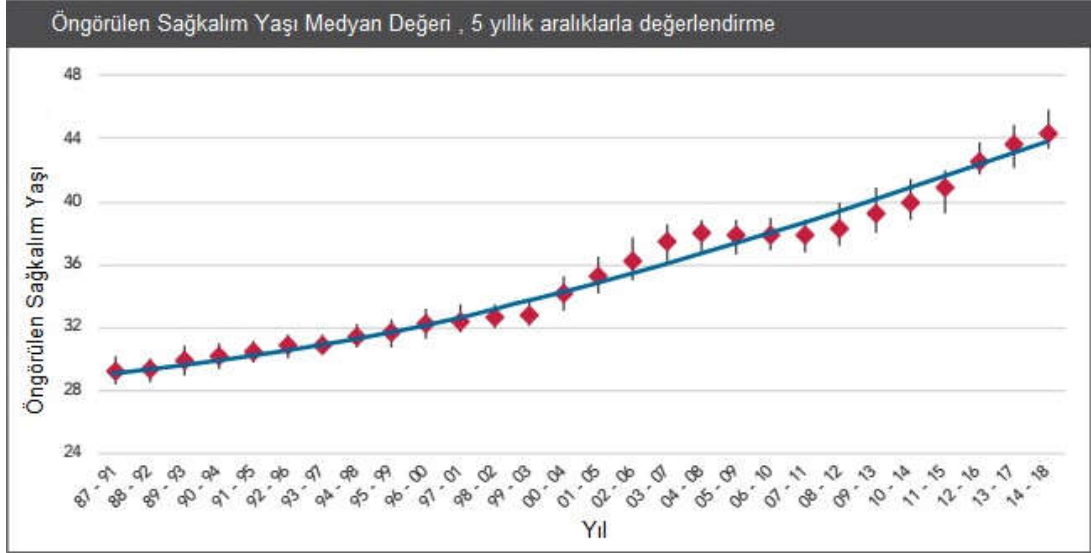
KF, çocuklarda erken dönemde gözlenen ekzokrin pankreas yetmezliği ve kronik akciğer hastalığının en önemli nedenidir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, büyüme gelişme geriliği, nazal polip, pansinüzit, rektal prolapsus, pankreatit, kolelitiazis, insülin bağımlı diyabet ve tuz kaybı ile başvuran hastalarda KF düşünülmelidir (2). KF, günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ile bir erişkin çağı hastalığı olarak da kabul edilmektedir.

KF sıklıkla beyaz ırkta görülmekle birlikte insidansı coğrafi bölgelere ve ırklara göre farklılık göstermektedir. Hastalığın görülme sıklığı 1/2000-3500, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde Gürson ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre KF insidansı 1/3000 olarak (3), Hangül ve ark.'ın Türkiye'de ilk kez topuk kanında IRT analizini baz alarak yapmış oldukları çalışmaya göre 1/3500 olarak izlenmiştir (1). KF'nin değişik ırklardaki görülme sıklığı ve taşıyıcılık oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo-1. Kistik Fibrozis'in değişik popülasyonlarda görülme sıklığı

İrklar	Görülme sıklığı
Kuzey Avrupalılar	1/3000
Beyaz Amerikalılar	1/3000
Hispanikler	1/4000 - 1/10000
Afrikalı-Amerikalılar	1/15000- 1/20000
Japonlar	1/350000

Amerika Kistik Fibrozis Vakfı'nın Ağustos 2019'da yayınladığı 2018 yıllık raporunda KF'li bir bireyin yaşam beklentisi 47,4 yıl olarak Şekil 1'de açıklanmıştır (4).



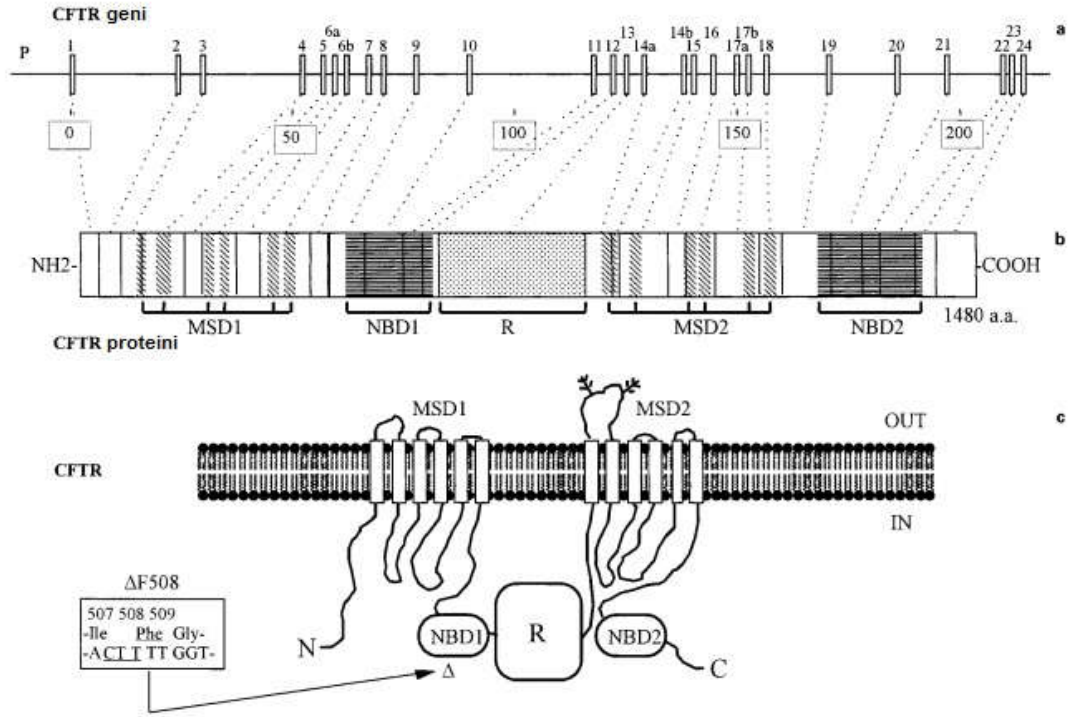
Şekil-1. Amerika Kistik Fibrozis Vakfı 2018 yıllık değerlendirme raporuna göre doğum yılı ve öngörülen sağkalım yaşı medyan değeri (4)

2. Patogenez ve Genetik

2.1. Genetik

KF geni 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanmıştır (7q31.3). Bu gen 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlamaktadır.

KFTR proteini, solunum sistemi, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve genitoüriner sistemin epitel hücrelerinde bulunmaktadır. KFTR yaklaşık 170 kd büyüklüğünde bir promotor bölgesi ile 215 kb'lık bir genomik sekans içeren 27 ekzondan oluşur. İki membran geçen bölge (Membrane Spanning Domain, MSD1 ve MSD2), iki nükleotid bağlanan bölge (Nucleotide-Binding Domain, NBD1 ve NBD2) ve bir düzenleyici (Regulator, R) bölgeden oluşmaktadır (5). Adenozin trifosfat (ATP) KFTR'nin nükleotid bağlama bölgesine bağlanınca hidrolize olur, R bölgesi fosforlanır ve kanalın açılıp kapanması sağlanır (Şekil 2). KFTR esas olarak Cl kanalı olarak görev yapmakla birlikte diğer iyonların da transportunu düzenler (6).



Şekil-2. KFTR proteini; 222-243. aminoasitler arası MSD1, 433-584. aminoasitler arası NBD1, 590-831. aminoasitler arası R domain, 1135-1155. aminoasitler arası MSD2, 1219- 1382. aminoasitler arası NBD2 (5)

İlk ve en sık tanımlanan KFTR mutasyonu ekzon 10'da 3 baz çiftlik bir mutasyon sonucu oluşan 508.pozisyondaki fenilalanin kaybıdır (F508del) (7). Bu mutasyon, Türk toplumundaki KF'li vakaların %20-30'unda saptanmıştır (8). Kuzey Avrupa'da KF'li vakaların yaklaşık %50'si F508del mutasyonunu homozigot olarak taşır, %80'inden fazlasında en az bir gende mutasyon saptanmıştır (2). Türkiye'de yapılan çok merkezli ve güncel çalışmalarda F508del homozigot mutasyon %8,8 civarında izlenmekte ve F508del mutasyonu %18,8 ile 36,3 arasında değişmektedir. N1303K, G542X, 1677delTA, G85E, 2183AA>T ve 2789+5G>A mutasyonları F508del mutasyonundan sonra en sık mutasyonlar olup sıklığı %2,9 ile %4,9 arasında değişmektedir (9). Günümüzde 2075 adet mutasyon tanımlanmıştır (10). Bu mutasyonların fonksiyonel özelliklerine göre hastalık 6 grupta sınıflanır (2).

Sınıf 1 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar dur kodonlarının oluşmasına neden oldukları için kısa KFTR protein sentezine neden olur. Üretilen kısa KFTR proteini Cl kanal aktivitesinin az olmasına veya olmamasına neden olur. Bu mutasyonların fenotipe etkisi şiddetlidir. (Örn: dur kodonları G542X, W1282X, R1162X, R553X, E822X ve splicing) defektleri 1717-1G A, 711+1G-T9 bu gruptadır.)

Sınıf 2 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlarda KFTR proteininin sentezlendikten sonra hücre içindeki trafiği bozulur, bozuk protein endoplazmik retikulum veya golgi cisimciğinde parçalanır, KFTR membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için Cl kanalları oluşamaz, KFTR görev yapamaz ya da görevi azalmıştır (Örn: F508del, N1303K, G85E mutasyonları).

Sınıf 3 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar regülasyon bozukluğuna neden olur. KFTR, ATP veya CAMP tarafından aktive edilemez, apikal membranda fonksiyon görmeyen KFTR proteini vardır (Örn: G551D, V520F, R560T mutasyonları).

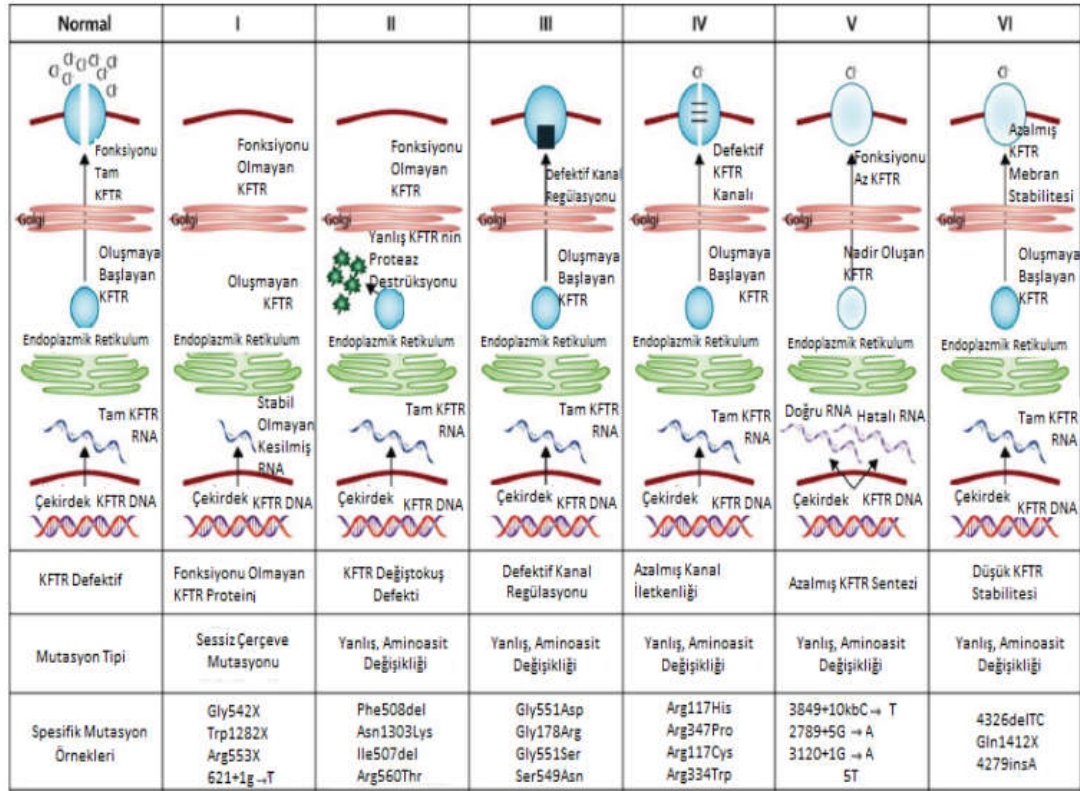
Sınıf 4 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlarda KFTR proteini apikal membrana ulaşır ancak kanal aktivitesi azalmıştır (Örn: R117H, R347P mutasyonları).

Sınıf 5 mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlar KFTR yapımının azalmasına neden olur (Örn: 3849+10kbC-T, 2789+5G-A mutasyonları).

Sınıf 6 mutasyonlar: Bu grupta KFTR membran stabilizasyonu azalmıştır. En sık görülen 4326delTC, Gln1412X gibi mutasyonlardır.

KF'de fenotip KFTR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sınıf I-III mutasyonlar genellikle KFTR fonksiyonunun tam veya tama yakın yokluğuna yol açmaları nedeniyle ciddi mutasyonlar olarak kabul edilirken, sınıf IV-VI mutasyonlarda protein işlevi kısmi olarak gerçekleşmektedir. Şekil 3'te KFTR mutasyonları ve mekanizmaları gösterilmiştir (11).

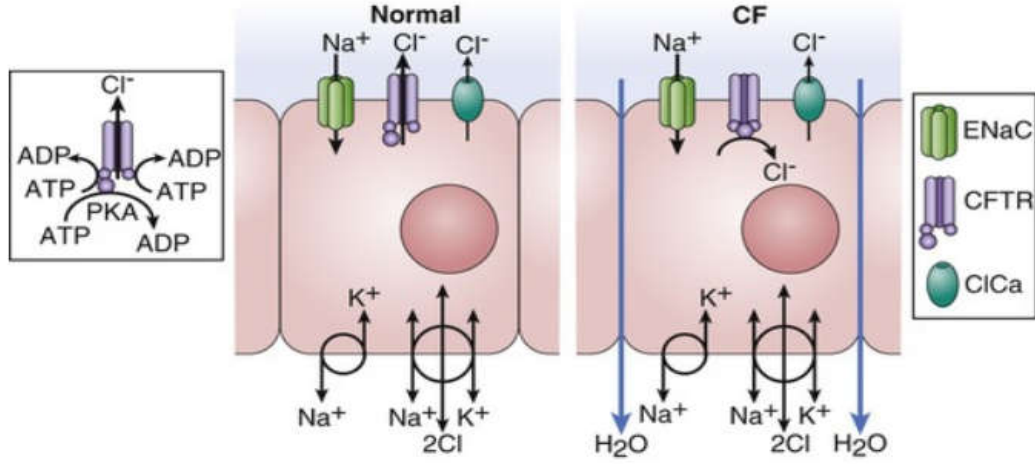
Şekil-3. KFTR mutasyon ve mekanizmaları (11)



KFTR genotipi ile klinik fenotip arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. KFTR mutasyon sınıfı, pankreas fonksiyon bozukluğu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve genellikle hemen her hastada öngörülür. Solunum komplikasyonları ve akciğer fonksiyonlarında düşüş de mutasyon sınıfı ile ilişkilidir, ancak KFTR dışı modifiye edici gen polimorfizmi ve çevresel etkilenmeler akciğer hastalığının seviyesi bireysel hale getirir (2).

2.2. Patogenez

KFTR proteini akciğer, pankreas, ter bezleri ve bağırsak gibi birçok ekzokrin epitelde iyon transportunun dengelenmesinde rol oynar. KFTR, anyonların membranların elektrokimyasal gradiyenti ile her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur. Öncelikli Cl kanalı olarak görev yapmakla birlikte epitelyal sodyum kanalları (EnaC) üzerine de etkisi vardır (12). Ayrıca ATP kanallarını düzenlemek, hücre içi vezikül transportunu sağlamak, hücre içi organellerin asidifikasyonu, kalsiyum ile aktive olan endojen Cl kanallarını inhibe etmek, HCO₃-Cl değişimine katılmak gibi birçok düzenleyici rolü vardır (Şekil 4) (8).

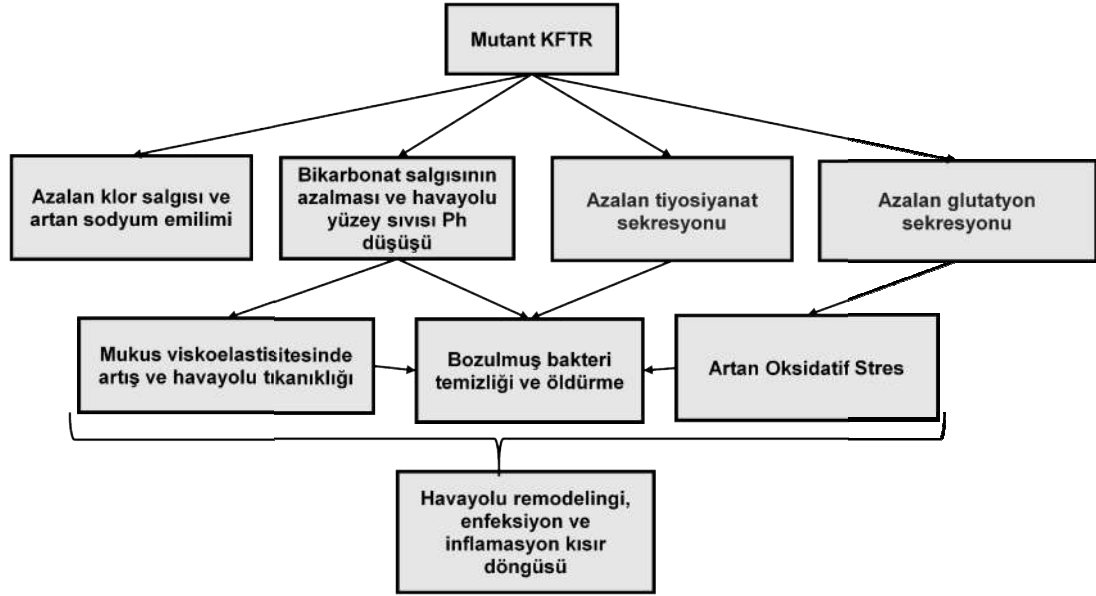


Şekil-4. Normal epitel hücresi ve KFTR proteini ile Kistik Fibrozis hastasının epitel hücresindeki etkin olmayan KFTR proteini (8)

Anormal KFTR proteinine bağlı olarak golgide proteinlerin asidifikasyonu bozulur, oluşan müsin yapısı değişerek *P. aeruginosa*'nın daha kolay yapışabileceği bir ortam oluşturur (10).

Hastalığın oluş mekanizması konusunda birçok hipotez vardır. Bunlardan en eski ve yaygın olanı “düşük hacim hipotezi”dir (13). Bu hipoteze göre KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle Sodyum (Na) emilimi artar, Cl absorpsiyonu bozulur. Mukus salgılayan bezlerde sekresyonların viskozitesinin artması sonucu perisiliyer sıvıda su hacmi azalır, obstrüksiyon ve buna bağlı olarak bez fonksiyonlarında kayıplar görülür (8).

Daha az kabul gören diğer hipotez de “Tuz fazlalığı hipotezi”dir. Bu hipoteze göre solunum yolları sekresyonlarında artmış tuza bağlı olarak beta defensin, lizozim ve laktoferrin gibi antibakteriyel proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur ve bunun sonucunda mikroorganizmalar solunum yollarına daha kolay yerleşirler (Şekil 5).(14)



Şekil-5. Mutant KFTR ve KF patogenezi teorileri (14)

2.2.1. Akciğer Hastalığının Patogenezi

KF'de morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni tekrarlayan kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Akciğer tutulumunun patogenezi yukarıda bahsedilen iki hipotezle açıklanmakla birlikte, rolü olduğu düşünülen başka mekanizmalar da vardır. Örneğin enfeksiyon olmasa bile KF'li vakaların bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL) 1,6,8, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa artar, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL 10, lipoksin ve doksahexaenoik asit düzeyleri azalır (13-15). KF'li vakaların solunum yollarındaki inflamatuvar hücrelerin önemli kısmını polimorfonükleer lökositler (PMNL) oluşturur. Bakterilerin ve PMNL'lerin parçalanması sonucu ortaya çıkan DNA'lar koyu olan sekresyonların daha da koyulaşmasına neden olarak obstrüksiyonu artırır. PMNL'ler oksidanları ve proteazları salgılar. Proteazlar arasında en bilineni elastazdır. Fizyolojik koşullarda bakteri öldürülmesinde önemli rolü olmasına karşın ortamda fazla bulunduğu için antiproteazlar tarafından nötralize edilemez, böylece yapısal proteinlerin bozulmasına ve bronşektaziye neden olur (18).

Oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı olarak *Pseudomonas*'ın mukoid koloniler haline dönüştüğü düşünülmektedir. Ayrıca *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının epitel hücrelerindeki KFTR proteininin kaybıyla

ilişkili olduğu gösterilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa*'yı diğer bakterilerden ayıran özelliği, dış membranında yer alan oligosakkarit yapının, akciğerlerdeki epitel hücrelerin membranında bulunan KFTR proteinine bağlanabilmesidir (19).

2.2.2. Pankreas Hastalığının Patogenezi

Ekzokrin pankreas yetmezliği ile KFTR genotipi arasında sıkı bir ilişki vardır. Sınıf 1,2,3 mutasyonlarında pankreatik yetmezlik daha sık görülmekle birlikte özellikle sınıf 1 ve 2 mutasyonu olanlarda hayatın ilk yıllarında pankreatik yetmezlik bulgularının ortaya çıktığı bildirilmektedir (20-22). Koyu ve yapışkan sekresyonlara bağlı olarak duktusların tıkanması ile pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Duktus lumeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon ve duktusta genişlemeye neden olur, sonrasında ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir (12, 23). Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucu insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür (22).

2.2.3. Karaciğer Hastalığının Patogenezi

Karaciğerde safra kanallarındaki epitel hücreleri KFTR eksprese eder, KF'li hastalarda anormal KFTR'ye bağlı olarak safra akışkanlığı ve alkalinizasyonu bozulur, safra kanallarında obstrüksiyona ve karaciğerin etkilenmesine neden olur. Periportal fibrozis gelişiminde ilk basamak safra yollarının hasarlanmasıdır. KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalarında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur (24). KFTR kolanjiositler ve safra kesesi epitel hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel görevi duktus sekresyonlarının düzenlenmesidir. KFTR fonksiyon bozukluğu safranin akışkanlığı ve alkalinizasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonu ve karaciğer etkilenmesine neden olur. Safra yollarındaki hücre hasarı periportal fibrozis gelişiminin ilk basamağını oluşturur. İnflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler hastalığa katkıda bulunur (12).

2.2.4. Renal Hastalık Patogenezi

KF'lilerin Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödobartter Sendromu) eğilimleri vardır, idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bu durum böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluğa mı bağlı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliğe bağlı mı geliştiği açık değildir. Özellikle renal korteks ve dış medullada olmak üzere proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde KFTR mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. KFTR'ın proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir (24).

2.2.5. Barsak Tutulumunun Patogenezi

KF'de barsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine, hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak etkilenir ve malabsorpsiyona ait klinik belirtiler ortaya çıkar. KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileusu ve obstrüktif barsak hastalığı oluşur (25).

3. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

KF'de klinik bulgular ve hastalığın ortaya çıkışı hastanın yaşı, genetik mutasyonunun tipi, tutulan organlar ve komplikasyonlara göre değişiklikler gösterir. Hastalarda yaşa göre görülebilecek klinik bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

3.1. Yenidoğan Dönemi

3.1.1. Solunum Sistemi Bulguları

KF'li hastaların akciğerleri doğumda normaldir. Akciğerdeki erken değişiklikler küçük havayollarındaki mukus tıkaçlarına ve inflamatuvar yanıtla bağlı olarak ortaya çıkar. Öksürük, vizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyon gibi solunum semptomları hayatın ilk günlerinden itibaren

başlayabilir. Akciğer grafisinde yer değiştiren atelektaziler, havalanma fazlalığı ve pnömoniye ait bulgular saptanabilir (26).

3.1.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve hastaların %10-18'inde görülür. Daha çok sınıf 1,2,3 gibi ağır mutasyonu olan hastalarda gelişir. Mekonyum ileusuna bağlı bağırsak obstrüksiyonu intrauterin hayatta da gelişebileceğinden, fetal ultrasonografide polihidroamniyos görülebilir. KFTR'deki yapısal ve işlevsel bozukluk nedeniyle oluşan visköz materyal tıkanmaya neden olur (27). Klinik olarak bu hastalar batın distansiyonu, kusma, beslenme güçlüğü ve mekonyum çıkaramama ile gelirler; fizik muayenede karnın sağ tarafında kitle palpe edilebilir. Mekonyum ileusu ile doğan tüm bebekler KF açısından araştırılmalıdır. Bu bebeklerde intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Pankreatik yetmezlik KF'li hastaların %85-90'ında görülür (28). Pankreas yetmezliğinin tipik bulguları yağlı, kötü kokulu ve fazla miktarda dışkı, batın distansiyonu ve kilo alamamadır. Koyulaşmış safranin ekstrahepatik safra kanallarını tıkaması ve intrahepatik safra stazına ikincil olarak uzamış sarılık, hepatomegali ve splenomegali gelişebilir ve bu durum hastaların %0,7'sinde görülür (29,30).

3.2. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi Bulguları

Bu yaş grubunda hastalar sıklıkla solunum yolu bulguları veya büyüme gelişme geriliği nedeniyle araştırılırken tanı alırlar.

3.2.1. Üst Solunum Yolu

KF'li hastaların yaklaşık %40'ında nazal polip görülmektedir. Genellikle geç tanı konmakta ve nadiren kendiliğinden gerilemektedir. Nazal polipler sıklıkla çok miktardadır ve tam tıkanıklığa neden olabilir. Bu durumda yapılan cerrahi eksizyon sonrasında hastaların %60'ında tekrarladığı bildirilmiştir (31, 32).

Tablo-2. KF'de yaşa göre klinik bulgular

Antenatal Dönem	
Barsak perforasyonu	Ultrasonografide hiperekojen barsak
Yenidoğan Dönemi	
Mekonyum ileusu	Yenidoğanın hemorajik hastalığı
İntestinal atrezi	Kilo alamama
Uzamış indirekt hiperbilirubinemi	Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı
Abdominal ve skrotal kalsifikasyon	Atelektazi
Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi	
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	Kolestaz, Safra taşı
Bronşektazi	Akut pankreatit
Tekrarlayan nasal polip	Siroz, Portal HT , Özefagus varis kanama
Pansinüzit	Hipoproteinemi ve yaygın ödem
Kronik yağlı diyare	Distal İntestinal Obstruksiyon Sendromu
İnvajinasyon	Hiponatremik hipokloremik met. alkaloz
Kilo alamama	Hemolitik anemi
Rektal prolapsus	İdiyopatik intrakranial hipertansiyon
Abdominal distansiyon	Cilt döküntüleri
Adölesan ve Erişkin Dönem	
Kronik pansinüzit,tekrarlayan nasal polip	Gecikmiş puberte
Hemoptizi	Azospermi
Bronşiektazi	Vaskülitik cilt döküntüleri
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	Distal İntestinal Obstruksiyon Sendromu
Siroz, Portal HT,Özefagus Varis Kanama	Diabetes Mellitüs

Frontal ve sfenoid sinüsün aplazik veya hipoplazik olması KF'de sık rastlanan bir bulgudur (32). Hastaların yaklaşık %90'ında pansinüzit bulunmaktadır (33). Üst solunum yolları (ÜSY) fırsatçı mikroorganizmaları alt solunum yollarına inmeden önceki ilk kolonizasyon yeri olduğundan KF'li hastalarda ÜSY patolojileri dikkatle ele alınmalı ve tedavi edilmelidir.

3.2.2. Alt Solunum Yolu

KF'de morbiditeyi ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktör solunum sisteminin tutulumunun derecesidir. Öksürük, vizing, artmış solunum sayısı ve retraksiyon hayatın ilk günlerinden itibaren başlayabilir. En sık semptom olan öksürük ilk dönemlerde kuru vasıfta iken zamanla prodüktif karakter kazanır. Balgam, sabahları ve aktivite sonrasında artmaktadır. Süt çocukluğu döneminde anormal mukus sekresyonu ve buna bağlı gelişen bronş obstrüksiyonu tipiktir. Uzamış öksürük, tekrarlayan pnömoni, bronşiyolit,

bronşit, bronşektazi, atelektazi ve dirençli astımı olan hastalarda KF düşünölmelidir.

Okul öncesi dönemde hava yollarında obstrüksiyona bağlı olarak göğüs ön-arka çapında artış olabilir. Siyanoz ve çomak parmak daha geç gelişen bulgulardır. Atelektazi, hemoptizi, bronşektazi, pnömotoraks ve kor pulmonale ise genellikle birinci dekattan sonra ortaya çıkar (34, 35). Akciğer grafisinde hava hapsi ve bronş duvarlarında kalınlaşma erken bulgulardır. Persistan havalanma fazlalığı, sağ üst lob atelektazisi ve bilateral üst loblarda bronşektazi daha geç dönemde görölen bulgulardır. İlerleyici akciğer hasarının en önemli nedeni kronik inflamasyondur. İlk yıllarda kolonizasyon mukosiliyer tabakaya sınırlı olduğu halde giderek parankim etkilenmekte ve kalıcı hale gelmektedir. Hastalarda erken yaşlarda en sık *S. aureus* ve *H. influenzae* ile, yaşları ilerledikçe *P. aeruginosa* ile enfeksiyon gelişmektedir. Başlangıçta mukoid olmayan *P. aeruginosa* tipleri ile geçici kolonizasyon oluşmakta ancak iyi tedavi edilmezse yerini aljinat örtü ile kaplı olan mukoid koloniler almaktadır. Aljinat örtü, *P. aeruginosa* kolonilerini antibiyotiklerden korur. Bu nedenle ilk kez *P. aeruginosa* saptandığı zaman, mukoid koloniler oluşmadan etkin antibiyotik tedavisi ile ortadan kaldırılmalıdır (8).

3.2.3. Gastrointestinal Sistem

Ekzokrin pankreas tutulumu hastaların %85'inde görölmektedir. Malabsorpsiyon semptomlarının gelişebilmesi için ekzokrin pankreasın %98'inin kaybı gereklidir. Pankreatik yetmezlik sonucunda yağ, protein, karbonhidrat ve yağda eriyen vitaminlerin sindiriminde bozukluk ve bunlara bağlı olarak steatore, büyüme geriliği, hipoproteinemi ve ödem, abdominal distansiyon, tekrarlayan karın ağrıları, tekrarlayan pankreatit, vitamin eksikliklerine bağlı anemi, akrodermatit, nöropati, gece körlüğü, osteoporoz, kanama gibi bulgular görölebilir (36, 37). Hastaların %15'inde ise ekzokrin fonksiyonlar azalmakla birlikte normal sindirimi sağlayacak düzeydedir.

Hastaların %18'inde 1-3 yaş arasında rektal prolapsus görölmektedir. Bu durum genellikle beş yaşa kadar spontan iyileşir. KF'li hastalar tekrarlayan invajinasyon, pankreatit atakları ile karşımıza gelebilir. Akut ve kronik karın ağrısı ile başvurup apendektomi yapılan hastalarda,

histopatolojik olarak tanı koyulabilir. Goblet hücrelerinde artış, kriptlerin muköz sekresyonlarla genişlemesi ve lümenlerinde eozinofilik materyal birikmesi KF için tipiktir (38, 39). Terden fazla miktarda tuz kaybı olması nedeniyle oral tuz alımının yeterli olmadığı durumlarda dehidratasyon ve hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz tablosu gelişir. Bu durum “Psödo-Bartter Sendromu” olarak adlandırılır ve süt çocukluğunun önemli klinik bulgularındandır; hastalar genellikle halsizlik, iştahsızlık, kusma ile doktora başvururlar. Özellikle yazların sıcak geçtiği toplumlarda bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

3.3. Adölesan ve Erişkin Dönemi

Hastaların %5-10'u adölesan ve erişkin dönemde tanı alır (40). Erken tanı ve tedavi yöntemleriyle KF'li hastaların yaşam süreleri uzamakta ve erişkin döneme kadar ulaşabilmektedir.

3.3.1. Solunum Sistemi

Kronik öksürük, balgam çıkarma, tekrarlayan pnömoni, sinüzit, nazal polipler bu yaş grubunda en sık başvuru nedenleridir. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) hastaların %1-15'inde görülmektedir. ABPA varlığında hastalar KF açısından araştırılmalıdır. KF'li hastada vizing, solunum sistemi bulgularında kötüleşme, balgam miktarı ve infiltrasyonda artış olduğu durumlarda ABPA akla gelmelidir (41).

3.3.2. Gastrointestinal Sistem

İntrahepatik kanalların obstrüksiyonuna bağlı olarak hastaların %5'inde fokal biliyer siroz gelişebilir, nadiren klinik bulgu verir. Az sayıda hastada yaşla birlikte siroz kliniği ortaya çıkar; biliyer siroz, portal hipertansiyona ve özefagus varis kanamalarına neden olabilir (42).

Hastaların %4'ünde adölesan ve erişkin dönemde anormal mukusun distal ileum, çekum ve proksimal kolonda tıkanıklık yapmasına bağlı parsiyel veya tam bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir ve bu durum KF'nin ilk belirtisi olabilir. Komplike olmayan vakalarda obstrüksiyonun tedavisi medikaldir (30).

KF'de safra taşları %12-27 oranında görülür; hastaların %4'ünde semptom vardır ve bunlar daha çok erişkin hastalardır. Taşlar çoğunlukla radyolüsen olup, kalsiyum bilirubinatat ana yapıyı oluşturur ve litolitik

(ursodeoksikolik asit) tedaviye cevap vermez (30).

3.3.3. Endokrin Sistem

KF'li hastalarda diabetes mellitus, gecikmiş puberte, büyüme geriliği ve kemik mineral dansitesinde azalma görülebilir. Yirmibeş yaşın üzerindeki hastaların %30'unda KF'ye bağlı diabetes mellitus (KFBD) görülmektedir. Diyabet gelişmemiş adölesanların da %40'ında glukoz metabolizmasının bozulduğuna dair bulgular vardır (8). Vitamin D eksikliği, steroid kullanımı, hareketsizlik, kronik inflamasyon, seks hormonlarında eksiklik nedeniyle genellikle bu dönemde osteoporoz görülmektedir (43).

3.3.4. Ürogenital Sistem

KF'li erkeklerin %98'i vaz deferensin atrofik olması ya da tam yokluğu nedeniyle azospermik ve sterildir. Kadınlarda mukus tıkaçları ile gelişen kronik servisit, malnütrisyon ve ağır akciğer bulguları nedeniyle fertilitite azalmıştır(44).

4. Tanı Koydurucu Testler

Kistik fibrozis tanısında; ter testi, gen mutasyon analizi, nazal potansiyel farkı ölçümü ve immunoreaktif tripsinojen testi gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır.

4.1. Ter Testi

Ter testi, tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır (39). Tipik kistik fibroziste büyük oranda ter testi ile tanı koyulmakta iken, atipik kistik fibroziste ter testi tanı koydurucu olmayabilir. Aynı zamanda KF dışında, ter testinin yanlış pozitifliğine yol açabilen durumlar bulunmaktadır (Tablo 3).

Ter testi iki yöntem ile yapılmaktadır:

1-Kantitatif analiz (Örnek: Gibson Cooke yöntemi)

2-Kondüktivite yöntemi (Örnek: Macroduct yöntemi)

Tablo-3. Ter testinde yanlış pozitif ve yanlış negatifliğe neden olan durumlar

Yanlış pozitifliğe neden olan durumlar	Yanlış negatifliğe neden olan durumlar
Malnutrisyon	Periferik ödem
Atopik dermatit, Egzema	Hipoproteinemi
Konjenital adrenal hiperplazi	Dehidratasyon
Adrenal yetmezlik	Hipokloremi
Hipotiroidi, hipoparatiroidi	Toplanan terin yetersiz oluşu
Panhipopituitarizm	Bazı KF mutasyonlarını taşıyan hastalar
Kleinfelter sendromu	
Otonomik disfonksiyon	
Tip1 glikojen depo hastalığı	
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği	
Mukopolisakkaridoz	
Ektodermal displazi	
Fukosidoz	
Nefrojenik diyabetes insipidus	
Yanlış ter testi uygulaması	

4.1.1. Kantitatif analiz (Örnek: Gibson Cooke yöntemi)

Bu yöntemde terdeki Cl konsantrasyonu direkt olarak ölçülmektedir. Ter testi 2 haftadan büyük, vücut ağırlığı 3 kg'ın üstünde olan ve dehidratasyon bulgusu olmayan bebeklere uygulanabilir. Sistemik hastalık olması veya kortikosteroid kullanımı durumunda test ertelenmez. Yaşamın ilk 24 saatinde, ter elektrolit düzeylerinin geçici yüksekliği olabilir ve düzeyler genellikle ilk haftadan sonra normale döner. Altı aydan küçük çocuklarda, ter testi 29 mmol/L altında normal olarak değerlendirilirken, 60 mmol/L üzerinde olması KF için anlamlıdır. Altı ay ve üzeri yaş gruplarında ter testi 40 mmol/L altında normal, 60 mmol/L üzerinde olması KF için pozitif, 40- 60 mmol/L arası ise ara değer olarak kabul edilir ve atipik KF olgularında görülebilir(45). Sonucun 160 mmol/L'nin üzerinde olması durumunda test tekrarlanmalıdır. Eğer ter testi sonucu 40-60 mmol/L ise yine testin tekrarlanması uygun olur (35, 46, 47). Mastella ve ark. yaptığı çalışmada, kondüktivite yönteminin hassaslığı, kantitatif yöntem ile karşılaştırıldığında, bütün olgularda benzer bulunmuştur. Çalışma sonucunda, her iki tekniğin de deneyimli ve becerikli teknisyenler tarafından uygulanması önerilmiştir. Bu durumda her iki testinde hassaslık bakımından, yakın sonuçlar verebileceği sonucuna varılmıştır (48).

4.1.2. Kondüktivite yöntemi (Örnek: Macroduct yöntemi)

Bu yöntemle terde sadece klor değil; sodyum, potasyum, laktat ve bikarbonatın oluşturduğu kondüktivite ölçülür. Kondüktivite değeri 0-60 mmol/L arasında ise normal, 60-90 mmol/L arasında ise şüpheli, ≥ 90 mmol/L ise yüksek olarak yorumlanır (45).

4.2. Mutasyon Analizi

Kistik fibroziste, 2000'in üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. Bu sekansların hepsinin tespitinin mümkün olmamasından dolayı, her toplum, taramasında kendisinde en sık görülen mutasyonlardan oluşan bir panel kullanmaktadır (49). Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı $>95\%$ olmalıdır. Klinik bulguları uyumlu olan bir olguda, bilinen iki KF mutasyonunun gösterilmesi tanıyı doğrulamaktadır ancak mutasyon tespit edilmese bile bu hastalığı ekarte ettirmez (45, 49). Kistik fibroziste fenotip; KFTR genotipinden, diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Bununla ilgili yapılmış çalışmalarda, F508 del homozigot mutasyona sahip bireylerde, hastalığın daha erken tanı aldığı ve ter testinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sınıf I, II ve III mutasyonları taşıyan olgular, sınıf IV ve V mutasyonlardan birini taşıyan olgulara göre klinik olarak daha ağır seyreder (49-51).

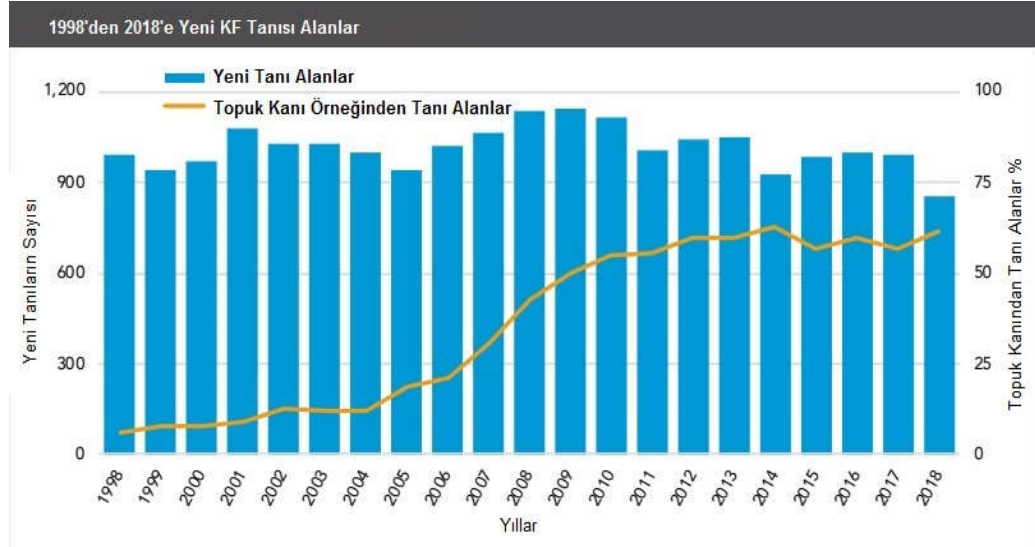
4.3. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü

Solunum yolu epiteli, Na ve Cl gibi iyonların transportu ile solunum yolu yüzeyindeki sıvının kompozisyonunu düzenler. İyonların bu aktif transportu, transepitelyal bir fark yaratır ve bu potansiyel fark in vivo olarak nazal epitelden ölçülebilir. Bu ölçülen değer yardımcı test olarak kullanılır. Bu testte, başlangıç potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, klor içermeyen solusyon ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF için anlamlıdır (52, 53).

4.4. Yenidoğan Tarama Programı (YDT) ve İmmün Reaktif Tripsinojen Analizi

Yenidoğan döneminde tanı almak KF'li bir hasta için ve onu izleyecek KF merkezi için büyük bir fırsattır. Hastaların tespiti ve ailelerinin eğitimi ile tedavilerine bir an önce başlamak ilk 1 yaşta beslenme durumu ve kilosunun

normalleştirerek, akciğer kapasitesini artırarak, kronik akciğer enfeksiyonlarından hastayı koruyup akciğer dokusundaki harabiyeti azaltarak hastanın yaşamsal beklentisini ve hayat kalitesini oldukça etkileyecektir (4, 54). Şekil 6'da Amerikan Kistik Fibrozis vakfının 2018 yıllık raporunda yayınladığı 1998'den 2018'e yeni KF tanısı alanlar tablosu görülmektedir (4).



Şekil-6. 1998'den 2018'e yeni KF tanısı alanlar (4)

Ülkemizde KF için YDT, 1 Ocak 2015 tarihi itibari ile başlamıştır. Bu tarama testi, kan IRT analizine dayanır. Topuk kanından alınan örneklerde, IRT ölçümü yapılarak, ilk IRT değeri yüksek saptanan bebeklere (IRT1> 90 ng/ml), iki hafta sonra (10-21. günler arası) ikinci bir test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler (IRT2>70 ng/ml), ilgili ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir (9). IRT, pankreastan ince barsağa salgılanmaktadır ve yaşamın ilk 2 ayından sonra düzeyi düşmektedir. Kistik fibroziste, pankreatik kanal obstrüksiyonu nedeniyle ince barsağa salgılanamayan IRT kana salınır ve yapılan tarama ile düzeyi 2-5 kat yüksek olarak saptanır. Ancak sağlıklı yenidoğanlarda, prematürelerde ve zor doğanlarda da IRT yüksek olabilir. Sağlıklı bebeklerde bu değer birkaç haftada normale dönerken, KF'li bebeklerde yükseklik devam eder (45, 49, 55).

5. Kistik Fibrozis Sınıflandırması

5.1. Tipik (Klasik) KF

Pankreatik yetmezlik bulguları, akciğer enfeksiyonları, gastrointestinal ve nutrisyonel yetersizlikler, terde yüksek klor konsantrasyonu, erkek infertilitesi gibi KF fenotipik bulguları olan ve ter testi kantitatif analiz ile >60 mmol/L olan olgulardır (56).

5.2. Atipik Kistik Fibrozis

En azından bir KF fenotipik özelliğine sahip ancak ter testi normal veya sınırda (<40 mmol/L veya 40-60 mmol/L) olan olgulardır. Bu tanının konması için, normal veya sınırda ter testi düzeyleri ile bir organ tutulumu ve mutasyonun olması ya da nazal potansiyel fark ölçümü sonucunun birlikte değerlendirilmesi gerekir (46).

6. Kistik Fibroziste Klinik Tanı

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı, (American Cystic Fibrosis Foundation) 2008 yılında bir uzlaşma raporu yayınlayarak KF tanı kriterlerini bildirmiştir (49). Ülkemizde ise, Türk Toraks Derneği bu konuda güncel çalışmalar yapmaktadır (Şekil 6) (45).

1- Klinik bulguları olan olgularda eğer kantitatif analiz ile ter testi 60 mmol/L ve üzeri ise KF tanısı konulur. Mutasyon analizinde iki tane KF'e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki tane KF'e neden olan mutasyon saptanan olgular KF tanısı alır.

2- Ter testinde ara değer (6 aylıktan küçük bebeklerde 30-59 mmol/L, 6 aylıktan büyük çocuklarda 40-59 mmol/L) saptanan olgularda ayrıntılı KFTR analizi önerilir:

a- İki KF'e neden olan mutasyon saptanırsa KF tanısı konur.

b- Kistik fibroze neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündüren klinik bulgu varsa, "KF ile ilişkili Hastalık" tanısı konabilir. Olgular; kronik öksürük,

7. Kistik Fibroziste Tedavi

Kistik fibroziste tedaviler başlıca; inhaler tedaviler, mukolitikler, antiinflamatuvar tedaviler, solunum fizyoterapisi, pankreatik enzim replasmanı iken, hastalık seyrinde gelişen enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlara yönelik ek tedaviler de uygulanmaktadır. KFTR gen mutasyonunun yapı ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte son dönemde, gen tedavisi, alternatif Cl kanalları aktivasyonu, protein onarım tedavisi gibi yeni tedavi protokolleri de araştırma aşamasındadır (57). Multisistemik bir hastalık olan KF ile takipli olan olguların izlem ve tedavi sürecinde; göğüs hastalıkları uzmanı, gastroenteroloji uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, metabolizma ve beslenme uzmanı, diyetisyen, fizyoterapi uzmanı, psikolog ve mikrobiyoloji uzmanı birlikte çalışmalıdır (58).

7.1. Solunum Sistemi Bulgularına Yönelik Tedaviler

Kistik fibroziste en sık tutulan, mortalite ve morbiditeyi en çok etkileyen organ akciğerler olduğu için, solunum sistemine yönelik tedaviler son derece önemlidir. Bu tedaviler; inhaler tedaviler, çeşitli mukolitik ajanlar, antibiyotikler, anti-inflamatuvar ajanlar, fizik tedavi ve gerektiğinde non-invazif mekanik ventilasyon uygulamasıdır (59, 60).

7.1.1. Antibiyotikler

Kistik fibrozis'te enfeksiyonların tedavisi, yaşam süresi ve kalitesinin en önemli belirleyicisi olan akciğerlerdeki hasarın önlenmesinde temel unsuru oluşturmaktadır. Kistik fibrozis'te antibiyotik kullanımı, alınan örneklerde üreyen mikroorganizmayı ortadan kaldırmak, akut alevlenmeleri tedavi etmek ve hava yolunda kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak amacıyla kullanılmaktadır (42,59-62). Antibiyotikler oral, intravenöz (İV) ya da inhalasyon yoluyla verilebilir (45). Ayaktan tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi ya da düzelmemesi, solunum sıkıntısı, solunum fonksiyon testlerinde (SFT) bozulma, akciğer grafisinde bulguların ortaya çıkması ya da artması, hemoptizi, hipokseminin olması gibi durumlarda olgunun intravenöz tedavi alması gereklidir (63). Tedavi süresi;

semptomların ve SFT bulgularının düzelmesi, patojen mikroorganizmanın baskılanmasını ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalı ve hafif pulmoner alevlenmede bu süre en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az üç hafta olmalıdır (64). Kronik enfeksiyon süreçlerinde *Pseudomonas Aeruginosa* kolonizasyonu olan olgular düzenli olarak nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir (45). Tedavide tobramisin inhalasyon solüsyonu ya da nebulize kolistin kullanılabilir. Tobramisin nebulizatörle, 12 saat arayla 300 mg dozunda 28 gün uygulanıp, ardından 28 gün ara verme şeklinde yapılır. Kolistin ise 1 ay-2 yaş arasındaki olgularda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki olgularda da 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir(45). Kistik fibroziste *Pseudomonas Aeruginosa*'nın erken eradikasyon tedavisi, kronik kolonizasyonun geciktirilmesi ve akciğer hasarının önlenmesi için önemlidir.

7.1.2. Mukolitik Tedavi

Kistik Fibrozis'te, balgam yapısında müsin içeriği az olmakla birlikte Deoksiribonükleik asit (DNA) ve F-aktin bol miktarda bulunmaktadır (45). Bu nedenle Kistik Fibrozis'te, dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz), inhaler mannitol ve hipertonic salin (HS) mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ile balgam akışkanlığı artırılarak atılması kolaylaştırılır. Dornaz alfa, mukusta nekroza uğramış nötrofillerden açığa çıkan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkarak, balgam viskozitesini azaltır, solunum fonksiyonlarını düzeltir ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azaltır. Aynı zamanda, olguların beslenme durumlarında iyileşme sağlar. Altı yaş üzerindeki; hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastaların kullanması önerilir. Dornaz alfa tedavisi ile 1. saniyedeki zorlu ekspiryum hacmi (FEV1)'de hızlı düzelmenin yanısıra, solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir. Günlük dozu 2,5 mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (45, 66). Günde bir kez, fizik tedaviden bir saat önce ve tercihen öğleden sonra uygulanması önerilir (67). Hipertonik salin (HS) ise, solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu sağlayarak mukosilier klirensi artırır, %3'lük HS balgam indüksiyonu için, %7'lik HS ise fizik tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır (33). Uygulama günde 2 kez 4-5 ml/doz olarak yapılırken,

uygulama öncesi bronkodilatator tedavi ve uygulama sonrası fizik tedavi önerilmektedir. N-asetilsisteinin oral veya inhale yoldan kullanımının, KF'de etkili olduğuna dair veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir. İnkhale mannitol ise ekspektoran olarak KF hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır (45).

7.1.3. Antiinflatuar Tedavi

Kistik fibrozisli olgularda, enfeksiyonlar ve koyu hava yolu sekresyonları nedeniyle yoğun nötrofilik inflamasyon oluşmaktadır. Antiinflatuar tedaviler ile inflamasyon baskılanmaya çalışılır. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ), 6 yaş üstü ve FEV1 değeri %60 üzeri olan olgularda önerilmekle birlikte, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (68,69). Astım ve ABPA olmayan KF'li olgularda, akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Oral kortikosteroid kullanımı, büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (70). İnkhale kortikosteroid kullanımı da, astım olmayan KF'li olgularda akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile önerilmemektedir (45). Makrolidler, *Pseudomonas Aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlaması nedeniyle kronik kolonizasyonu olan olgularda, solunum fonksiyonunu düzeltmek için ve enfeksiyonlardan bağımsız olarak inflamtuar cevabı baskılamak amacıyla kullanılabilir. Azitromisin 6 ay süreyle oral yoldan haftada 3 kez olarak uygulanır (45,71).

7.1.4. Bronkodilatatör Tedavi

Kistik fibrozisli olgularda, uzun etkili beta-2 agonist kullanımı solunum fonksiyon testlerinde iyileşme sağlamaktayken, kısa etkili beta-2 agonistlerin sürekli ve uzun süreli kullanımlarının faydası konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (45).

7.1.5. Pulmoner Fizyoterapi

Çeşitli fizik tedavi yöntemleri ve aletleri ile mevcut olan yapışkan ve bol sekresyonun günlük olarak temizlenmesi, olguları rahatlatan bir önlemdir. Bu yöntemlerde temel prensip, ekspiratuar akımın arttırılması ve vibrasyon ile

hava yolunun temizlenmesidir. Tedavide, hastaya göre en uygun yöntem seçilmelidir (72). Kistik fibroziste erken dönemde postür al drenaj, perküsyon ve vibrasyonu içeren pasif bronşiyal drenaj teknikleri uygulanır (73). Bu uygulama göğüs fizik tedavisinin klasik formudur. Böylece mukusun çevresinde hava akışı arttırılarak, sekresyonların santral solunum yollarına taşınması ve atılımı sağlanır. Uzun dönemde, çeşitli hava yolu temizleme teknikleri ile yaşa göre en uygun yöntem seçilerek tedavi uygulanır (45).

7.1.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) Tedavisi

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon ile akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişiminde iyileşme, solunum kası performansında ve egzersiz toleransında artış ortaya çıkar (45). Solunum yetmezliği, hipoksi bulgularının olduğu erken evrede oksijen tedavisi uygulanmakla birlikte, hiperkapni ya da belirgin solunum sıkıntısı olduğu dönemde NIMV başlanabilmektedir (74).

7.1.7. Akciğer Transplantasyonu

Terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li olgular için, yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik bir tedavi yaklaşımıdır. Olgunun FEV1 değeri %30'un altında ise veya FEV1'de hızlı düşüş, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks, kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizileri varlığında olgu transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (75, 76). Kistik fibroziste çift akciğer nakli önerilmekle birlikte, transplantasyon sonrası en sık mortalite nedeni ilk yılda enfeksiyonlar ve sonraki yıllarda bronşiolitis obliteranstır (45, 83).

7.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

Tedavide pankreatik enzimleri içeren preparatlar kullanılır. Proteaz, amilaz ve lipazdan oluşan bu kapsüller, gaitanın normal kıvamda olmasını sağlar. Öğün öncesinde, bebeklerde 250-500 ünite/kg lipaz, daha büyük çocuklarda 500-2000 ünite/kg lipaz olarak uygulanır. Dışkı görünümü ve sayısına göre doz ayarlaması yapılır. Başlangıç dozları ana öğünlerde 30-40000IU/öğün, ara öğünlerde 15-20000IU/öğün olarak düzenlenmektedir (77, 78). Olgulara yüksek kalorili beslenme önerilir ve özellikle yağda eriyen vitaminler (A, D, E ve K vitaminleri) düzenli olarak verilmelidir (78, 90).

Hepatobilier hastalıklarda, kolestaza bağı karaciğer hasarını önlemede ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır.

Gastroözefageal reflü hastalığını tedavi etmek ya da mide asiditesini azaltarak pankreatik enzim replasman tedavisinin etkililiğini arttırmak için PPI ve H2 reseptör blokörleri sıklıkla kullanılmaktadır (4).

7.3. Endokrinolojik Sistem Tutulumunun Tedavisi

Pankreasın etkilenmesine bağı olarak endokrin fonksiyonlarda olan bozulmayla birlikte diyabet gelişebilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransından diyabete kadar uzanabilen klinik tabloda, tedavide diyet ve insülin önerilebilmektedir (22, 81). D vitamini yetersiz alım ve yetersiz emilimi nedeniyle; kalsiyum emiliminde bozulma, osteopeni ve osteoporoz gibi klinik durumlar ile karşılaşılabilmektedir (79).

Osteoporozu önlemek için kronik enfeksiyonu kontrol altına almak, beslenme durumunu iyileştirmek, yeterli kalsiyum ve D vitamini desteğı almak, kas kitlesi ve fizik aktiviteyi yüksek tutmak, hipogonadizm gibi olası hormonal yetersizliklerin düzeltilmesi gereklidir (82).

İlk bazal dexta değeriendirme 8 yaşıında iken yapılmalı ve Z skoru -1 ve üzerinde ise 5 yılda 1 değeriendirme planlanmalıdır. Eğer Z skoru -1 ve -2 arasında ise her 2-4 yılda bir ve eğer -2 nin altında ise her yıl dexta tekrar edilmelidir (53).

7.4. Gen Tedavisi

Kistik Fibrozis'e KFTR gen mutasyonu neden olmaktadır. Bu bölüme kadar bahsedilen tedaviler semptomları tedavi edici niteliktedir. Eğer KFTR proteini ve temelde KFTR geni tamir edilebilirse hastalık tam şifaya ulaşılabilceğine inanılmakta ve bu tedavileri geliştirmek hedeflenmektedir (83).

KFTR modülatörleri ile işlevsel olmayan ve/veya yanlış yerleşimli KFTR proteininin hücrede doğru yerde ve doğru şekilde çalışmasını sağlamayı hedeflemişlerdir.

Amerika'da faz çalışmaları tamamlayarak FDA'dan (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onay almış olan Elexacaftor+Tezacaftor+İvacaftor (Trikafta), Ivacaftor (Kalydeco), Lumacaftor+İvacaftor (Orkambi), Tezacaftor+İvacaftor

(Symdeko) birçok merkezde hastalar tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bunların yanında daha Faz çalışmaları devam eden birçok ilaçtan söz edilmektedir.

İvakaftor (Kalydeco), KF'de altta yatan nedeni hedefleyen ilk oral ilaçtır. Ivacaftor, klorür ve sodyumun (tuzun) hücreye girip çıkmasına izin vermek için hücre yüzeyinde klorür kanalının açılmasını kolaylaştırır. İvakaftor FDA'dan 1 yaş üzerinde onaylıdır.

Lumakaftor+İvakaftor(Orkambi), Lumakaftor ile hatalı üretilmiş KFTR proteinini düzeltir ve olması gereken yere geçmesini sağlar, İvakaftor ile proteinin klor kanalı olarak hareket etmesini düzenlemeye yardım eder. Bu ilaç da FDA'dan F508 del homozigot olan 2 yaş ve üzeri hastalar için onay almıştır ve daha küçük hasta grupları için Faz 3 çalışmaları yapılmaya devam etmektedir.

Tezakaftor+ İvakaftor (Symdeco), Tezakaftor ile yanlış yerleşimli olan KFTR proteinini hücre yüzey membranına yerleşmesini sağlar ve İvakaftor ile KFTR proteinin Cl kanalının çalışmasını aktive eder. F508 del homozigot için 12 yaş ve üzeri hastalarda FDA onayı almıştır.

Elexacaftor+Tezacaftor+İvacaftor (Trikafta), 12 yaş üstü CF hastalarında onaylı ve en az 1 F508 del mutasyonu olan grubu hedeflemektedir. Bu tedaviler ile birlikte Akciğer alevlenmelerinin azalması hedeflenmektedir.

Bu tedaviler dışında protein üretimi olmayan yani Sınıf 1 'i hedefleyen tedavilerde de çalışmalar devam etmektedir. Bu tedaviler RNA transferi, m-RNA tedavisi ve kısa nükleotid tedavilerini içermektedir. Çalışmaların son hedefi ise KFTR genini yerinde tamir etmek üzerine kuruludur (83).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından KF tanısıyla takip edilen 114 olgunun, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Kistik fibrozis hastalarının tanısı, Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 yılı uzlaşım kriterlerine göre konulmuştur. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.05.2018 tarihinde alınan 2018-9/32 karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

Olguların; yaşları, cinsiyetleri, tanı alma yaşları, ter testi düzeyleri (Kondüktivite yöntemi; macroduct cihazı ile), akrabalık durumu, mutasyon analizleri, sistem etkilenimleri ve mutasyon ilişkisi, tanıda ve takipteki bulguları ve mutasyon ilişkisi, radyolojik bulguları incelenmiştir.

Olguların; tanı ve takipteki boy ve kilo persantillerinin standart sapması, A vitamini, E vitamini, Vitamin B12, 25 OH Vitamin D, albümin, prealbumin, magnezyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, insülin, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c, tam kan sayımı, ferritin, kemik dansitometri, INR, APTT, dışkı analizi ve fekal elastaz düzeylerine bakıldı.

A vitamini için normal aralıklar 0,70 - 1,75 $\mu\text{mol/L}$, E vitamini için normal aralıklar 6,96 - 20,88 $\mu\text{mol/L}$, albümin için normal aralıklar 3,5 - 4,8 g/dL ve prealbumin için normal aralıklar 0,18 -0,45 g/L olarak kabul edildi. Kalsiyum için normal aralıklar 8,4-10,2 mg/dl, magnezyum için normal aralıklar 2-2,85 mg/dl, fosfor için normal aralıklar 3,2-6,2 mg/dl, 25 hidroksi vitamin D için normal aralık 12,5 $\mu\text{g/L}$ ve üzeri değerler, alkalen fosfataz için normal aralıklar 127-517 IU/L, parathormon için normal aralıklar 21,8-87,5 pg/mL, insülin için normal aralıklar 2,6-24,9 $\mu\text{U/mL}$, açlık kan şekeri için normal aralıklar 70-100 mg/dL ve hemoglobin A1c için normal aralıklar 4-6% olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

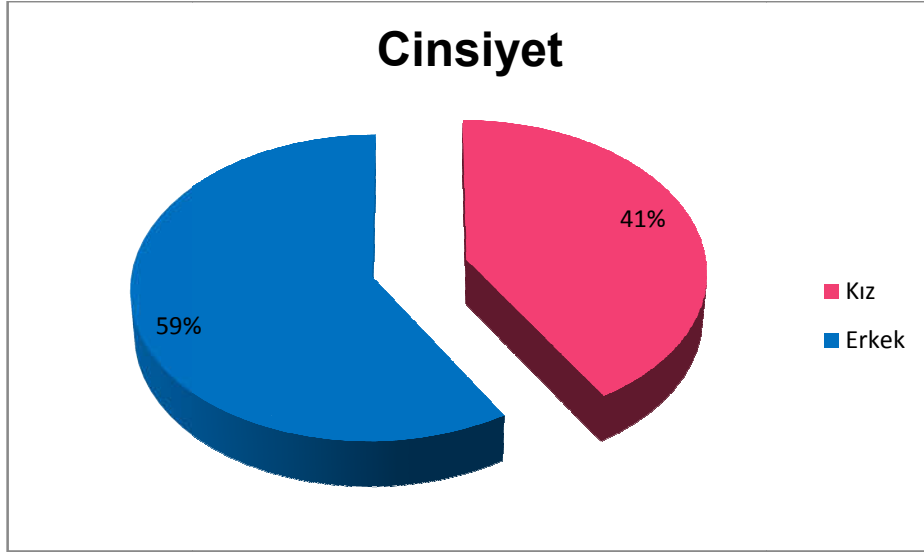
İstatistiksel analiz Windows tabanlı kullanılan “SPSS for Windows Version 23.0” programıyla yapıldı. Verilerin özetlenmesinde nitel değişkenler için sayı ve yüzde, nicel değişkenler için, normal dağılıma uyum olması durumunda aritmetik ortalama ve standart sapma istatistikleri kullanılmıştır. Gruplar arasında nitel değişkenler açısından fark olup olmadığı Pearson Chi-Square testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında nicel değişkenler açısından fark olup olmadığı, parametrik test varsayımları sağlanamadığında Mann Whitney U ile, varsayımlar sağlandığında bağımsız gruplarda t-testi ile değerlendirilmiştir. Hipotezlerin test edilmesinde, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

1. Demografik Özellikler

Çalışmaya Aralık 1997 ve Aralık 2017 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan veya izlemine yaptığımız 114 KF tanılı olgu alındı. Olguların, 67'si (%59) erkek, 47'si (%41) kızdı. (Tablo 4) Olguların ortalama yaşı 11 yaş 2 aydı (en düşük =3 yaş, en yüksek =25 yaş). En erken tanı yaşı 5 gün, en geç tanı yaşı 17 yaştı. Tanı yaşı ortalaması ise 23 aydı. Beş hastanın tanı yaşı bilinmiyordu. Vakaların 25'inin anne ve babası arasında (%27,8) akraba evliliği vardı.

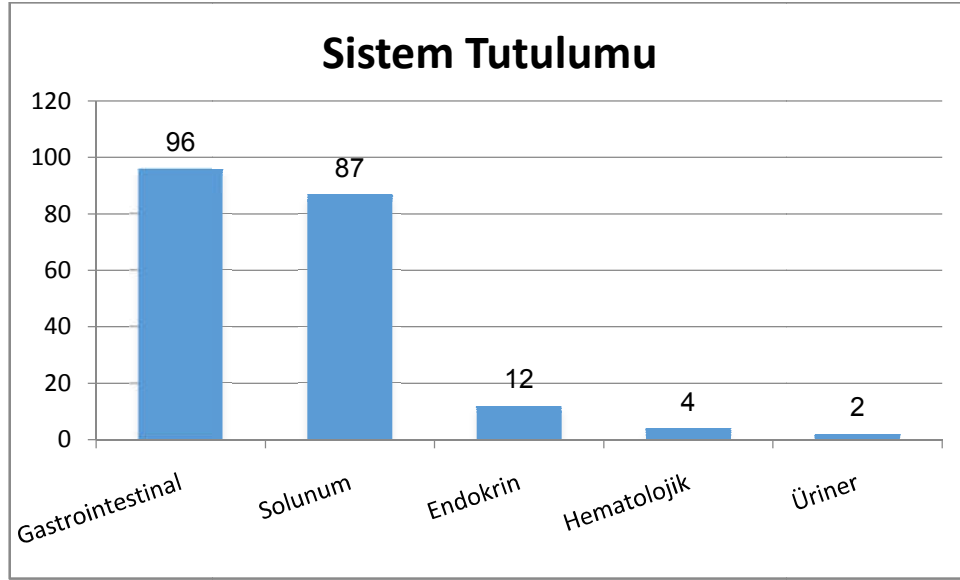
Tablo-4. Cinsiyet dağılımı



Yüz dokuz (%95,6) olgunun ter testi değerlendirildi. Kondüktivite yöntemiyle yapılmış ter testi sonuçlarında ortalama $106 \text{ mmol/L} \pm 16,74$ idi (en düşük=61 mmol/L, en yüksek=147 mmol/L).

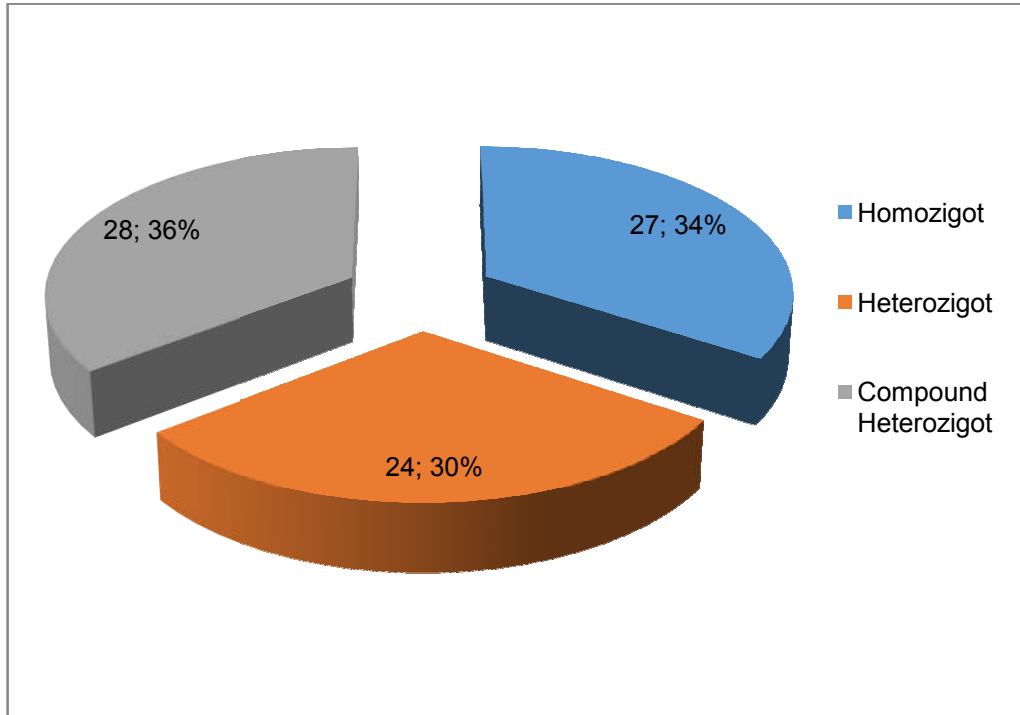
Hastalarımızın çoğunda birden çok sistem tutulumu izlendi. Olguların 96'sında (%84,2) gastrointestinal, 87'sinde (%76,3) solunum, 12'sinde (%10,5) endokrin, 4'ünde (%3,5) hematolojik ve 2'sinde (%1,7) üriner sistem tutulumu izlenmiştir.

Tablo-5. Sistem tutulumu



Olguların 79'unun genetik mutasyon sonucuna ulaşılmış olup 27'si (%34,2) homozigot, 24'ü (%30,4) heterozigot ve 28'si (%35,4) compound heterozigot olarak izlenmiştir (Tablo 6)

Tablo-6. Genetik Dağılım



2. Genetik

Kistik fibrozis hastaları arasında en sık mutasyon olan F508 del 79 hastanın 41'inde (%51,9) en az 1 allel olarak bulunmaktadır. F508 del homozigot mutasyona sahip hasta sayısı 10 (%12,7), F508 del heterozigot mutasyonu olan hasta sayısı 31 (%39,2) idi.

F508 del mutasyona sahip olan 43 hastanın 36'sında solunum sistemi etkilenimi vardı. Bunların 26'sı (%60,5) heterozigot ve 10'u (%23,3) homozigot bireylerdi. Bu gruptaki hastaların 40'ında gastrointestinal sistem etkilenimi izlendi. Bunların 28'i (%65,1) heterozigot ve 12'si (%27,9) homozigot bireylerdi. Yine aynı gruptaki hastaların 8'inde (%18,6) endokrin sistem tutulumu izlendi. Bunların da 5'i (%11,6) heterozigot ve 3'ü (%7) homozigot bireylerdi. F508 heterozigot olan 3 hastada (%9,7) hematolojik sistem tutulumu görüldü. Üriner sistem etkilenimi olup da F508 mutasyona sahip olan hasta yoktu.

İlk 3 ay içerisinde tanı alan hasta sayısı 51 (%44,7) dir. Bu hastaların 37 tanesinin genetik mutasyon verisi olup 15'i homozigot ve bu homozigotların 7'si F508del, 22'si heterozigot/compound heterozigot ve bu grupta da 15 'i F508 del olarak izlendi. İlk 3 ay içerisinde tanı alan hastaların 6'sı topuk kanında IRT yüksekliği ile başvurmuştur.

Tablo-7. Olgularda saptanan mutasyonlar ve sıklıkları

Homozigot Mutasyonlar	n	%
F508del	10	12,7%
1677delTA	4	5,1%
G542X	4	5,1%
R1066C	2	2,5%
R347P	1	1,3%
R785X	1	1,3%
2143 delT	1	1,3%
G924L	1	1,3%
p.Ala96Glu(c.287C>A)	1	1,3%
c.1680-886A>G	1	1,3%
c.2998delA	1	1,3%
Toplam	27	34,2%
Heterozigot Mutasyonlar		
F508del	12	15,2%
1677delTA	4	5,1%
V232A	1	1,3%
2183AA->G	1	1,3%
E217G	1	1,3%
W496c	1	1,3%
S557T	1	1,3%
Ekzon 11 506ATC-GTC	1	1,3%
Ekzon 11 144delTA	1	1,3%
Diğer	1	1,3%
Toplam	24	30,4%
Compound Heterozigot Mutasyonlar		
F508del/G542X	3	3,8%
F508del/1677delTA	3	3,8%
1677delTA/2183AA>G	2	2,5%
F508del/Q493R	1	1,3%
F508del/F1507del	1	1,3%
F508del/R334T	1	1,3%
F508del/E585X	1	1,3%
F508del/c.1040G>C	1	1,3%
F 508 del /2789+5G>A	1	1,3%
F508del/R711H	1	1,3%
F508del/N1303K	1	1,3%
1677delTA/2988+1G>A	1	1,3%
R347H/N1303K	1	1,3%
H1054D/R1066C	1	1,3%
c3889dupT/c.164+12T/C	1	1,3%
c.1040G>A/c.3909C>G	1	1,3%
Ekzon 11 Q493R/CAG>CGG	2	2,5%
Diğer	5	6,3%
Toplam	28	35,4%

3. Tanıda Şikayet ve Semptomlar

Olgulardan 86'sının tanıdaki şikayet ve semptomlarına ulaşılmış olup hastaların çoğunluğu tanıda birden çok bulguya sahipti (Tablo 8). En sık bulgu olan kilo alamama 23 hastada (%26,7), onu takip eden kusma 21

hastada (%24,4), akciğer enfeksiyonu 13 hastada (%15,1), Mekonyum İleusu 12 hastada (%14), tekrarlayan akciğer enfeksiyonu 12 hastada (%15,1), metabolik alkaloz 9 hastada (%10,5), dehidratasyon 8 hastada (%9,3), elektrolit bozukluğu 8 hastada (%9,3), hipoalbuminemi 7 hastada (%8,1), büyüme ve gelişme geriliği 6 hastada (%7), topuk kanında IRT yüksekliği 6 hastada (%7) gözlenmiştir.

Tablo-8. Tüm hastalar arasında tanıda şikayet ve semptomlar

Tanıda Klinik Bulgular	n	%
Kilo alamama	23	26,7%
Kusma	21	24,4%
Akciğer Enfeksiyonu	13	15,1%
Mekonyum ileusu	12	14,0%
Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu	12	14,0%
Metabolik Alkaloz	9	10,5%
Dehidratasyon	8	9,3%
Elektrolit Bozukluğu	8	9,3%
Hipoalbuminemi	7	8,1%
Büyüme ve Gelişme Geriliği	6	7,0%
Topuk Kanında IRT Yüksekliği	6	7,0%
İshal	6	7,0%
İştahsızlık	5	5,8%
Öksürük	5	5,8%
Anemi	4	4,7%
Bronşiektazi	4	4,7%
Kötü kokulu ishal	4	4,7%
Steatore	2	2,3%
Kan Şekeri Yüksekliği	2	2,3%
Döküntü	2	2,3%
Transaminaz Yüksekliği	1	1,2%
Hepatomegali	1	1,2%
Halsizlik	1	1,2%
Akciğerde Atelektazi	1	1,2%
Çölyak	1	1,2%
Kronik Gastrit	1	1,2%
Karın Ağrısı	1	1,2%
Gözde Ptoz	1	1,2%
Kanlı Gayta	1	1,2%
Siroz	1	1,2%
Portal Hipertansiyon	1	1,2%
Hemolitik Anemi	1	1,2%
Koagülasyon Bozukluğu	1	1,2%
Pankreatit	1	1,2%
Huzursuzluk	1	1,2%
Nasal Polip	1	1,2%

Tanıdaki klinik bulgularına ulaşılan ve genetik mutasyonu bilinen hasta sayısı 61 olup 11'inin (%18) tanı şikayeti mekonyum ileusudur. Bunlardan 5'inde (%8,2) F508 del mutasyonu mevcuttur ve 2'si heterozigot 3'ü homozigot F508 mutasyonuna sahiptir. Tanı şikayeti olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan olgu sayısı 6 (%9,8) dir. F508 del mutasyona sahip olan ve olmayan hasta sayısı eşittir. Tanıda öksürük yakınması ile başvuran 5 (%8,2) hasta vardır. Bunlardan 2'si (%3,3) F508 mutasyona sahip bireylerdir. Atelektazisi olan 1 hasta (%1,6), bronşiektazisi olan 2 hasta vardır (%3,3).

Kilo alamama yakınması ile başvuran 17 (%27,9) hastanın 10'u (%16,4) F508 del mutasyonuna sahip olup 8'i F508del heterozigot ve 2'si F508del homozigottur. Tanıda dehidratasyon ile başvuran 7 (%11,5) hasta vardır ve bunların 6'sı F508 dışı bir mutasyona sahiptir. Kusma yakınması ile başvuran hasta sayısı 11(%18) dir. İştahsızlık ile başvuran hasta sayısı 5'tir (%8,2) . Tanıda ishal yakınması olan 3 hasta (%4,9), kötü kokulu ishali olan 2 hasta vardır (% 3,3).Tanıda metabolik alkalozu olan 8 hasta (%13,1), elektrolit bozukluğu olan 8 (%13,1) hasta vardır. Hipoalbuminemisi olan 6 hasta mevcuttur (%9,8). İki vakanın (%3,3) tanıda steatoresisi, 2 (%3,3) hastanın tanıda kan şekeri yüksekliği mevcuttur. Tanıda büyüme ve gelişme geriliği olan 3 hasta (%4,9) mevcuttur. Tanıda anemisi olan 3 hasta (%4,9) hemolitik anemisi olan 1 hastada görülmüştür (%1,6). İki (%3,3) hastanın tanıda başvuru şikayeti ciltte döküntü ve her iki göz kapağında ptozu olan 1 hasta (%1,6) mevcuttur.

Transaminaz yüksekliği ile 1 hasta (%1,7), hepatomegalisi olan 1 (%1,6) hasta, sirozu olan 1 hasta (%1,6), portal hipertansiyonu olan 1 hasta (%1,6), koagülasyon bozukluğu olan 1 hasta vardır (%1,6).

Topuk kanında IRT yüksekliği ile başvuran 4 hasta mevcuttur (%6,6).

Tablo-9. F508 homozigot ve heterozigotların tanıda klinik bulguları

Tanıda Klinik Bulgular	F508 del homozigot	F508 del heterozigot
Kilo alamama	2 (%5,9)	8 (%23,5)
Kusma	0	6 (%17,6)
Akciğer Enfeksiyonu	2 (%5,9)	1 (%2,9)
Mekonyum İleusu	2 (%5,9)	3 (%8,8)
Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu	2 (%5,9)	1 (%2,9)
Metabolik Alkaloz	0	3 (%8,8)
Dehidratasyon	2 (%5,9)	0
Elektrolit Bozukluğu	1 (%2,9)	1 (%2,9)
Hipoalbuminemi	0	3 (%8,8)
Büyüme Gelişme Geriliği	0	1 (%2,9)
Topuk Kanında IRT Yüksekliği	0	3 (8,8)
İshal	2 (%5,9)	0
İştahsızlık	0	1 (%2,9)
Öksürük	1 (%2,9)	1 (%2,9)
Anemi	0	2 (%5,9)
Bronşiektazi	1 (%2,9)	1 (%2,9)
Kötü kokulu ishal	0	1 (%2,9)
Steatore	1 (%2,9)	1 (%2,9)
Kan şekeri Yüksekliği	0	1 (%2,9)
Transaminaz Yüksekliği	0	1 (%2,9)
Hepatomegali	0	1 (%2,9)
Halsizlik	1 (%2,9)	0
Akciğerde Atektazi	0	1 (%2,9)
Göz Kapaklarında Ptoz	1 (%2,9)	0
Siroz	0	1 (%2,9)
Portal Hipertansiyon	0	1 (%2,9)
Koagülasyon Bozukluğu	0	1 (%2,9)
Huzursuzluk	0	1 (%2,9)

4. Takipte şikayet ve semptomlar

Takipteki klinik bulgularına ulaşılan ve genetik mutasyonu bilinen hasta sayısı 58 olup 46 'sının (%79,3) tekrarlayan akciğer enfeksiyonu mevcuttur. Bu gruptaki hastaların 24'ü (%41,4) F508 del mutasyona sahiptir. F508 del mutasyona sahip olanlar arasında 19'u (%61,3) F508del homozigottur. Takipte bronşiektazisi saptanan 4 olgu (%6,9) olup bunların 2'si (%3,4) F508 del mutasyona sahip ve 1'i heterozigot 1'i homozigottur. Kusma yakınması olan 3 (%5,2) hastanın tümü F508del mutasyona sahiptir. Hepatomegalisi olan 1 (%1,7) hasta mevcut ve F508 del heterozigottur. Sindirim bozukluğu olan 4 (%6,9) hasta mevcut ve 2 (%3,4)sinde F508del mutasyonu vardır. Büyüme gelişme geriliği olan 26 (%44,8) hastanın 13'ü

F508 del mutasyona sahip olup 10'u (%32,3) F508 del heterozigottur. Steatoresi olan 3 vaka (%5,2) olup 2'si F508 del mutasyona sahiptir. F508 heterozigot olan 1 (%1,7) vakanın ileusu gelişmiştir.

Diyabetes mellitus saptanan 4 (%6,9) vakanın 2'si (%3,4) F508 del heterozigottur. Kronik karaciğer hastalığı 1 (%1,7) vakada olup F508del heterozigottur. Pankreatit 3 (%5,2) vakada gözlenmiş olup bu hastaların hiçbirinde F508 del mutasyonu yoktur. Dehidratasyonu olan 2 vaka (%3,4) F508 del heterozigottur. Nefrotik sendrom görülen 1 (%1,7) vaka ve böbrek yetmezliği gelişen 2 vaka (%3,4) F508 del mutasyon dışı gruptaydı. Safra taşı olan 1 vaka (%1,7) ve karaciğer yetmezliği olan 1 vaka (%1,7) F508 del homozigottur. Sirozu ve portal hipertansiyonu olan 1 olgu (%1,7) vardır ve F508del heterozigottur. Nasal polip olan 2 olgunun 1'i (%1,7) F508 del heterozigottur. Rektal prolapsus olan 1(%1,7) vakanın mutasyonu F508 dışıdır.

Tablo-10. Takipte Klinik bulgular ve görülme yüzdeleri

Takipte Klinik Bulgular	n	%
Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu	61	76,3%
Büyüme Gelişme Geriliği	34	42,5%
Bronşektazi	6	7,5%
Elektrolit bozukluğu	6	7,5%
Sindirim Bozukluğu	5	6,3%
Kusma	4	5,0%
Diabetes Mellitüs	4	5,0%
Pankreatit	4	5,0%
Steatore	3	3,8%
Nasal Polip	3	3,8%
Kilo Alamama	2	2,5%
Hepatomegali	2	2,5%
Dehidratasyon	2	2,5%
Kronik Böbrek Yetm.	2	2,5%
İshal	2	2,5%
İleus	1	1,3%
Halsizlik	1	1,3%
Kronik Karaciğer Hastalığı	1	1,3%
Karın Ağrısı	1	1,3%
Nefrotik Sendrom	1	1,3%
Akciğer Tüberkülozu	1	1,3%
Safra Taşı	1	1,3%
Karaciğer Yetmezliği	1	1,3%
Gis Kanama	1	1,3%
Siroz	1	1,3%
Portal Hipertansiyon	1	1,3%
Rektal Prolapsus	1	1,3%

Tablo-11. Takipte klinik bulgular ile F508 del homo/heterozigotluk ilişkisi

Takipte Klinik Bulgular	F508 del homozigot	F508 del heterozigot
Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu	19 (%61,3)	6 (%19,4)
Büyüme Gelişme Geriliği	3 (%9,7)	10 (%32,3)
Bronşektazi	1 (%3,2)	1 (%3,2)
Sindirim Bozukluğu	1 (%3,2)	1 (%3,2)
Kusma	1 (%3,2)	2 (%6,5)
Diabetes Mellitus	0	3 (%9,7)
Pankreatit	1 (%3,2)	0
Steatore	1 (%3,2)	1 (%3,2)
Nasal Polip	0	1 (%3,2)
Kilo Alamama	1 (%3,2)	1 (%3,2)
Hepatomegali	0	1 (%3,2)
Dehidratasyon	0	2 (%6,5)
İleus	0	1 (%3,2)
Kronik Karaciğer Hastalığı	0	1 (%3,2)
Safra Taşı	0	1 (%3,2)
Siroz	0	1 (%3,2)
Portal Hipertansiyon	0	1 (%3,2)

5. Radyolojik Bulgular

Çalışma grubundaki 74 hastanın abdominal USG sonucuna ulaşılmış olup takiplerindeki en son ultrason sonuçları baz alınarak gastrointestinal sistem tutulumları hakkında bilgi edinmek amaçlanmıştır. Bu sonuçlar arasında en sık patolojik bulgu hepatomegali olarak izlenmiştir (% 27).

Tablo-12. Abdominal Ultrasonografi bulguları ve görülme sıklıkları

Abdominal Ultrason	n	%
Normal	26	35,1%
Hepatomegali	20	27,0%
Karaciğer Parankim Heterojen	14	18,9%
Splenomegali	12	16,2%
Hepatosteatoz	11	14,9%
Kronik Karaciğer Hastalığı	8	10,8%
Karaciğer Konturları Düzensizliği	4	5,4%
Pankreas Ekojenite Artışı	3	4,1%
Pankreasta Atrofi	2	2,7%
İleus	2	2,7%
Pankreatit	2	2,7%
Renal Parankimal Hastalık	2	2,7%
Kolelitiazis	2	2,7%
Portal Hipertansiyon	2	2,7%
Karaciğer Kaba Granüler Görünüm	1	1,4%
Periportal Fibrozis	1	1,4%
Portal Ven Çapı Artmış	1	1,4%
Siroz	1	1,4%
Splenorenal Şant	1	1,4%
Pankreas Parankim Kisti	1	1,4%
Karaciğer Parankim Ekojenite Artışı	1	1,4%

6. Sindirim ve Genetik İlişkisi

Fekal elastaz $\leq 200 \mu\text{g/g}$ olan hastalar pankreatik yetersizlik olarak, $>200 \mu\text{g/g}$ olan hastalar ise pankreatik sindirim enzimi normal olan hastalar olarak tanımlandı. Fekal elastaz ve F508 del mutasyon ilişkisine bakacak olursak; fekal elastaz tetkiki bakılmış olan ve genetik mutasyonu bilinen hastalar arasında F508del mutasyona sahip olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldı.

Fekal elastaz tetkiki yapılan 55 hastanın 35'inin (%63,6) fekal elastazı düşük ($\leq 200 \mu\text{g/g}$), 20'sinin (%36,4) normal ($>200 \mu\text{g/g}$) olarak görüldü. Bu 55 hastanın 47'sinin genetik mutasyonu bilinmekteydi. Hastaların 15'inin (%31,9) fekal elastazı düşük ve F508del mutasyona sahipti, 9 hastanın (%19,1) da fekal elastaz düzeyi normal ve F508del mutasyona sahipti. Bu durumda F508 mutasyon ve fekal elastaz seviyesi arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. ($p=0,846$).

Tablo-13. Fekal elastaz ve F508 del mutasyon ilişkisi

	Fekal Elastaz		Toplam	P
	Düşük ($\leq 200 \mu\text{g/g}$)	Normal ($\geq 200 \mu\text{g/g}$)		
F508 Del Mutasyonu Olmayanlar	15 (%31,1)	8 (%17)	23 (%48,9)	0,846
F508 Del Mutasyonu Olanlar	15 (%31,9)	9 (%19,1)	24 (%51,1)	
	30	17	47	

Doksan yedi (%86,6) olgunun son takibindeki tam dışkı analizine ulaşıldı. Yağ sindirim bozukluğu 63 (%64,8) olguda saptandı (Tablo 13). Tam dışkı analizinde yağ sindirimi bozukluğu ile F508del homozigot mutasyonu olması ($n=10$, %76,9) ya da olmaması ($n=40$, %60,6) arasında ve F508del heterozigot mutasyon olması ($n=8$, %61,5) ya da olmaması ($n=42$, %63,6) arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,353$, $p=1,000$).

Tablo-14. Gayta sindirim durumu

Gaita Sindirimi	Yağ Sindirimi Normal	Yağ Sindirimi Bozulmuş	Toplam
Nişasta Sindirimi Normal	17 (%17,6)	38 (%39,1)	55 (%56,7)
Nişasta Sindirimi Bozulmuş	17 (%17,6)	25 (%25,7)	42 (%43,3)
Toplam	34 (%35,2)	63 (%64,8)	97 (%100)

7. Fekal Elastaz Düzeyi ve Biyokimyasal Parametreler

Fekal elastaz ve biyokimyasal parametreler incelendiğinde fekal elastazı düşük olan hastaların albumin düzeyi ortalaması 3,2 g/dl saptandı ve bu düzey fekal elastazı normal olanlara göre anlamlı olarak farklılık göstermektedir ($p=0,003$). Fekal elastazı düşük olan hastaların GGT düzeyi ortalaması 105,2 u/L olup fekal elastazı normal olanlara göre anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır ($p=0,01$) (Tablo 15).

Tablo-15. Fekal elastaz düzeyi ve biyokimyasal parametrelerin ilişkisi

Fekal Elastaz	25 OH Vit. D($\mu\text{g/L}$) (Ort $\pm$ SD)	Albumin(g/dl) (Ort $\pm$ SD)	Folik Asit($\mu\text{g/L}$) (Ort $\pm$ SD)	INR (Ort $\pm$ SD)	GGT(u/L) (Ort $\pm$ SD)
Düşük	24,3 $\pm$ 13,7	3,2 $\pm$ 1	13,1 $\pm$ 3,6	1,2 $\pm$ 0,4	105,2 $\pm$ 180,5
Normal	33,7 $\pm$ 29,5	4 $\pm$ 0,4	11,7 $\pm$ 4,4	1 $\pm$ 0,1	21,9 $\pm$ 22,5
P	0,12	0,003	0,21	0,08	0,01

8. Endokrinolojik Bulgular

Olguların 17'si (%15,1) endokrinoloji takibindeydi. Bu olgulardan 3'ü (%17,6) KF'e bağlı diyabetes mellitus tanısıyla, 6'sı (%35,2) bozulmuş glukoz toleransı nedeniyle çocuk endokrinoloji tarafından izlenmekteydi. Dört olguda (%3,9) hipokalsemi, 29 olguda (%32,6) D vitamini düşüklüğü, 1 (%1,1) olguda hipofosfatemi saptandı. Hipomagnezemi ve alkalen fosfataz yüksekliği hiçbir olguda saptanmadı. Üç (%5,8) olguda parathormon yüksekliği saptandı. Açlık kan şekeri 2 (%3,3) olguda yüksek, açlık insülin 7 (%13,5) olguda düşük ve 3 (%5,8) olguda yüksek saptandı. Hemogloblin A1c, 9 (%15,3) olguda üst sınırın üzerinde saptandı.

Tablo-16. Biyokimyasal parametrelerin dağılımları

Biyokimyasal parametre	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
Kalsiyum	4 (%3,9)	82 (%80,4)	16 (%14,3)	102 (%100)
Fosfor	1 (%1,1)	63 (%67)	16 (%15,7)	94 (%100)
Magnezyum	0	66 (%75,9)	21 (%18,8)	87 (%100)
25 OH Vitamin D	29 (%32,6)	57 (%64)	3 (%3,4)	89 (%100)
Alkalen Fosfataz	5 (%5,1)	93 (%94,9)	0	98 (%100)
Parathormon	11 (%15,4)	52 (%74,3)	3 (%5,8)	70 (%100)
İnsülin	7 (%13,5)	42 (%80,8)	3 (%5,8)	52 (%100)
Açlık kan şekeri	0	59 (%96,7)	2 (%3,3)	61 (%100)
Hemogloblin A1c	0	50 (%84,7)	9 (%15,3)	59 (%100)

Kemik dansitometri ölçümü 34 olguya (%29,8) yapılmıştı. Z skoru ortalama= $0,8 \pm 0,2$ (en düşük= -2,9, en yüksek= 1,5) idi. Z skoru 5 (%14,7) olguda osteoporotik (<-2,5), 7 olguda (%20,6) osteopenik (-1,5- -2,5) saptandı. Yirmi iki olguda ise normal saptandı.

F508del homozigot mutasyonu mevcut olan olguların kalsiyum düzeyi (ortanca= 9,3 mg/dL, en düşük= 8,6 mg/dL, en yüksek= 10,2 mg/dL), diğerlerine göre (ortanca= 9,8 mg/dL, en düşük= 7,6 mg/dL, en yüksek= 12,4 mg/dL) anlamlı olarak düşüktü ($p=0,012$). Bakılan diğer endokrinolojik parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo-17. F508del homozigot ve heterozigot hastaların endokrinolojik parametrelerin ortanca değerlerinin karşılaştırılması

F508del Homozigot	Pozitif		Negatif		p
	n (%)	Medyan (min-maks)	n (%)	Medyan (min-maks)	
25 OH Vit. D	15 (%20)	20 (8-42,1)	60 (%80)	22,4(8-53,3)	0,400
Kalsiyum	14 (%17,5)	9,3 (8,6-10,2)	66 (%82,5)	9,8 (7,6-12,4)	0,012
Fosfor	13 (%17,3)	4,7 (3,5-5,9)	62 (%17,5)	5 (3,5-7)	0,488
Magnezyum	13 (%18,5)	2,0 (1,7-2,4)	57 (%81,5)	2,1 (1,7-2,9)	0,382
Alkalen Fosfataz	13 (%16,4)	238 (99-411)	66 (%83,6)	219 (70-400)	0,197
Parathormon	11 (%18,3)	42,4 (15,1-111)	49 (%81,7)	41,3 (11,7-518)	0,229
İnsülin	8 (%18,6)	6,0 (1,6-11,6)	35 (%81,4)	8,2 (1,1-25,6)	0,332
Açlık Kan Şekeri	9 (%18,7)	81 (72-136)	39 (%81,3)	87 (59-159)	0,435
HbA1c	9 (%18,4)	5,6 (4,9-7,1)	40 (%81,6)	5,6 (3,5-6,5)	0,214
Dexa (Z skoru)	6 (%21,4)	-1,4(-2,9-0,2)	22 (%78,6)	-0,5 (-2,6- 3,5)	0,259
F508del Heterozigot					
25 OH Vit. D	12 (%16,0)	30,4(14,1-46,8)	63 (%84,0)	21,4 (8-53,3)	0,117
Kalsiyum	13 (%16,2)	9,7 (8,7-10,6)	67 (%83,8)	9,7 (7,6-12,4)	0,647
Fosfor	11(%14,6)	4,9 (3,60-5,70)	64 (%83,4)	5,0 (3,50-7,00)	0,195
Magnezyum	11 (%15,7)	2,10(1,8-2,3)	59 (%74,3)	2,1(1,7-2,9)	0,831
Alkalen Fosfataz	13 (%16,4)	187 (89-400)	66 (%83,6)	230(70-411)	0,072
Parathormon	10 (%16,6)	38,7 (19,6-61,7)	50 (%83,4)	42,35(11,7-518)	0,384
İnsulin	8 (%18,6)	7,2 (1,5-14,6)	35 (%81,4)	7,4 (1,1-25,6)	0,915
Açlık Kan Şekeri	8 (%16,6)	79,5 (74-99)	40 (%83,4)	86 (59-159)	0,714
HbA1c	8 (%16,3)	5,6 (4,9-6,0)	41 (%83,7)	5,6 (3,5-7,1)	0,863
Dexa (Z skoru)	5 (%17,8)	-0,29(-1,6 - 3,5)	23 (%82,2)	-0,7 (-2,9- 0,40)	0,154

Olguların albumin, prealbumin, ferritin, A vitamini ve E vitamini düzeylerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri ve düşük, normal ve yüksek olan hasta sayısı Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo-18. Diğer biyokimyasal parametrelerin düzeyleri

Biyokimyasal parametre	Ortalama±SD	Düşük(%)	Normal(%)	Yüksek(%)	Toplam(%)
A vitamini (µmol/L)	1,12±0,47	7 (%9,5)	66 (%90,5)	0	73 (%100)
E Vitamini (µmol/L)	24,9±11,4	12 (%15,5)	65 (%84,5)	0	77 (%100)
Albumin (g/dL)	3,9±0.5.	55 (%52,9)	46 (%44,2)	3 (%2,9)	104 (%100)
Prealbumin (g/dL)	0.17±0.08	23 (%40,5)	34 (%59,6)	0	57 (%100)
Ferritin (ng/mL)	84.1±15,9	8 (%9,0)	72 (%80,9)	9 (%10,1)	89 (%100)

F508 del homozigot mutasyonu veya heterozigot mutasyonu olan olgularla diğerleri arasında; A vitamini, E Vitamini, aPTT, albumin, prealbumin ve ferritin düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo-19).

Tablo-19. F508del mutasyonu ile gastrointestinal sonuçlar ilişkisi

		F508del homozigot			F508del heterozigot		
		Yok n %	Var n %	p	Yok n %	Var n %	p
A Vitamini	Düşük	2 (%3,8)	2 (%14,3)	0,17	4 (%7,3)	0(%20,0)	0,79
	Normal	45 (%86,5)	12 (%85,7)		46 (%83,6)	11 (%100,0)	
	Yüksek	5 (%9,6)	0 (%0)		5 (%9,1)	0 (%0)	
E Vitamini	Düşük	7 (%13,2)	0 (%0)	0,40	6 (%10,9)	1(%8,3)	0,99
	Normal	43 (%81,1)	14 (%100)		46 (%83,6)	11 (%91,7)	
	Yüksek	3 (%5,7)	0 (%0)		3(%5,5)	0 (%0)	
aPTT	Düşük	4 (%7,6)	0 (%0)	0,44	2 (%3,6)	2(%22,2)	0,11
	Normal	42 (%79,2)	8 (%72,7)		44 (%80,0)	6 (%66,7)	
	Yüksek	7 (%13,2)	3 (%27,3)		9 (%16,4)	1 (%11,1)	
Albumin	Düşük	35 (%50,7)	8 (%57,1)	0,81	36 (%52,2)	7(%50,0)	0,99
	Normal	33 (%47,8)	6 (%42,9)		32 (%46,4)	7 (%50,0)	
	Yüksek	1 (%1,5)	0 (%0)		1 (%1,4)	0 (%0)	
Prealbumin	Düşük	15 (%37,5)	5 (%62,5)	0,38	18 (%46,2)	2(%22,2)	0,13
	Normal	24 (%60,0)	3 (%37,5)		21 (%53,8)	8 (%66,7)	
	Yüksek	1 (%2,5)	0 (%0)		0(%0)	1 (%11,1)	
Ferritin	Düşük	5 (%8,2)	2(%14,3)	0,83	6 (%9,7)	1(%7,7)	0,50
	Normal	51 (%83,6)	11 (%78,6)		52 (%83,9)	10 (%76,9)	
	Yüksek	5 (%8,2)	1 (%7,1)		4 (%6,5)	2 (%15,4)	

9. Büyüme ve Gelişme

Hastaların tanıdaki boy kilo ve baş çevre persentillerini,takipte kilo ve boy persentilleri, Türk çocukları Olcay Neyzi persentil eğrisine göre hesaplanıp, standart sapmaları bulunmuştur. Hastaların büyüme ve gelişme gerilikleri sindirim bozukluğuna ikincil gelişen malnutrisyona da bağlı olduğundan fekal elastaz düzeyi ile karşılaştırılmıştır. Ancak hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık saptanamıştır.

Tablo-20. Fekal Elastaz ve büyüme

Fekal Elastaz		Tanıda Boy Sds	Tanıda Kilo Sds	Tanıda Baş Ç. Sds	Takipte Boy Sds	Takipte Kilo Sds
Düşük ($\leq 200\mu\text{g/g}$)	Median	-1,305	-1,935	-1,9	-0,595	-0,935
	Minimum	-5,1	-4,51	-3,5	-5,6	-6
	Maximum	3,08	0,96	0,1	3,4	1,62
Normal ($>200\mu\text{g/g}$)	Median	-1,29	-2,5	-1	-1,025	-1,055
	Minimum	-2,05	-5,41	-2,43	-4,76	-4,89
	Maximum	1,47	1,25	-0,8	1,45	1,06
p		0,98	0,46	0,47	0,2	0,4

10. Hematolojik Bulgular

F508del homozigot mutasyonu olan olguların hemoglobin düzeyleri ile (ortanca= 12,5 g/dL, en düşük= 7,9 g/dL, en yüksek= 14,5 g/dL) olmayan olguların düzeyleri arasında (ortanca= 11,6 g/dL, en düşük= 7 g/dL, en yüksek= 15 g/dL) anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$).

F508del heterozigot mutasyonu olan olguların hemoglobin düzeyleri ile (ortanca= 12,2 g/dL, en düşük= 7,43 g/dL, en yüksek= 14,0 g/dL) olmayan olguların düzeyleri arasında (ortanca= 11,7 g/dL, en düşük= 7,6 g/dL, en yüksek= 15,5 g/dL) anlamlı fark saptanmadı ($p=0,892$). Hemoglobin ve MCV parametreleri Tablo-21'de, koagülasyon parametrelerinin dağılımı Tablo-22'de gösterilmiştir.

Tablo-21. HGB ve MCV değerlerinin, laboratuvar aralıklarına göre dağılımı

Biyokimya parametresi	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
Hemoglobin (g/dL)	63 (%56,3)	41 (%39,4)	0 (%0)	104 (%100)
MCV (fL)	30 (%28,8)	70 (%67,3)	4 (%3,8)	104 (%100)

Tablo-22. Koagülasyon parametreleri değerlendirmesi

Biyokimya parametresi	Ortalama±SD	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
INR	1,09±0,12	1 (%1,1)	65 (%69,9)	27 (%29,0)	93 (%100)
PT (%)	12,7±1,52	1 (%0,11)	55 (%62,5)	32 (%36,3)	88 (%100)
aPTT (sn)	27,7±3,7	3 (%3,7)	66 (%82,5)	11 (%13,7)	80 (%100)

TARTIŞMA

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından izlenen 114 Kistik Fibrozis tanılı olgunun gastrointestinal sistem tutulumları klinik durum ve laboratuvar tetkikleri doğrultusunda retrospektif olarak incelendi.

Olguların erkek/kız oranı 1,42 (67/47) saptandı. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2018 yıllık kayıtlarında, KF tanılı olguların erkek/kız oranı 1,06 olarak, Avrupa Kistik Fibrozis Derneği'nin 2017 yıllık raporunda 1,2 olarak bildirilirken, Türkiye'de yapılan çalışmalarda bu oran 0,91-1,66 aralığında bildirilmiştir (4, 91-95).

Türkiye'de Çetinkaya ve ark. 300 KF tanılı olgu ile yaptıkları çalışmalarında akraba evliliği sıklığını %39,7 olarak bildirmişlerdir (84). Doğru D. ve ark.'ın yaptığı 2019 da yayınlanan çok merkezli çalışmada %23,2 olarak saptanmıştır (9). Çalışmamızda ise akraba evliliği oranı %27,8 (n=25) olarak saptanmıştır.

Kistik fibrozis'te erken tanı, mortalite ve morbiditenin azaltılması için önemlidir. Çalışmamızda ortalama tanı yaşı 11 yaş 2, ortanca tanı yaşı 4 ay olarak saptanmış ve olguların %64,9'unun 6.aydan önce, %76,3'ünün ise 1 yaşından önce tanı aldığı saptanmıştır. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2018 verilerine göre ortalama tanı yaşı 4,2 yaş ortanca tanı yaşı ise 3 ay olarak bildirilmiştir. Topuk kanı örnekleme sayesinde 6.aydan önce tanı alanlar 2018 yılında yeni tanı alanların %86,6'sıdır ve 1 yaşından önce tanı alanların sıklığı %66,7dir (4). Türkiye'den Deniz Doğru ve ark. 'nın katıldığı Avrupa Kistik Fibrozis Derneği'nin 2017 de yayınladığı yıllık raporunda ortalama tanı yaşı 4,1 yaş, ortanca tanı yaşı 4 ay olarak bildirilmiştir (88).

Erken tanı ve gelişen tedavi yöntemleri ile KF tanılı olgularda yaşam süresi uzamıştır. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2018 yıllık raporuna göre öngörülen ortanca yaşam süresi 47,4 yıl olarak bildirilmiştir (4). Merkezimizde takip ettiğimiz olguların ise ortanca yaşı 11 yaş (en düşük= 3 yaş, en yüksek=25 yaş) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda ortanca yaşam süresinin küçük olması çalışmanın çocuk kliniğinde yapılmasına bağlanmıştır. Ayrıca tedavi modaliteleri, mutasyon dağılımlarının farklılığı ve tedaviye uyum ve takibin kötü olması da bu konuda etken olabilir.

Terde Cl ölçümü tanı için en önemli kriterlerden biridir. Klor konsantrasyonunun direkt ölçülemediği durumlarda iyonların iletkenliğine dayalı terde konduktivite ölçümü yapılmaktadır. Çalışmamızda da kullanılan konduktivite yönteminde 90 mEq/L ve üstü değerler KF için pozitif, 60-90 mEq/L arası değerler ise ara değerler olarak sınıflanmaktadır. Çalışmamızda olguların %11,7'sinin (n=12) ter testi 60-90 mEq/L aralığında saptanmıştır. Kalan olguların ter testleri 90 mEq/L ve üzerinde saptanmıştır. Adabalı ve ark. çalışmasında, ter testi sonuçları 8 (%19,5) olguda 60-90 mEq/L aralığında, 27 (%65,8) olguda 90 ve üzeri, Elmas ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise olguların %6,7'sinde ara değer saptanmıştır (85, 89)

Kistik Fibrozis için topuk kanından IRT analizi ülkemizde 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren yenidoğan tarama programımıza girmiştir. Kistik fibrozis taraması yapan ülkeler Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Belçika, İzlanda, Karadağ, Norveç, İsveç, Hollanda, İngiltere, Polonya, Romanya, Makedonya, Almanya, Yunanistan, Luksemburg, Danimarka, Portekiz, Ukrayna, İtalya, Rusya, İspanya, İsviçre, Avusturya, Slovakya, Çekya, İrlanda olarak sıralanmaktadır. Çalışmamızda 6 (%5,2) olgunun, yenidoğan tarama programı kapsamında KF tanısı aldığı saptanmıştır. Bu oran Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2018 yılı verilerinde 6 aydan küçük olgular arasında toplam %86,6 şeklinde bildirilmiştir (4).

Kistik fibrozisli olgularda değişken sıklıkta anemi bildirilmektedir. Çetinkaya ve ark. çalışmasında olguların %40,9'unda (84), Göçmen ve ark. çalışmasında olguların %33'ünde (90), Elmas ve ark. çalışmasında olguların %67,6'sında anemi saptamıştır (89). Çalışmamızda ise olguların %60,6'ında anemi mevcuttu. Dolan ve ark. ile Ater ve ark. da çalışmamızla benzer anemi sıklığını bildirmişlerdir (91, 92).

Kistik fibrozisli olgularda malabsorbsiyon ve besin alım azlığına bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerde eksiklik görülebilmekte ve bu vitaminlerin

dışardan alınması önerilmektedir (91, 93). Çalışmamızda A vitamini olguların %9,5'inde, E vitamini %15,5'inde düşük saptandı. Elmas ve ark. çalışmalarında, olguların %43,4'ünde A vitamini eksikliği, %52,7'sinde E vitamini eksikliği saptanmıştır (89). Çetinkaya ve ark. ise, olguların %27,1'inde A ve E vitamini düzeyi düşüklüğü saptamışlardır (84).

Çalışmamızda olguların %32,5'inde ise D vitamini düşük saptamıştır. D vitamini eksikliği ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda %10 ve %31 olarak bildirilmiştir (84, 85).

Malnutrisyon değerlendirmesi açısından olguların prealbumin sonuçları değerlendirildi (94). Çalışmamızda, 23 olguda (%40,5) prealbumin düzeyi düşüktü. Colombo ve ark.nın çalışmasında da benzer şekilde prealbumin düşüklüğü %37,4 olarak gözlenmiştir (95).

KF tanılı olgularda en ağır tutulumun görüldüğü bir diğer organ Pankreas'tır. Genel olarak olguların %85-90'ında ekzokrin pankreas yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (96). Çetinkaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise olgularında %94,7'sinde pankreatik yetmezlik saptanmıştır (84). Çalışmamızda olguların %95,5'inde (n=106) pankreatik yetmezlik saptandı. Bu olguların %65,8'inde fekal elastaz düzeyi ağır yetmezlik düzeyinde idi ve pankreatik enzim replasman tedavisi almalarına rağmen %63,9'unda yağ siniriminin bozuk olduğu saptandı.

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı'nın 2018 yıllık raporu verilerinde toplam 1715 KF tanılı olguya akciğer transplantasyonu yapıldığı ve bu olguların 253'ünün 2018 yılı içerisinde gerçekleştiği bildirilmektedir (4). Ülkemizde transplantasyon yapılan olgu sayısı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Türkiye'de 6 olgunun akciğer nakli beklediği ancak şimdilik hiçbirine nakil yapılamadığı bildirilmiştir (45).

Olguların %69,2'sinde (n=79) KF ilişkili mutasyon saptandı. En sık görülen mutasyon, olguların %51,8'inde (n=41) en az bir allelinde bulunan F508del mutasyonuydu. Doğru D. ve ark'ın Türkiye'deki çok merkezli çalışmasında F508 del allelik sıklığı %28,8 olarak bildirilmiştir. Literatürde, Türk toplumundaki F508del mutasyonunun görülme sıklığı %20-30 civarındadır (88,97). Amerika'da KF tanılı olguların %94,9'unda mutasyon

saptandığı ve bu olguların %86,4'ünün F508del mutasyonuna en az bir allelinde sahip olduğu gösterilmiştir (4). Avrupa kayıt sistemine göre ise olguların %42'sinde homozigot, %41'inde heterozigot F508 del mutasyonu saptanmış, diğer mutasyonların ise %17 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (98). Türk toplumuna kıyasla çalışmamızdaki bu farklılık tanıli tüm hastalarımızın genetik mutasyonuna ulaşamamız olduğunu düşünmekteyiz.

Kistik fibroziste, KFTR gen mutasyonları, 6 ana grupta toplanmaktadır. Genel olarak, sınıf I-III mutasyonları için homozigot olan olgular; pankreas yetmezliği, daha yüksek oranda mekonyum ileusu, erken ölüm, erken ve daha şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu, daha yüksek malnütrisyon insidansı ve ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili bir fenotip gösterirler. Sınıf IV-V mutasyonları; daha hafif akciğer hastalığı, ileri yaşta ölüm, pankreatik yetersizlik ile ilişkilidir. Sınıf IV-V mutasyonları; sınıf I-III mutasyonları ile kombinasyon halinde ortaya çıktığında fenotipik olarak baskındır (99, 100). Çalışmamızda, en sık görülen mutasyonlar sınıf II mutasyon grubuna aitti ve 70 (%52,2) allelde saptandı. Sınıf I mutasyon 7 (%5,3) allelde, sınıf IV mutasyon 4 (%2,9) allelde ve tiplendirilemeyen mutasyon 53 (%39,6) allelde saptandı. Sınıf III,V,VI. mutasyona rastlanmadı. %8,3 olguda mutasyon saptanmamıştır. Amerika'da Sınıf I-III mutasyon sıklığı %71,2,, sınıf IV-V mutasyon %10,9, sınıflandırılmayan mutasyon sıklığı ise %17,9 olarak saptanmıştır (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, sınıf II mutasyon %46,4, Sınıf IV mutasyon %17,8 olguda tespit edilmiş, %26,9 olguda tiplendirilemeyen mutasyon oranı saptanmıştır. Sınıf 1, 3, 5 ve 6 mutasyonlarına ise rastlanmamıştır (85).

Kistik fibrozisli olgularda, malabsorbsiyon, vitamin eksiklikleri, kronik inflamasyon, enfeksiyonlar ve steroid kullanımı gibi nedenlerle kemik mineralizasyonunda bozulma görülebilmektedir (101). Çalışmamızda 5 (%14,7) olguda osteoporoz, 7 olguda (%20,6) osteopeni mevcuttu. F508del mutasyonuna sahip olgularla, diğerleri arasında z skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,259$). Aris ve ark. tarafından yapılan çalışmada F508del mutasyonu saptanmış bireylerde BMD'deki azalmanın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (101). Paccou ve ark. çalışmalarında, olguların

%23,5'inde osteoporoz, %38'inde osteopeni saptamıştır (102). Olguların %30'unda kemik yaşı 1 yıldan uzun süre geri olarak saptandı. Sproul ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, ergenlik döneminde değerlendirilen olguların 1/4'ünün, kemik yaşında, 2 yıl ve üzerinde gecikme olduğu gösterilmiştir (103) .

Kistik fibroziste erişkin yaşa ulaşan olgularda artış olmasıyla birlikte, diyabet görülme sıklığı artmaktadır (2). Diyabet gelişimi açısından 10 yaş üzerindeki olguların yılda bir takibi önerilmektedir (45) Amerikada, olguların %17,5'inin KF'e bağlı diyabet tanısıyla izlendiği bildirilmektedir (4). Carroccio ve ark. yaptıkları çalışmada 2 (%2,1) olgunun KF'e bağlı diyabet tanısıyla, 6 (%6,1) olgunun ise bozulmuş glukoz toleransı tanısıyla izlendiğini bildirmiştir (104). Rosenecker ve ark. çalışmalarında KF'e bağlı diyabet ile homozigot F508del mutasyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (105). Çalışmamızda, 3 olguda (%2,6) KF'e bağlı diyabetes mellitus tanısı, 6 olguda (%5,3) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Hemogloblin A1c 9 (%15,3) olguda yüksekti ve olguların 3'ü insülin tedavisi almaktaydı, diğerleri diyet ile izlenmekteydi. F508del mutasyonunun varlığı ile diyabet gelişimi arasında ilişki saptanmadı ($p=0,313$). Buna karşın geç tanı alan olgularda HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,029$).

Heine ve ark. KF'li olgularda gastroözefageal reflü insidansını %26,5-50 arasında bildirmiştir (106). Türkiye'de yapılan 2 çalışmada; olguların %4,6'sında ve %2,3'ünde reflü saptanmıştır (84, 85). Çalışmamızda ise 4 olguda (%3,6) gastroözefageal reflü saptanmıştır.

Kistik fibrozis olgularında karaciğer tutulumuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir (107, 108). Çalışmamızda albümin 55 (%52,9) olguda düşük saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hipoalbuminemi sıklığı %0-35,9 olarak bildirilmiştir (86,109, 110).

Çalışmamızda F508del homozigot mutasyonuna sahip olan bireylerle, bu mutasyona sahip olmayan bireyler kıyaslandığında tanı yaşı, yaşam süreleri, atelektazi, bronşiektazi varlığı açısından fark saptanmadı.

Lai ve ark. alışmalarında homozigot F508del mutasyonuna sahip olan vakaların mutasyon sınıfı 4 ve 5 olan vakalara göre yaşam süreleri daha kısa olduğunu saptamışlardır (111). Kerem ve ark. ise çalışmalarında F508del homozigot pozitifliği saptanan bireylerin daha erken tanı aldığını göstermiştir (112). Çalışmamızda da yaşam süreleri ve erken tanı alma ile F508del mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İzlem süresi arttıkça fenotip genotip ilişkisinin daha belirginleşeceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde KF tanısı ile izlenen 114 olgunun değerlendirilmesi yapıldı.

- Vakaların, 67'i (%59) erkek, 47'si (%41)'i kızdır.
- Vakaların 25'inde (%27,8) akraba evliliği vardır.
- Vakaların ortalama tanı yaşı 11 yaş 2 aydır ve en erken tanı yaşı 5 gün en geç tanı yaşı da 17 yaştır.
- Hastaların çoğunda birden çok sistem tutulumu mevcut olup 96'sında (%84,2) gastrointestinal, 87'sinde (%76,3) solunum, 12'sinde (%10,5) endokrin, 4'ünde (%3,5) hematolojik ve 2'sinde (%1,7) üriner sistem tutulumu izlenmiştir.
- Olguların 79'unun genetik mutasyon sonucuna ulaşılmış olup 27'si (%34,2) homozigot, 24'ü (%30,4) heterozigot ve 28'si (%35,4) compound heterozigot olarak izlenmiştir.
- Kistik fibrozis hastaları arasında en sık mutasyon olan F508 del 79 hastanın 41'inde (%51,9) en az 1 allel olarak bulunmaktadır. F508 del homozigot mutasyona sahip hasta sayısı 10 (%12,7), F508 del heterozigot mutasyonu olan hasta sayısı 31 (%39,2)'dir.
- Hastalar, tanıda birden çok şikayet ve semptoma sahiptir. Kilo alamama (%26,7), Kusma (%24,4), Akciğer enfeksiyonu (%15,1), Mekonyum ileusu (%14), Tekrarlayan Akciğer Enfeksiyonu (%14) en sık tanıda şikayet ve semptomlar arasındadır. F508del homozigot veya heterozigot olmak arasında anlamlı farklılık yoktur.
- Hastalar, takipte de birden çok şikayet ve semptoma sahiptir. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu (%76,3), büyüme ve gelişme geriliği (%42,5), bronşektazi (%7,5), elektrolit bozukluğu (%7,5) en sık takipte şikayet ve semptomlar arasındadır. F508del homozigot veya heterozigot olmak arasında anlamlı farklılık yoktur.

- Abdominal Ultrasonoğrafi bulguları arasında en sık patolojik bulgu hepatomegali olarak izlenmiştir (%27). Onu karaciğer parankim heterojenitesi (%18,9) takip etmektedir.
- F508 mutasyon ve fekal elastaz seviyesi arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,846$).
- Fekal elastazı düşük olan hastaların albumin düzeyi ortalaması 3,2 g/dl olup bu düzey fekal elastazı normal olanlara göre anlamlı olarak farklılık göstermektedir ($p=0,003$). Fekal elastazı düşük olan hastaların GGT düzeyi ortalaması 105,2 u/L olup fekal elastazı normal olanlara göre anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır ($p=0,01$).
- Diyabetes Mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, malabsorbsiyona sekonder gelişen Kalsiyum metabolizma bozukluğu ve Osteoporoz; Kistik Fibrozis hastalarının önemli sorunları ve takip edilmesi gereken parametreleridir. Çalışmamızda endokrin bozukluklar arasında F508del homozigot olmak ve Kalsiyum düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,012$).

KAYNAKLAR

1. Hangül M, Pekcan S, Köse M, et al. The Incidence of Cystic Fibrosis in the Central Region of Anatolia in Turkey Between 2015 and 2016. *Balkan Med J.* 2019;36:179–83.
2. Robert M. Kliegman, Joseph W. Nelson Textbook of Pediatrics 21st Edition. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019;2282–97.
3. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Pediatr Acta.* 1973;28:165–74.
4. Foundation CF. Patient Registry Annual Data. 2018.
5. Zielenski J. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Respiration* 2000;67:117–33
6. Tsui L, Durie P Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Hospital Practice* 1997;6:115-42
7. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene. *Genetic Analysis Science.* 1989;245:121.
8. Özçelik U. Kistik Fibrozis Hastalığında Etyopatogenez. *Katkı Pediatri Dergisi.* 2010;32:133–55.
9. Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatr Pulmonology* 2019;1-8
10. <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
11. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1:158–63.
12. Özçelik U. Kistik Fibrozis Hastalığında Etyopatogenez. *Katkı Pediatr Derg.* 2002;23:127–35.
13. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* 2007;62:360–7.
14. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *J Cyst Fibros.* 2005;4:3–5.
15. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: Hyperinflammatory? *American Journal of Physiology - Cell Physiology.* 2006;291:218–31.
16. Chen J, Kinter M, Shank S et al. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLOS One.* 2008;3.
17. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2006;91:786–8.
18. Griesse M, Kappler M, Gaggari A, et al. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2008;32:783-95.
19. Pier GB, Grout M, Zaidi TS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:12088–93.
20. Rahman HA, Wahab AA, Rahman MOA, et al. Faecal elastase-1

- concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatrica* 2006;1066–9.
21. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early Decline of Pancreatic Function in Cystic Fibrosis Patients with Class 1 or 2 CFTR Mutations. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;199–201.
 22. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Deficiency Exacerbates Islet Cell Dysfunction After Beta Cell Injury. *Diabetes* 2006;55:15–7.
 23. Steger JKA. Pancreas and Cystic Fibrosis: The Implications of Increased Survival in Cystic Fibrosis. *Pancreatology*. 2007;447–50.
 24. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews* 2007;529–36.
 25. Greger R. Role of CFTR in the Colon. *Annu. Rev. Physiol.* 2000;62:467–91.
 26. Wallis C. Diagnosis and Presentation of Cystic Fibrosis. Ninth Edit. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2018;769–776.
 27. Ahmed, N., Ddurine P. Gastrointestinal and pancreatic complication of cystic fibrosis in infancy and childhood. *Int Sem Ped Gastroenterol Nutr.* 2000;9:1–8.
 28. Burke DG, Fouhy F, Harrison MJ, et al. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol.* 2017;17:1–11.
 29. Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood.* 1996;67–70.
 30. Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatr Derg.* 2002;157–70.
 31. Franco LP, Moreira PA, Maria H, et al. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:806–13.
 32. Elmas C. Kistik Fibroziste diğer sistemlerde belirti ve bulgular. *Katkı Pediatr Derg.* 2002;23:179–96.
 33. Oliver A, Canton R, Campo P, et al. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000;288:1251–4.
 34. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009;8:153–73.
 35. Wallis C. Kending's Disorder of Respiratory Tract in Children. In: *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*, 2006;866–72.
 36. McCormick J, Green MW, Mehta G, et al. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *European Journal of Human Genetics* 2002;583–90.
 37. Pekcan S, Kose M, Dogru D. A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. *Eur J Pediatr*, 2009;168:119–21.
 38. Examination of Appendix at laparotomy as a Diagnostic Clue in Cystic Fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 2010;1300–02

39. Oestreich BAE, Adelstein EH. Appendicitis as the Presenting Complaint in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Surgery* 1982;17:191–4.
40. Philip M. Farrell, Terry B. Diagnosis of Cystic Fibrosis During Adolescence. *J Pediatr* 2017;181:33–44
41. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis A European epidemiological study. 2000;464–71.
42. Mustafa NO. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children correlation of CT and US findings. *European Journal of Radiology*. 2002;26–33.
43. Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008;84(1):1–3.
44. Aswani N, Taylor CJ, McGaw J, et al. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr* 2003;1029–32.
45. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. 2011;12:1–115.
46. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Pulm Med* 9:498–503.
47. Lezana L, Vargas MH, Aldana RS. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *Journal of Cystic Fibrosis* 2. 2003;2:1–7.
48. Mastella G, Cesare G Di, Borruso A, et al. Reliability of sweat-testing by the Macroduct 1 collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatrica*, 2000;933–7.
49. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations *J Pediatr* 2017;18:33–4.
50. Başaran AE, Karataş-Torun N, Maslak et al. Normal sweat chloride test does not rule out cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2017;59:68–70.
51. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: Terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61:627–35.
52. Besier S, Smaczny C, Mallinckrodt C et al. Prevalence and Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants in Cystic Fibrosis Lung Disease 2007;45:168–72.
53. 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. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003;4424–7.
54. Skov M, Bækvad-Hansen M, et al. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 1–7.
55. Baumer JH. Evidence based Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Investigation of Cystic Fibrosis in the UK. *Arch Dis Child*, 2003; 88: 1126–7.
56. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr* 2017;181:33–44

57. Sears E, Gartman E CB. Treatment options for cystic fibrosis: the state of art and future perspectives. *Rev Recent Trials*. 2011;6:94–107.
58. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic Fibrosis Adult Care Consensus Conference Report. *Chest*. 2004;125:1-39.
59. Ferkol T. Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations *Journal of pediatrics* 2006;48:259-64.
60. Rosenfeld M, Gibson R, Mcnamara S, et al. Serum and lower respiratory tract drug concentrations after tobramycin inhalation in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139:572-7
61. Ferkol T, Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *The Journal of Pediatrics*. 2006;259–64.
62. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *State of the Art* 2003;168:918–51.
63. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med* 2003;9:509–515.
64. Doğru D. Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisi. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. 2007;231–6.
65. Voynoy J ST. Cystic Fibrosis. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. China: Mc Graw Hill Medical; 2008;118–23.
66. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Clinical Use of Dornase Alfa Is Associated With a Slower Rate of FEV 1 Decline in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2011;46:545–53.
67. Fibiol DFR. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. 2007;1176–97.
68. Elkins MR, Peter TP. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006;12:445–52.
69. Escribano A, Juste M, Mercader J. Population pharmacokinetics of high dose ibuprofen in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003;88:1128–30.
70. Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of Alternate-Day Prednisone in Patients With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 1991;87:245-6.
71. Fisher CMC, Overturf GD, Chadwick EG, et al. Anti-inflammatory Properties of Macrolides. 2007;26:75–6.
72. Saygı EK, Coşkun ÖK. Pulmonary rehabilitation in patients with cystic fibrosis. *Turk J Phys Med Rehab* 2017;63(1):96-103.
73. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Pediatrics*, 2000;196–204.
74. Fauroux B, Hart N, Lofaso F. Non invasive mechanical ventilation in cystic fibrosis: physiological effects and monitoring. *Pediatrics*. 2001;250-60.
75. Slae M, Wilschanski M. Prevention of malnutrition in cystic fibrosis. *Pulm Med*. 2019;25;674–9.
76. Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*

- 2008;14:589–94.
77. Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.
 78. Gelfond D, Heltshe SL, Skalland M, et al. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Use in Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:657–63.
 79. Collins S. Nutritional management of cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2018;26:4–6.
 80. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Perspectives in Practice Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency. *J American Diet Association* 2008;108:832-9.
 81. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2016.
 82. Chedevergne F, Sermet-Gaudelus. Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:660–5.
 83. 2018 Patient Registry Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation. <http://www.cff.org>.
 84. Çetinkaya A. Kistik fibrozisli 300 vakanın.Klinik ve Laboratuar Özellikleri. (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
 85. Adabalı. A. 2006-2013 yılları arasında fakültemiz çocuk göğüs hastalıkları bölümünce tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi(Uzmanlık Tezi). Konya:Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi; 2013.
 86. Turan E. Kistik Fibrozisli Hastalarımızın Geriye Dönük Olarak Laboratuvar Ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi(Uzmanlık Tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2014.
 87. Arhan S. Kistik fibrozisli hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi(Uzmanlık Tezi). İstanbul. Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi; 2017.
 88. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L et al. Patient Registry Annual Data Report 2017.
 89. Elmas C. Kistik Fibrozisli 296 vakanın klinik ve labaratuar özellikleri (Uzmanlık Tezi). Ankara. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2001.
 90. Göçmen A, Özçelik U KN. Kistik fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg.* 1995:21–3.
 91. Dolan TF. Hemolytic anemia and edema as the initial signs in infants with cystic fibrosis. Consider this diagnosis even in absence of pulmonary symptoms. *Clin Pediatr* 1976 15:597–600.
 92. Ater JL, Herbst JJ, Landaw SA, et al. Relative anemia and iron deficiency in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1983;71:810–4.
 93. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based

- recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2012;97:1082–93.
94. Wallwork JC, Brenchley P, McCarthy J, et al. Some aspects of immunity in patients with cystic fibrosis. *Clin Exp Immunol* 1974;18:303–20.
 95. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology*.1996;23:1484–90.
 96. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16:70-8.
 97. Yilmaz E. Study of 12 Mutations in Turkish Cystic Fibrosis Patients. *Hum Hered.* 1995;45.
 98. Kerem E, Viviani L, Zolin A, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis : analysis of the data of the ECFS Patient Registry. 2013.
 99. Castellani C, Cuppens H, Jr MM, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis* 7 2008;179–96.
 100. Mckone EF, Emerson SS, Edwards KL, et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis : a retrospective cohort study. *Pediatrics.* 2003;361.
 101. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al. Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. 2015;90:1888–96.
 102. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, et al. The Prevalence of Osteoporosis , Osteopenia , and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis : A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86:1–7.
 103. Sproul A, Huang N. Growth patterns in children itb cystic fibrosis. *The Journal of Paediatrics.* 2000;1-15.
 104. A C, Pardo F, Iacono G, Sorksi A, et al.Prevalance of Diabetes Mellitus. *Acta diabetol.* 1990;379–82.
 105. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L,et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *Acta diabetol.* 1995;127(3):12–4.
 106. 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.
 107. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews.* 2001;340–9.
 108. Debray D, Kelly D, Houwen R,et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10:S29–36.
 109. Uçar Ş. Kistik Fibrozisli Bebeklerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. 2014;34:385–95.

110. Timurağaoğlu L. Şen V GF. Kistik Fibrozisli Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Arch Pediatr. 2016;1:21–6.
111. Lai HCJ, Cheng Y, Cho H, et al. Association between Initial Disease Presentation, Lung Disease Outcomes, and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. Am J Epidemiol. 2004;159:537–46.
112. Kerem E, Corey M, Kerem B et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis analysis of the most common mutation ($\Delta F508$). New English J Med. 1990;323:1120–3.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tüm değerli hocalarıma;

Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a;

Tezimi hazırlarken bana olan destekleri için tez danışmanım sayın Prof. Dr. Tanju Başarır Özkan'a ve Uzm. Öğr. Üyesi Dr.Taner Özgür'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, beni yetiştiren canım annem ve babama; beni her zaman destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Veysel Gündoğdu'ya; yaşamımı değerli kılan güzel kızım Güliz Gündoğdu'ya hayatımda oldukları için ve bana olan destekleri için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Bursa'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Bursa Ticaret ve Sanayi Odası İlköğretim Okulu'nda, Ortaokul öğrenimimi Bursa Özel Tan Okulları'nda, lise öğrenimimi ise Bursa Fen Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2013 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlüsü olarak Eylül 2013- Aralık 2013 tarihleri arasında Kocaeli Körfez Toplum Sağlığı Merkezi'nde çalıştım. Aralık 2014'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım. Evli ve bir kız çocuk annesiyim.