

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

**KRONİK İSHAL, TEKRARLAYAN
AKCİĞER ENFEKSİYONU VE GELİŞME
GERİLİĞİ İLE BAŞVURAN ÇOCUKLARDA
TER TESTİ SONUÇLARIMIZ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Çapan KONCA

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof.Dr. Aydın ECE

DİYARBAKIR-2008

İÇİNDEKİLER

<u>BASLIKLAR</u>	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	II
KISALTMALAR	III
TABLolar	IV
GİRİŞ-AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ ve YÖNTEMLER	53
BULGULAR	56
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR	75
ÖZET	78
ABSTRACT	79
KAYNAKLAR	80

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde her konuda desteğini ve anlayışını esirgemeyen yetişmemde çok büyük katkısı olan sayın hocam Prof.Dr. M.Fuat GÜRKAN'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M.Ali TAŞ'a ve yetişmemde katkıları olan hocalarım Prof.Dr. Kenan HASPOLAT, Prof.Dr. M.Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç.Dr. Ahmet YARAMIŞ, Doç.Dr. Mehmet BOŞNAK, Doç.Dr. Bünyamin DİKİCİ, Doç.Dr. Mehmet KERVANCIOĞLU, Doç.Dr. Selahattin KATAR, Yrd.Doç.Dr. Fatma ÇELİK, Yrd.Doç.Dr. Sultan ECER MENTEŞ, Yrd.Doç.Dr. M.Nuri ÖZBEK, Yrd.Doç.Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇİOĞLU, Yrd.Doç.Dr. Mustafa TAŞKESEN'e içten teşekkür eder, saygılar sunarım.

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi, hazırlanması ve istatistiksel analizde katkılarını esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgi olarak özentisi beslediğim, medikal ve paramedikal alanlarda yetişmemde özel yeri olan tez hocam Prof.Dr. Aydın ECE'ye en içten duygularla teşekkür ederim.

Tez verilerimin düzenlenmesinde, hasta bilgilerinin dökümantasyonunda ve varlığıyla hayatımın birçok alanında yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Mehtap'a, neşe kaynağım oğlum Yusuf Hasan'a, aileme ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Çapan KONCA

Diyarbakır- 2008

KISALTMALAR

- **ACFF:** Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu
- **ABPA:** Alerjik Bronkopulmoner Aspergillosis
- **CL:** Klor
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DNA:** Deoksiribonükleik asid
- **GÖRH:** Gastroözefagial Reflü Hastalığı
- **IRT:** İmmün Reaktif Tripsinojen
- **K:** Potasyum
- **KC:** Karaciğer
- **KF:** Kistik Fibrozis
- **KFTR:** Kistik Fibroz Transmembran Regülâtör
- **LEK:** Lokal Enfeksiyon kontrol komitesi
- **Na:** Sodyum
- **NO:** Nitroz Oksid
- **RFLP:** Restriction Fragment Length Polimorphism
- **PNL:** Polimorfonükleer Lökosit
- **RSV:** Respiratuvar Sinsityal Virüs
- **UDKA:** Ursodeoksikolik asit
- **USA:** Amerika Birleşik Devletleri
- **USG:** Ultrasonografi

TABLÖLAR

SAYFA

Tablo 1: Dünyada Kistik Fibrozis Sıklığı	4
Tablo 2: Kistik Fibrozis Tanı Kriterleri	10
Tablo 3: Yalancı Ter Testi Pozitiflikleri	12
Tablo 4: Akut atakta semptom ve bulgular	25
Tablo 5: KF'de etken mikroorganizmalara göre seçilecek antibiyotik tedavisi ve dozları	26
Tablo 6: KF'te kullanılan inhale antibiyotik dozları	26
Tablo 7: KF'te akciğer transplantasyonu için sevk kriterleri.	32
Tablo 8: KF'te akciğer transplantasyonunun nonenfeksiyöz ve psikososyal kontrendikasyonları	33
Tablo 9: Kistik Fibrozis'te solunum yolu komplikasyonları	34
Tablo 10: Kistik fibrozisli hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi	46
Tablo 11: Yağda eriyen vitaminlerin KF'li hastalar için önerilen günlük dozları	48
Tablo 12: KF tedavisinde Kullanılan Yeni Tedavi Yöntemleri	50
Tablo 13: Shwachman klinik skorelama sistemi	53
Tablo 14:Chripsin ve Norman Radyolojik Skorelama Sistemi	54
Tablo 15: Tüm Hastaların ve Kistik Fibrozis Tanısı Alan Hastaların Cinsiyet Dağılımı	56
Tablo 16: Değerlendirilen Hastaların Boy ve Kilo Dağılımları	56
Tablo 17: Kistik Fibroz Tanısı Alan Hastalarda Boy ve Vücut Ağırlığı Dağılımı	57
Tablo 18: Değerlendirilen ve Kistik Fibrozis tanısı Alan Hastalarda Yaş Dağılımı	57
Tablo 19: Değerlendirilen ve KF Tanısı Alan Hastalarda Ebeveyn Akrabalık Durumu	57
Tablo 20: Kistik Fibrozis tanısı alan hastalarda kardeş ölüm öyküsü	58
Tablo 21: Kistik Fibrozis tanısı konulan hastaların kardeş sayısı	58
Tablo 22: İncelemeye alınan ve KF tanısı konulan hastaların sağlık kuruluşuna başvuru sayıları	59
Tablo 23: İncelenen ve KF tanısı konulan hastaların hastanede yatış sayıları	59
Tablo 24: İncelenen hastaların geçirilmiş olduğu operasyonlar	59
Tablo 25: İncelenen ve Kistik Fibrozis tanısı alan hastalarda ilk şikâyet başlama zamanı	60
Tablo 26: İncelenen ve KF tanısı alan hastalarda önemli laboratuvar değerleri	60
Tablo 27: Ter testi yapılan ve KF tanısı alan hastalarda ter testi sonuçları	61
Tablo 28: Yapılan Ter Testi Sayısı (356 hasta)	61
Tablo 29: Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastalarda akciğer grafi bulguları	29
Tablo 30: Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastaların tomografi bulguları	62
Tablo 31: Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastalarda başvuru şikâyetleri	63
Tablo 32: KF tanısı alan hastaların Shwachman klinik skorelama dağılımları	64
Tablo 33: KF tanısı alan hastaların Chripin-Norman radyolojik skorelama dağılımı	64
Tablo 34: KF tanısı alan hastaların prognozları	64

GİRİŞ-AMAÇ

Kistik Fibrozis (KF) beyaz ırkta daha sık görülen öldürücü genetik bir hastalıktır.¹⁻² Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreasın ekzokrin yetersizliği ve yüksek ter elektrolit düzeylerinden oluşan klasik üç klinik bulgu hastaların %90'ında bulunmaktadır.³⁻⁴⁻⁵ KF birçok organ epitelinde transmembran klor kanalı görevi yapan bir proteini kodlayan Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Yedinci kromozomun uzun kolunda yer alan KFTR geninin 1989'da klonlanmasıyla sonra 1500'in üzerinde farklı mutasyon tanımlanmış ve gen ürününün yapı ve fonksiyonu ile ilgili bilgi birikimi hızla artmıştır.⁶ KF mutasyonları 6 sınıfta incelenir. Sınıf I-III hiç KFTR aktivitesinin olmadığı ağır mutasyonlardan oluşurken, sınıf IV-VI mutasyonlarda bir miktar fonksiyonel KFTR sentezi olmakta ve daha hafif fenotip görülmektedir.⁷ En sık mutasyon hastaların %70'inde görülen $\Delta F508$ 'dir. Bu mutasyonun sıklığı farklı etnik gruplar arasında değişkenlik gösterir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda yüzdesi %24-27 olarak tespit edilmiştir.⁵

KF, yeni doğanda mekonyum illeusu, uzamış sarılık, aile öyküsü gibi bulgularla kendini gösterir. Süt çocukluğu döneminde ise ishal, büyüme geriliği, pseudobartter tablosu, tekrarlayan bronşiyolit, öpülünce tuz tadı gibi bulgular ön plana geçer. Solunum yollarında, önce *S.aureus*, *H. influenza*, daha sonra *P. aeruginosa* gibi mikroorganizmalar kolonize olur. Daha büyük yaştaki çocuklarda ise pansinüzit, nazal polipozis, bronşektazi, pnömotoraks, hemoptizi, diyabet, infertilite gibi belirti ve bulgular kendini gösterir.

ACFF (Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu) 1998 konsensus kararına göre bir veya daha fazla karakteristik fenotopik özellik veya KF'lu bir kardeş öyküsü veya yenidoğan tarama pozitifliği olan hastada; iki veya daha fazla kez terde yüksek klor konsantrasyonu veya iki KF mutasyonunun gösterilmesi veya anormal nazal potansiyel farkı ölçümü ile konur. Yenidoğanlarda, ilk haftada topuktan alınan kuru damla kanda immunoreaktif tripsinojen ölçümü tarama testi olarak kullanılabilir. Erken tanı ve tedaviyle uzun dönem prognozu iyileştirmek amaçlanmaktadır. Tanının ter testi ve mutasyon analizi ile doğrulanması gereklidir. Ter testi ön koldan pilokarpin iyontoforez yöntemi ile elde edilen terde klor ölçümü ile yapılmaktadır. Bu yöntemle <40 mmol/L değerler normal,

40–60 mmol/L şüpheli, >60 mmol/L KF ile uyumlu kabul edilmektedir. İyonların solunum yolu epitelinden aktif transportu transepitelial bir potansiyel fark yaratır ve bu in vivo olarak nazal epitelden ölçülebilir. Nasal potansiyel farkı ölçümleri atipik kistik fibrozis hastalarının tanısında faydalıdır. İki KF mutasyonunun gösterilmesi tanı için spesifiktir, fakat özellikle bizim toplumumuzda duyarlılığı oldukça düşüktür.

Kistik fibrozisde klasik tedavi semptomların kontrolüne yöneliktir; intravenöz, oral, inhale antibiyotikler, göğüs fizyoterapisi, bronkodilatör, mukolitik tedavi, pankreas enzim replasman tedavisi, vitaminler ve bazı vakalarda antiinflamatuvar tedaviler uygulanmaktadır. Yakın zamanda uygulamaya giren, akciğer enflamasyonunu baskılamak amaçlı uzun süreli makrolid antibiyotiklerin kullanımı, KF tedavisinde en önemli yeni yaklaşımlardan birisidir.⁹ Son yıllarda altta yatan temel bozukluğun (gen tedavisi) ve KFTR protein fonksiyonunun (mutasyonun tipine özgü protein tamir tedavileri) düzeltilmesine yönelik tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır¹⁰.

Bu çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Pediatri Kliniğine Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasındaki iki yıllık süre içinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kronik ishal ve gelişme geriliği şikayetleri ile başvuran ve spesifik tanı alamayan hastalarda kistik fibrozis sıklığını araştırarak bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE:

İlk kez 1900'lü yılların başında dört yüzyıl öncesine ait bir İsviçre- Alman şarkısında öpüldüklerinde tuz tadı alınan bebeklerin kısa sürede ölecekleri ifade edilmiştir.¹

Bir hastalık olarak ilk kez pankreas histopatolojisine dayanılarak 1905 yılında Landsteiner tarafından tanımlanmıştır.¹¹ Garrot ve Hurtle, 1912 yılında ikisi kardeş olan beş vakayı konjenital ailevi steatore olarak tanımlamışlardır.¹² Fanconi, 1928 yılında erken dönemde bronşiti olan bir grup çölyak sendromu vakasını yayınlamış ve arkadaşları ile 1936 yılında hastalığa konjenital kistik pankreatik fibrozis ve bronşektazi adını vermişlerdir.⁴ Doroty Anderson, 1938 yılında ayrıntılı olarak histopatolojik tanımlamayı yapmış ve hastalığı pankreastaki fibrozis ve genişlemiş kanallar nedeniyle pankreasın fibrokistik hastalığı olarak tanımlamıştır. Farber, 1945 yılında solunum ve sindirim sistemi müküs salgısında viskozite artışı olduğunu bildirmiş ve hastalığı mukovisidozis olarak adlandırmıştır.¹³ Darling ve arkadaşları 1953 yılında hastaların terinde tuz miktarının artmış olduğunu ve temel patolojinin ekzokrin salgı bezlerinde olduğunu ifade etmişlerdir.¹³

İNSİDANS:

KF hastalığı beyaz ırkta 2500-3000'de bir görülürken, ülkemizdeki sıklığı yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda 3000'de bir olarak bulunmuştur.¹⁴⁻¹⁵

Tablo 1'de^{16,225} görüldüğü gibi KF insidansı toplumlar, ırklar ve hatta aynı ülkenin değişik bölgeleri arasında belirgin farklılık göstermektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada kistik fibrozis sıklığı, siyah ırkta beyaz ırka göre daha düşük oranda saptanmıştır.¹⁷

Ülkemizde şimdiye dek KF insidansını saptamaya dönük ulaşabildiğimiz tek çalışma 1973 yılında İstanbul Üniversitesinden Gürson ve ark.¹⁵ tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 6061 yenidoğanda terde klor iyonu ölçülmüş, 590 infantta ise tırnak kazıntı örneklerinde sodyum oranına bakılmıştır. Terde klor iyonunun ölçülmesi ile insidans 1/3000 olarak bulunmuştur; fakat bu sonuçla tırnakta sodyum oranının ölçülmesi ile elde edilen sonuç arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

FİZYOPATOLOJİ:

KF Transmembran ileti düzenleyici *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (KFTR) geninin mutasyonu ile ortaya çıkar. Bu gen 7. kromozomun uzun kolunda yer alır, 250000 baz çifti, 27 ekzon içerir. Bu genin kodladığı KFTR proteini 1480 aminoasitten oluşur, epitel hücre apikal membranında cAMP bağımlı Cl kanalı olarak görev yapar. Diğer iyon kanallarının regülasyonu (Ca ile aktive olan Cl kanallarının regülasyonu, epitelial Na kanallarının inhibisyonu ve K iyon kanalları) üzerinde de etkilidir. KFTR proteini, solunum yolu epitel hücrelerinde apikal membranlarında, intrasellüler organel membranlarında, pankreas, tükrük bezi, barsak ve üreme sisteminde bulunmaktadır. KFTR geninde altı grup mutasyon KF hastalığına neden olmaktadır.

Tablo 1: KF sıklığının ülkelere göre dağılımı.

ÜLKE	İNSİDANS
ABD	2000–4000
Almanya	4000
Danimarka	4500
Kanada	5000
İtalya	15000
Amerikan zencileri	17000
Finlandiya	40000<
Türkiye	3000
İrlanda	2000
Fransa	2000–3500
İsrail	5000
İsveç	8000

Grup 1: Mutasyonlar protein sentezinin erken sonlanması sonucu yapısal olarak bozuk KFTR protein oluşumuna neden olur.

Grup 2: Mutasyonlarda protein sentezi normal olmakla birlikte endoplazmik retikulumda proteinin olgunlaşmasında (glikozillenmesinde)

bozukluk nedeniyle oluşur. Bozuk protein hücre membranına taşınmaz. Sık rastlanan mutasyonlardan delta F508 bu grupta yer alır.

Grup 3: Mutasyonlar nedeniyle KFTR cAMP tarafından stimule edilemez, yani Cl iyon kanalı regülasyonunda bozukluğa neden olur.

Grup 4: Bu grup mutasyonlarda KFTR proteinin iyon iletimi bozulmaktadır. Bu grup mutasyonlarda iyon transportu ve pankreatik fonksiyonlar kısmen korunmaktadır.

Grup 5: Bu grup değişik mutasyonları içerir. KFTR proteinin fonksiyonu korunmakla birlikte düşük miktarda protein üretimi vardır.

Grup 6: Mutasyonlar diğer iyon kanallarının regülasyon bozukluğuna neden olur. Son yıllarda tanımlanmaktadır.¹⁸

KF geni tanımlandığından bu yana 1500'ü aşkın mutasyon tanımlanmıştır. Bazı etnik topluluklar bazı mutasyonları daha sık göstermektedir. Dünyada en sık mutasyon olan Delta F 508 mutasyonu %70 oranında görülmektedir. Kuzey Avrupa'da bu oran % 80'lerde iken güney Avrupa'da %50–55, Yahudilerde %30 bulunmuştur. Türkiye'de Delta F508 mutasyonu %20 oranında saptanmaktadır.¹⁹

Ter normalde izotonik bir solüsyondur. Oluşan ter, ter bezi kanalına doğru ilerler ve Cl, KFTR aracılığı ile reabsorbe edilir. Na'da, Cl'u takip ederek geri emilir. Ter kanalı suya geçirgen olmadığından Na ve Cl'dan fakir hipotonik ter oluşur. KF'li hastalarda ise ter bezi kanallarında Cl (ve Na'un) geri emilimi bozulduğundan oluşan ter Cl ve Na'dan zengin hale gelir. Öte yandan ter ile fazla miktarda kaybedilen Na ve Cl nedeniyle Bartter sendromu benzeri bir tablo oluşabilir. Diyet ile yetersiz tuz alımı, gastrointestinal kayıp ve artmış terleme ile de görülen hipokloremik, hiponatremik metabolik alkaloz tablosu pseudo-bartter sendromu olarak isimlendirilir.²⁰

KF Akciğer Tutulumu Patofizyolojisi

KF multisistemik bir hastalık olmakla birlikte mortalite ve morbiditeye en çok akciğer hastalığı sebep olmaktadır, KF'de akciğer hastalığının patogenezinin multifaktöriyel olduğu söylenebilir. Akciğer tutulumunda üç temel değişiklik suçlanmaktadır. Bunlar, azalmış bakteriyel temizlenme, hiperinflamasyon ve azalmış bakteri öldürülmesidir.

Solunum yollarında KFTR proteinin kalitatif ya da kantitatif eksiklikleri nedeniyle solunum yolu epiteliyal membranında elektrolit konsantrasyonları değişir. Bu konuda öne sürülmüş iki hipotez vardır. Düşük hacim hipotezinde; normalde solunum yolu yüzey sıvısını oluşturan mukus tabakası ve perisiliyer sıvıda KFTR bozukluğu nedeniyle Na ve Cl'un artmış geri emilimi oluşur. Böylece solunum yollarındaki yüzey sıvısı dehidrate olur ve mukosilier klirens azalır. Diğer hipotez ise tuz fazlalığı hipotezidir. Bu hipotezde KFTR'deki bozukluk nedeniyle solunum yollarında yüzey sıvısında Cl ve Na artar. Lizozim, laktoferrin, beta defensin gibi tuza duyarlı antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonları bozulur. KFTR'in submukozal glandlarda da bulunması nedeniyle defektif KFTR anormal gland volümüne neden olarak patogeneze katkıda bulunur. Her iki hipotezin de ortak sonucu koyulaşmış, elektrolit içeriği değişmiş mukusun mikroorganizmaların kolayca enfeksiyon oluşturmaları için iyi bir ortam oluşturduğudur.²¹

KFTR'li hastaların akciğerlerinde karakteristik olarak çok sayıda nötrofil bulunmaktadır. Enfeksiyon etkenleri ile savaşma için gelişen inflamasyonun ana unsuru olan bu polimorf nükleer lökositlerden salınan proteaz enzimler, yıkımları ile ortaya çıkan DNA'ları ile patogeneze katkıda bulunurlar. Salınan oksidan ve proteolitik enzimler solunum yollarındaki harabiyete neden olur, bir proteaz olan elastaz solunum yollarındaki antiproteazlar tarafından yeterince nötralize edilemez ve solunum yollarının yapısındaki elastin, kollajen, proteoglikan gibi yapısal proteinleri parçalayarak bronşektaziye neden olur. Nötrofil elastaz solunum yolu sekresyonlarını ve epiteliyal interlokin (IL)-8'i arttırmakta, nötrofil göçünün daha da artmasına neden olmaktadır.²² Sürekli devam eden yıkım ile bronşların genişlemesi anlamına gelen bronşektazi ve koyulaşmış mukusun tıkaçlar oluşturmaları obstriktif akciğer hastalığına neden olur. Kısacası; proinflamatuvar sitokinlerin artışına karşın antiinflamatuvar sitokinlerin azalması patogeneze rol oynar. Ölmüş bakteri ve nötrofillerden açığa çıkan deoksiribonükleik asit mukus vizkozitesinin artışına katkıda bulunur. Mukus tıkaçları bakterilerin temizlenmesini zorlaştırmakta, bakterilerin yapışmasını ise arttırmaktadır.²³

Nitrik oksit (NO) antimikrobiyal aktivitesi vardır ve mukosilier klirensi iyon kanallarını düzenleyerek etkiler. NO'nun solunum yolu inflamasyonuna karşı koruyucu olduğu ve azalmış NO'nun solunum yollarındaki inflamasyonu arttırdığı sanılmaktadır.

KFTR'daki disfonksiyonun neden olduğu azalmış NO'in solunum yollarında KF'de görülen patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Fonksiyonel KFTR NO sentezi için gerekli olan indüklenabilir NO sentaz enzimi için gereklidir.

Normalde solunum yollarındaki bakteriler mukus tabakası içinde ritmik siliyer hareket ile distalden proksimale doğru uzaklaştırılır. KF'li hastalarda silya yapısı ve fonksiyonu normal olmasına karşın enfeksiyon, inflamasyon ve kalınlaşmış, dehidrate mukus silyaların dakika vuruş frekansını bozar.^{24,25} KF'li hastalarda mukosiler klirens progresif olarak bozulur ve hastalık patogeneze katkıda bulunur.

KF Pankreas tutulum patofizyolojisi

Pankreas kanallarında normalde apikal KFTR kanal içine Cl taşır. Lümendeki Cl'u geri alarak hücre içi bikarbonat ile değiştiriciler ile birlikte pankreas enzimlerinin en iyi çalışabileceği pH düzeyini sağlayan salgı bu şekilde oluşturulur. KFTR proteinin işlevi bozulduğunda lümendeki Cl düzeyi bikarbonat değişimi için yeterli düzeyi oluşturamaz ve yetersiz pankreas sıvısı ile pankreas kanallarında tıkaçlar oluşur ve kanalları tıkar. Pankreas sıvısının yeterince alkalize olamaması nedeniyle pankreas enzimlerinin sindirim işlevi bozulur. Yeterli yağ sindirimi, pankreasdan lipaz ve kolipaz salınımı ile gerçekleşir. Pankreas yetmezliği sonucunda yeterince gerçekleşemeyen yağ sindirimi, yağlı, pis kokulu bol miktarda dışkılamaya yol açar. Yeterince emilemeyen yağ nedeniyle kilo kaybı ve büyüme geriliği gözlenirken; yağda eriyen vitaminlerin de metabolizması bozulmaktadır. Vitamin E eksikliğine bağlı hemoliz, K vitamini eksikliğine bağlı koagulopati, A vitamini eksikliğine bağlı kafa içi basınç artışı bulguları gözlenebilir.²⁶

Pankreas yetmezliği, ekzokrin pankreas işlevlerinin %90'ından fazlası kaybedildiğinde meydana gelmektedir. KF hastalarının %85-90'ında pankreas yetmezliği vardır. Hastaların %40'ında doğumda pankreas işlevleri yeterli iken 3-5 yıl içinde bu hastaların yarısında pankreas yetmezliği geliştiği bildirilmiştir.²⁷

Kistik fibrozda Hepatobilier Hastalık

KF'li hastalarda hepatobilier hastalık prevalansı % 2 ile 68 arasında değişmektedir. Erkeklerde sık görülmektedir. Klinik bulgular genelde yaşamın ilk on yılında ortaya çıkar. KF'li hastalarda mevcut KFTR mutasyonu ile safra kanal epitelinden defektif Cl sekresyonu sonucunda düşük safra akışı ve yüksek vizkozite ile birlikte safra kanal epitelinde zedelenme fokal bilier tıkanıklığa neden olur. Tıkanıklık proksimalinde artmış, toksik safra asitleri hepatositleri zedeler. Safra kanalı epitelinde zedelenme ile ortaya çıkan inflamatuvar sitokin cevabı stellate hücre aktivasyonuna yol açarak bilier fibrozise neden olur. Karaciğerde asemptomatik hipertransaminazemi, yenidoğan kolestazisi, hepatik steatoz, fokal ya da multilobuler bilier siroz saptanabilir. Safra kesesinde ise safra kesesi ve safra yolları taşı, ana safra kanalı stenozu, mikrosafra kesesi, atretik kistik kanallar, sklerozan kolanjit ve kolanjiyokarsinom gelişebilmektedir.^{28,29}

Kistik fibroziste İntestinal Obstrüksiyon

KFTR proteini ince barsakta ve rektumda bulunmaktadır. KFTR mutasyonu nedeniyle su ve tuz sekresyonu bozulur. Barsak içeriği dehidrate ve katı hale gelir. Sonuçta yenidoğan döneminde mekonyum ileusu, rektal prolapsus, daha ileri yaş dönemlerinde distal obstrüksiyon sendromu gelişebilir.³⁰

KF'de Osteoporoz

KF'li hastalarda ortalama yaşam süresinin artışı ile birlikte gözlenen önemli problemlerden biri de kemik mineral dansitesinin azalmasıdır. Erişkin stabil KF'li hastalarda %50'ye varan oranlarda osteopeni, %30 oranında osteoporoz izlenebilmektedir. KF'li hastalardaki vitamin D düzeylerinde düşüklük direk yağ emiliminde ve sindiriminde azalma, enterohepatik sirkülasyon geri emilim bozukluğu ve 25 OH D vitamini klirensinde artmadan kaynaklanmaktadır. KF'li hastalarda gözlenen kısıtlanmış fiziksel aktivite, kullanılan steroid türü ilaçlar ve akut-kronik inflamasyon kemik dansitesinin azalmasına katkıda bulunmaktadır.^{31,32}

KF'de Fertilité

KF'li hastalarda üriner sistem tutulumu ve sonuçta gelişen infertilite, önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. KF'li erkek erişkinlerin %98'i infertildir. Vaz deferens yokluğu ve vesika seminalislerin dilatasyonu ya da

yokluğu sonucunda aspermi gelişir. KF'li erkek hastalar spermatogenezin normal olması nedeniyle mikroskopik ependimal sperm aspirasyon ve intrastoplazmatik sperm enjeksiyonları ile baba olabilmektedirler. Kadın hastalarda da servikal mukusun dehidrate olması nedeniyle üreme fonksiyon bozuklukları görülebilmektedir.^{33,34}

KİSTİK FİBROZİS TANISI, PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ VE YENİDOĞAN TARAMALARI

Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu tarafından 1998 yılında hazırlanan rapora göre, klasik (tipik) kistik fibrozis (KF) tanısının konulması için; bir veya daha fazla KF'e ait karakteristik fenotipik özellik taşıyan veya KF'li bir kardeşi olan veya yenidoğan döneminde pozitif tarama testi sonucu olan bir hastanın kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) gen fonksiyon bozukluğunun da laboratuvar bulgularıyla desteklenmesi önerilmiştir (Tablo 2).

Ter Testi

Ter testi, ilk tanımlandığı yıl olan 1959'dan beri günümüzde de KF tanısı için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir.^{35,36} KF vakalarının büyük kısmında tanı, terde klor konsantrasyonunun ölçümü ile konulmaktadır. Ter testi, standart metotlarla, deneyimli personel tarafından, standart kılavuza uygun olarak işleyen laboratuvarlarda yapılmalıdır. Bu testte terin toplanması Gibson Cooke yöntemi ile ya da Macroduct ter toplama yöntemi ile yapılmaktadır. Her iki metotta da ön kola 1,5–5 mV'luk elektrik akımı verilerek pilokarpin iyontoforez yöntemiyle ter ön koldan stimüle edilir. Terin stimülasyonu baş, alın, gövde, inflame, kanlı veya seröz drenaj olan bölgelerden yapılmamalıdır.³⁷ Salınımı uyarılan ter, bir ped (Gibson Cooke yöntemi) ya da konkav plastik disk şeklindeki kapiller tüpte (Macroduct Coil yöntemi) toplanır (Gibson Cooke yöntemi için minimum 75 mg, Macroduct Coil yöntemi için minimum 15 µL ter toplanması gereklidir), ardından içindeki klor miktarı ölçülür. Terin toplama periyodu boyunca ortalama ter sekresyon hızı 1 g/m²/dk'dan az olmamalıdır.³⁸ Son zamanlarda uygulanan "Macroduct/Nanoduct" yönteminin oldukça güvenilir ve etkin ter testi toplama sistemleri olduğu düşünülmektedir.^{37,38,39}

Terde klor miktarının <40 mmol/L olması normal (bazı vakalarda -atipik kistik fibrozis- ter testi normal sınırlarda çıkabilmektedir), 60 mmol/L'den fazla olması KF

tanısını desteklemektedir, 40–60 mmol/L değeri ise şüpheli karşılanmalı, tekrar edilmeli ve hastanın kliniği ile beraber değerlendirilmelidir.

Normal yenidoğanlarda hayatın ilk birkaç günü içinde terde elektrolit düzeyleri yüksek olabilir.⁴⁰

Terdeki elektrolit değerleri yaşla değişebildiği gibi; normal adölesan ve erişkinlerin %5-10'unda 60 mmol/L üzerinde bulunduğu için ter testinin değerlendirilmesi erişkinlerde sorun yaratabilir. Bu nedenle fludrokortizon testi geliştirilmiştir. İki gün süre ile 3 mg/m²/gün dozunda ağızdan 9-alfa fludrokortizon verildikten sonra dördüncü ve beşinci günlerde ter testi tekrarlanır ve KF dışındaki durumlarda terdeki elektrolit değerleri normal sınırlarda iken; KF'de yine yüksek kaldığı görülür.⁴¹

Tablo 2. Kistik fibrozis tanı kriterleri.⁴²

- Bir veya daha fazla karakteristik fenotipik özellik veya
Kronik sinopulmoner hastalık
Gastrointestinal sistem ve beslenme anormallikleri
Tuz kaybı sendromu
Erkeklerde obstrüktif azospermiye bağlı gelişen ürogenital
sistem anormallikleri
- KF olan bir kardeş öyküsü veya
- Yenidoğan döneminde pozitif tarama testi sonucu
VE
- İki veya daha fazla kez terde yüksek klor konsantrasyonu veya
- İki KF mutasyonu gösterilmesi veya
- Anormal nazal potansiyel farkının gösterilmesi

Terde kondüktivite ölçümü

KF tanısı için basit, hızlı ve ekonomik bir yöntem sunar; ter örneğinin elektriksel iletkenliğini ölçer, aynı ısıdaki, aynı ter örneği ile aynı iletkenliğe sahip Cl solüsyonunun molar konsantrasyonunu temsil eder.^{43,37} Terde kondüktivite ölçümü ile ilgili en geniş serili çalışma Lezana ve ark.³⁹ tarafından 3834 kişide yapılmış, KF tanısı koydurmada en iyi kondüktivite cut-off değerinin 90 mmol/L ve üstü olduğu, KF tanısını dışlamada da en iyi kondüktivite cut-off değerinin 75 mmol/L olduğu saptanmıştır. Her laboratuvarın ter kondüktivite ile eş zamanlı terde Cl konsantrasyon

değerini ölçmesi ve sonuçları bu ikili ölçümleri karşılaştırarak karara bağlaması gerekmektedir.³⁷

Ter testi sonucu değerlendirilirken, yanlış pozitif ya da yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Uygun olmayan metodlar, yetersiz ter toplanması ve teknik hatalar (derinin tuzlu materyallerle kontamine olması, ter toplamadan önce hastanın cildinin kurulanmaması, ter toplama sırasında terin buharlaşması, toplanmış terin transportu, tartılması, dilüsyonu sırasında hatalar gibi) yanlış sonuçlara yol açabilmektedir. Yanlış, pozitif değerler ağır malnütre ya da ağır hasta çocuklarda, yenidoğan ve prematürelde saptanabilir. Terin daha kolay ve güvenilir toplanabilmesi için 2 haftadan büyük ve 3 kilodan ağır, hidrasyonu normal olan, ağır hastalığı olmayan bebeklere yapılması önerilir. İntravenöz sıvı verilmesi, diüretik uygulanması ter elektrolit düzeyinde değişiklik yapmaz.^{4,5,8} KF'den başka terde klor konsantrasyonunu yükselten birçok hastalık vardır ve ter testini değerlendirilirken bu durumlar da akılda tutulmalıdır, ayırıcı tanı yapılırken bu hastalıkların kliniğinin KF'den farklı olmasından çok faydalanılmaktadır (Tablo 3).³⁷ KF tanısı koymada tek bir yüksek ölçüm değeri yeterli kabul edilmemeli, bütün yüksek ve sınırda ter testi sonuçları en az iki kez farklı zamanda tekrar edilmelidir.³⁷

Mutasyon Analizi

KF hastalığının tanısında iki mutasyonunun saptanması tanı için spesifiktir, fakat duyarlılığı düşüktür, çünkü günümüzde KF genomunda 1500'den fazla mutasyon gösterilmiştir. Bu mutasyonların tümünün taranması mümkün değildir, pek çok laboratuvar rutinde sadece kendi toplumlarında en sık görülen mutasyonlardan oluşan paneli araştırmaktadır. Mutasyon çeşidi, coğrafik bölge ve etnik çeşitliliğe göre değişiklik gösterir.³⁷ Kuzey Avrupa ve Amerika'da $\Delta F508$ mutasyon sıklığı %75 iken, ülkemizde sıklığı %20,3–28,4'dir.⁴⁴ Bu nedenle hastada 2 KF mutasyonunun gösterilmesi tanıyı doğrulamaktadır, ancak mutasyonun saptanamaması hastalığı ekarte ettirmez. Sadece tek bir mutasyonu gösterilebilen kişilerin ise klinik bulgular ve diğer laboratuvar yöntemleriyle taşıyıcı ya da hasta olup olmadığı ayırt edilmelidir. Mutasyon analizi, kliniği şüpheli olan hastalarda da her zaman yardımcı olmayabilir, çünkü atipik klinik bulguları olan hastalar, mutasyon tanı panelindeki sık görülen mutasyonları taşımayabilirler.^{45,46}

Tablo 3. Kistik Fibrozis dışında ter testini yükselten hastalıklar.³⁷

Anoreksiya nervoza
Atopik dermatit
Otonomik disfonksiyon
Ektodermal displazi
Egzersiz (özellikle sıcak havada)
Familyal kolestaz (Byler hastalığı)
Fukosidoz
Psödohipoaldosteronizm
Çölyak hastalığı
Adrenal yetmezlik
Glikojen depo hastalığı Tip I
Hipogamaglobinemi
Hipotiroidi
Hipoparatiroidi
Malnutrisyon
Nefrojenik diabetes insipitus
Protein kalori malnütrasyonu

Transepitelyal Nazal Potansiyel Fark Ölçümü

Solunum yolu epiteli, Na ve Cl iyonunun transportu ile solunum yolları yüzeyindeki sıvının içeriğini düzenler. İyonların buradan aktif transportu transepitelyal bir fark oluşturur ve bu potansiyel fark in vivo olarak nazal epitelde (inferior turbinate) ölçülebilir.⁴⁷ KF'te KFTR proteinindeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak iyon transportundaki anormallikler normalden farklı bir nazal potansiyel farkı oluşturur, KF'li hastalarda;

1. Artmış Na absorpsiyonu ve azalmış Cl permeabilitesi sonucu negatif bazal potansiyel fark artmıştır,
2. Nazal lümene Na transport inhibitörü olan amilorid verildiği zaman fark daha da artmaktadır,
3. İzoproterenol gibi beta adrenerjik agonist ile beraber Cl içermeyen solüsyon verildiğinde ise voltaj farkı olmamaktadır.

Tekniği zor olan bu ölçüm, yeterli tecrübeye sahip kişilerce özel laboratuarlarda standart kriterlere uyularak yapılmalıdır. Küçük çocuklarda uygulanması daha zordur, rinit varlığı, son zamanlarda viral enfeksiyon geçirme durumu ve polip varlığı sonuçları etkiler. Nazal potansiyel fark ölçümünün özellikle klasik KF tanısında önemli bir yeri vardır, atipik KF'li hastalarda bu test sınırda ya da düşük sonuç verebileceğinden bu grup hasta sonuçlarının yorumlanması için yeni sınır değerlere

ihtiyaç vardır, ancak bu hastalarda bazal değer normale yakın olsa da lokal perfüze edilen ajanlara anormal yanıt KF tanısını düşündürür.^{37,43}

KF Tanısına Yardımcı Diğer Testler (Organ Tutulumlarının Tayini) :

Ekzokrin Pankreas Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

KF hastalarının büyük çoğunluğunda belirgin steatore olmasa bile pankreatik fonksiyonlarda bozukluk vardır. Sindirim bozukluğunun belirti ve bulgularının ortaya çıkması için pankreasın enzim salgılayabilme kapasitesinin %98'inden fazla bozulmuş olması gerekmektedir. Fekal elastaz 1 ölçümü, yağda eriyen vitaminlerin kan düzeylerinin ölçümü, 72 saatlik toplanmış gaitada yağ miktarı ve direkt olarak pankreatik sıvıda enzimlerin ölçümü, pankreas yetmezliğine yönelik kullanılan testlerdir. Bunların arasında fekal elastaz 1 ölçümü hassas, güvenilir olması, kolay uygulanması ve dışarıdan alınan enzim preparatlarından etkilenmemesi nedeniyle en çok tercih edilen testtir.^{35,37,42}

Solunum Yolu Mikrobiyolojisi

Balgam, orofaringeal sürüntü, sinüs aspiratı ve bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinin KF patojenleri açısından kültüre gönderilmesi ve çocukluk çağında *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* daha büyük çocuklar, adolesan ve erişkinlerde *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*, tuberküloz dışı mikobakteriler ve *Aspergillus fumigatus* gibi mikroorganizmaların üremesi durumunda hastada KF, olası ön tanılar arasında düşünülmelidir.^{35,37}

Ürogenital Sistemin Değerlendirilmesi

Postpubertal erkek KF hastalarında obstrüktif azospermi %98–99 oranında görülmektedir. Hastaların büyük kısmında bunun nedeni konjenital vaz deferens yokluğudur. Atipik presentasyonlu hastaların ürolojik muayenesi, semen analizi, ürogenital yapıların ultrasonografisi tanıda yol göstericidir.^{37,45}

PRENATAL TANI YÖNTEMLERİ

Anne, daha önce KF olduğu bilinen bir çocuğa sahipse ve bu çocuğun taşıdığı KF mutasyonu iki allelde de biliniyorsa ve anne yeniden gebelik düşünüyorsa; yeni gebeliğin 10–12. haftasında alınan koryon villus biyopsi örneğinden veya 15–18.

haftada alınan amnion sıvısından bu mutasyonların varlığı araştırılmalıdır. Mutasyon bilinmiyorsa anne, baba ve hastanın DNA'Iarı "restriction fragment length polymorphism" (RFLP) analizi ile incelenip KF mutasyonlarına özgül restriksiyon enzimleri saptanırsa, prenatal tanı için bu yöntem de uygulanabilir.^{37,48} İmplantasyon öncesi KF tanı için in-vitro fertilizasyon sonrası embriyoya 2 ya da 3. günde "cleavage-stage" biyopsi yapılır, normal ya da taşıyıcı bulunan embriyo uterusu yerleştirilir. Ayrıca prenatal USG ile hiperekoben barsak, ince barsak perforasyonu ve mekonyum peritoniti saptanması, 17–19. gebelik haftasında USG ile safra kesesinin görülmemesi KF tanısını destekleyen bulgulardır. Bu durumlarda ebeveynlerin taşıyıcılık durumlarına bakılması, fetal mutasyon analizi yapılması önerilir.^{37,43}

Yenidoğan Taramaları

1979'dan beri bazı ülkelerde yenidoğan bebeklerde, ilk 2–3. günde Guthrie kartlarına damlatılan topuk kanında "immünreaktif tripsinojen" (IRT) düzeyine bakılarak tarama yapılmaktadır. Pankreastan salgılanan bu enzim KF'li bebeklerde bağırsağa geçemeyeceği için kanda seviyesi 2–5 kat yükselir. IRT analizini primer tarama aracı olarak kullanan değişik protokoller önerilmiştir, bunlar;

- İlk testte pozitif sonuç alınan bebeklerde ikinci testi de öneren iki basamaklı IRT analizi (IRT/IRT)
- Tek IRT testi ardından ter testi uygulaması (IRT/Ter testi)
- Aynı örnekte önce IRT ardından DNA mutasyon analizi (IRT/DNA)
- Üç basamaklı analiz (IRT/DNA/IRT) kullanılan tarama testleridir.⁴⁹

Genel olarak, uygulandığı ülkelerde tarama testi ile tanı alan bebeklerin çok erken dönemde pankreatik enzim preparatı, yüksek kalorili diyet ve yağda eriyen vitaminlerin desteği başlandığından beslenme durumlarının ve büyümelerinin geç çocukluk çağı kadar daha iyi olduğu bildirilmektedir, bu bebeklere tuz desteği de erkenden başlandığından pseudobartter tablosu önlenilmektedir.⁵⁰ Pozitif tarama testi olan tüm bebeklere KF tanısını doğrulamak için kesin tanı testlerinin (ter testi, mutasyon analizleri) mutlaka yapılması gerekir.⁵⁰

KF KLİNİK BULGULARI

Yenidoğan Dönemine ait bulgular:

Mekonyum ileusu: Hastaların büyük çoğunda ilk 2 günde belirgin distansiyon, artmış barsak sesleri ve safralı kusma ile karakterize klinik bulgular görülür. Karın grafilinde genişlemiş barsak ansları, noktalı görünüm, perforasyonun intrauterin oluşması durumunda da batın içi kalsifiye materyal görülebilir.^{51,52}

Tedavide dehidratasyon ve asit-baz dengesinin düzeltilmesi ve obstrüksiyona yönelik tedavide su çekici ve radyoopak bir madde olan gastrografin kullanılabilir. En önemli yan etkisi yenidoğanda dehidratasyon yapabilmesidir.^{53,54}

Uzamış ikter: Yoğunluğu artmış safraya bağlı tıkanma sarılığı ve mekonyum illeusuna sekonder uzamış ikter tablosu görülebilmektedir.^{55,56}

Karaciğer hastalığı: Yoğunluğu artmış safraya bağlı tıkanma sarılığı ve biliyer atrezi benzeri bulgular saptanabilir.

Malabsorbsiyon: Pankreas yetmezliği gelişen vakalarda kötü kokulu, yapışkan gaitaya bağlı kilo alamama gelişebilir.

Süt çocukluğu dönemi:

Üst solunum yollarında tekrarlayan ve düzelmeyen sinüzit, nazal polipler görülebilir.

Bu dönemde hastalar kilo alamama, yağlı, yapışkan, kötü kokulu çok miktarda gaita yapma, düzelmeyen veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu bulguları ile gelirler.

Solunum sistem bulgularının ön plana geçtiği bu dönemde sıklıkla bronşiyolit tablosu ile karşılaşılır. Şikâyet olarak nefes darlığı, ateş, hırıltı ve öksürük atakları ön planda iken; fizik muayenede taşipne, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, wheezing görülebilir. Akciğer grafilinde hava tutulmasına bağlı sternumda bombeleşme, diyafragmada düzleşme, bronş duvarlarında kalınlaşma saptanabilirken solunum fonksiyon testlerinde akciğer hacminde artma, küçük hava yollarında daralmaya bağlı hava iletiminde azalma saptanabilmektedir.^{51,52,57,58}

Psödobartter sendromu: Terde artmış elektrolit kaybına bağlı hipokloremi, hiponatremi ve hipoalbuminemiye eşlik eden renin ve aldosteronda artış ile karakterize metabolik alkaloz tablosudur. Bazı hastalara intravenöz sıvı tedavisi gerekebilirken; bu hastalara hayatın ilk dönemlerinde ek sodyum ve potasyum

verilmelidir. Bir yaşımdan sonraki dönemde bu tablo genellikle kendiliğinden düzelir.^{59,60}

GİS bulguları olarak malabsorbsiyon, rektal prolapsus ve kötü kokulu gaita görülebilir.

Çocukluk ve adölesan dönem:

Bu dönemde uzun süre devam eden öksürük, balgam, wheezing, egzersizle belirginleşen nefes darlığı görülür. Akciğer grafilerinde tipik değişiklikler ve parmaklarda çomaklaşma görülebilir.

Bu yaş grubundaki hastalarda %15-30'unda yağlı karaciğer, %25'inde fokal biliyer siroz, % 2'inde portal hipertansiyon, %4-12'inde de safra taşları görülebilir.^{61,62}

Bu dönemde önemli bir sorunda 'distal intestinal obstrüksiyon sendromu' dur. Bu rahatsızlıkta dehidratasyon, pankreas enzim tedavisinin yetersiz olması veya aniden kesilmesi suçlanan faktörlerdir.^{52,61,63}

Bazı vakalarda pankreasın ekzokrin bezlerinin tutulumu yanında fibrozisin artması ile insülin salgılayan adacık hücrelerinde de hasar olmaktadır ve tip 1 DM görülebilir. KF hastalarında DM görülme sıklığı değişik serilerde %5-8 arasında değişmektedir.^{52,64,65}

Bu dönemde kronik sinüzit ve nazal polipler sık görülüp ağızdan soluma, epistaksis, rinore ve hava akımında tıkanmaya yol açabilirler.^{66,67}

Birçok kronik hastalık gibi KF' da da puberte gecikmesi görülebilir.⁶⁸

İnfertilitenin %99 oranında görüldüğü adölesan ve erişkin erkeklerde vas deferens gelişim kusuru yanında artmış inguinal herni, hidrosel ve inmemiş testis sıklığı da görülmektedir.^{69,70}

KİSTİK FİBROZDA SİSTEM TUTULUMLARI

PULMONER TUTULUM VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Kistik Fibrozisde Pulmoner Tutulumun Fizyopatolojisi

1-Azalmış Bakteriyel Klirens

KFTR mutasyonu sonucu, klor kanalları aktive olamaz ve sonuçta hücreden dışarıya klor salgılanması bozulur. Hücrenin içine ise klor ve sodyum geçişi ve buna bağlı olarak sıvı geçişi artar. Bu değişimlere bağlı olarak oluşan salgı

elektrolitten ve sudan fakir koyu ve yapışkan niteliktedir. Perisilier sıvı derinliğinin azalması ve mukus tabakanın anormal hidrasyonu mukosiliyer klirensin bozulmasına ve solunum yolu obstrüksiyonuna neden olmaktadır. Sonuçta enfeksiyon ajanlarının akciğerlere yerleşmesi kolaylaşmakta ve mukosiliyer drenajla temizlik oluşmamaktadır.

2-Doğal immünitete Bozukluk

Doğal immün sistem solunum yollarını mukosiliyer klirensle birlikte enfeksiyonlardan koruyan ilk basamak savunma mekanizmalarıdır. Submukozal bezler, büyük solunum yollarındaki goblet hücreleri, klara hücreleri, epitelyal hücreler solunum yolu yüzey sıvısı içine bakteri öldürme ve konak immün cevabı başlatıcı protein ve peptidler salgılamaktadır. KF'li hastaların solunum yollarındaki tuz miktarındaki değişimin bu antibakteriyel peptidlerin fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir.^{71,72,73}

3-KFTR ve Enfeksiyon

Yapılan bazı çalışmalarda *Pseudomonas aeruginosa*'nın, KF'li hastaların epitel hücrelerine bağlanma özelliğinin normal hücrelere göre artmış olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ Delta F508 homozigot hastalarda bu bağlanmanın, heterozigot, taşıyıcı ve normal gruba göre yüksek olduğu ve bu durumda KF epitel hücre apikal kısmında artmış asialoganglioside-1' e bağlı olduğu gösterilmiştir.^{74,75} Çalışmalarda pili ya da flagellası olmayan *P. Aeruginosa* için asialoganglioside-1'in reseptör olmadığı gösterilmişken⁷⁵ epitelyal hücrelerin bazolateral kısmındaki heparan sülfat proteoglikanlarının *P. Aeruginosa* için reseptör olduğu gösterilmiştir.^{71,76}

Yeni yapılan bazı çalışmalarda KFTR'in kendisinin de psödomonasların bağlanması için bir reseptör rolü oynadığı gösterilmiştir. Epiteldeki KFTR'a *P.aeruginosa* bağlanmasını takiben fagositoz, apoptozis, desquamasyon ve mukosiliyer drenaj ile hava yollarının temizlendiği gösterilmiş ve defektif KFTR varlığında bu mekanizmaların çalışmadığı bildirilmiştir. Bu mekanizma özellikle başlangıç endobronşiyal *P. aeruginosa* enfeksiyonunu açıklamak için ileri sürülmüştür.⁷⁷

4-Kazanılmış immünite

Yapılan tüm incelemelere rağmen KF'li hastalarda kronik endobronşiyal enfeksiyonu açıklayacak sistemik immün yetmezlik tespit edilmemiştir. Yapılan çalışmalarda KF'li hastaların standart aşılamalara normal immün cevap verdiği gösterilmiştir. Bakteri opsonizasyonu ve fagositozu için fagositlerde bozulmamış Fc reseptör ve kompleman gereklidir. KF'li hastaların solunum yollarında nötrofillerin katıldığı enflamasyonda nötrofillerden salınan bir proteolitik enzim olan elastaza bağlı olarak kompleman (C3bi) ve Fc reseptörlerin yıkımı sonucu opsonizasyon ve fagositoz bozulmaktadır.

5-Artmış inflamatuvar Yanıt

Mikroorganizma solunum yoluna girdiği zaman KF'li hastalarda yoğun inflamatuvar yanıt başlar ve bu yanıt çoğunlukla polimorfonükleer lökosit (PNL) kaynaklıdır. Azalmış interlökin (IL-10), artmış granülosit makrofaj stimüle edici faktör, IL-8 ve lökotrien-B4 (LTB4) ortama nötrofil göçünü sağlar ve enfeksiyon devam ettiği sürece bu kısır döngü devam etmektedir. KF'lilerin bronkoalveoler lavaj sıvısında IL-8 ve nötrofil artışı için enfeksiyon olması şart değildir. Bu durum KF'lilerin enfeksiyona verdiği inflamatuvar cevabı artırmaktadır. Enflamasyonda ortamda bulunan PNL'lerin ve bakterilerin yıkılması ile ortaya çıkan DNA'lar sekresyonların daha da koyulaşmasına ve obstrüksiyonun artmasına neden olur ve sonuçta mukosilyer klirens bozulduğundan enfeksiyonun düzelmesi güçleşmektedir. Nötrofillerin ortamda uzun süreli bulunması solunum yolu duvarını harap eden elastaz gibi proteazların fazla salınmasına ve sonuçta konağın kendi solunum yolu duvarını parçalayarak bronşektazi gelişmesine neden olur. Elastaz proteolitik etkisinin yanında ortama nötrofil göçünü artıran IL-8 ve LTB4 salınımını da artırmaktadır. Artmış elastaz kompleman yıkımına bağlı opsonizasyon ve fagositozu bozar.^{71,78}

Sonuç olarak; tüm bu mekanizmalarla KF'li hastalarda enfeksiyon, enflamasyon ve doku harabiyeti üçgeninde bir kısır döngü oluşmakta ve bu durum ilerleyici akciğer hasarına neden olmaktadır.

Kistik Fibrozisde Mikrobiyolojik Ajanlar

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus, küçük KF'li hastalarda kronik akciğer enfeksiyonuna neden olduğu gösterilen ilk ajandır ve antibiyotik öncesi dönemde mortalitenin en önemli sebebidir. Sağlıklı insanlarda nazal mukozada kronik *S. aureus* kolonizasyonu olabilmekle beraber daha alt solunum yollarındaki kolonizasyonlar patolojik kabul edilmektedir.⁷⁹ 1998 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada KF'li hastalarda *S. aureus* insidansı %47 olarak tespit edilmişken, 2002 yılında 2 yaş altındaki KF'lilerde % 42 ile en sık enfeksiyon ajanı olarak tespit edilmiştir.⁸⁰ Solunum yolu epiteline bağlanabilme ve immunolojik yıkımdan kurtulabilme *S. Aureus'un* en önemli virülans faktörleridir. Teikoik asit yapısı ile solunum epiteline bağlanma özelliği kazanırken bağlandıktan sonra salgıladığı lökositler, kapsül ve protein A yapısı ile immünolojik yıkımdan kurtulabilmektedir.⁸¹ Penisilnaz üretebilme özelliği bazı *S. aureus* suşlarının en önemli virülans faktörlerinden biridir ve metisiline dirençli *S. aureus* suşları MRSA olarak bilinmektedir.⁸² Yapılan çalışmalarda antibiyotik tedavisi ile kronik kolonizasyonun önüne geçilebilse de akciğer fonksiyonlarında ve diğer klinik parametrelerde düzelme tespit edilmemiştir.⁸³ Özellikle MRSA tedavisi ve bunun klinik parametrelere etkilerini inceleyen yeterli klinik çalışma yoktur.

Haemophilus influenza

H. influenza, 1986 yılında KF'lilerin %11'inde balgam kültüründe tespit edilmişken 2002 yılında yapılan bir çalışmada 2 yaş altında bu oran %19 bulunmuştur.⁸⁰ Yenidoğan taramalarıyla tespit edilen KF'lilerde 1 yaşında en sık izole edilen patojendir. Çoğunlukla tiplendirilemeyen *H. influenza* suşları etken olduğundan, *H. influenza* tip b aşısının faydaları minimaldir.⁷¹ KF'lilerde akciğer alevlenmelerine neden olsa da kronik kolonizasyonda etken olmadığı görülmüştür.⁸¹ Bronşektazi saptanan fakat KF olmayan hastalarda *H. influenza* patojenik olmasına rağmen KF'deki ilerleyici akciğer hasarında rolünü destekleyen bulgu yoktur.⁷¹

Pseudomonas aeruginosa

Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonu ve eşlik eden inflamatuvar cevap KF'li hastalardaki en önemli klinik sorundur. Hayatın ilk bir yılında KF'lilerde % 30 oranında tespit edilirken, 10 yaşında en sık rastlanan etken olup 25 yaşlarında hastaların % 80'i *P. aeruginosa* ile kolonizedir.⁸⁰ Önceki çalışmalarda genelde 21 ve 23 ay civarında balgamda ya da sekresyonlarda *P. aeruginosa* izole edilebilirken⁸⁴ yenidoğan taraması ile tanı konulan olgularda ortalama olarak 12 ay civarında *P. aeruginosa*'ya karşı antikor cevabının gözlenmesi olguların daha erken yaşta mikroorganizma ile enfekte olduğunu desteklemektedir.⁸⁵ Kız cinsiyet, delta F508 için homozigot genotip ve *S. aureus* enfeksiyonu başlangıçtaki *P. aeruginosa* enfeksiyonu için önemli risk faktörleridir.⁸⁶

Başlangıçtaki nonmukoid formdaki *P. aeruginosa* suşları çevresel kaynaklı suşlara benzemekle beraber; enfeksiyon uzadıkça antibiyotiklere dirençli hale gelmekte ve mukoid forma dönmektedirler.⁸⁴ Mukoid formdaki bakteri, alginat ya da mukoid eksopolisakkarit olarak bilinen ve konak immün mekanizmaları tarafından bakterinin yok edilmesini önleyen bir polisakkarit salgılar.⁷⁹ *P. aeruginosa* tedavisindeki en önemli sorun Antibiyotik direnci olarak karşımıza çıkmaktadır ve olguların %11'i tobramisine, %12'si siprofloksasine ve %5'i ise meropeneme dirençlidir.⁸⁷ Akciğer hasarından özellikle mukoid tipler sorumludur. Nonmukoid suşlarla kolonize olan hastaların akciğer fonksiyon testleri mukoid formlarla kolonize olanlara karşılaştırıldığında belirgin olarak daha iyi bulunmuştur.⁷⁹

P. aeruginosa suşları, eksotoksin A, elastaz, proteaz, hemolizin, lipopolisakkarit, pili ve alginate gibi birçok enzim salgılar ve bunlar mikroorganizmanın yaptığı doku hasarından sorumludur. *P. Aeruginosa*'nın antibiyotik ve fagositik aracılı öldürülmeye karşı direnç kazanması asıl olarak biyofilm şeklinde üremesine bağlıdır.⁷⁹

Burkholderia cepacia kompleksi

Kronik *B. cepacia* enfeksiyonu KF'de artmış morbidite ve kısalmış hayat beklentisi ile ilişkilidir. Bireyden bireye bulaşabildiği için KF merkezlerinde *B cepacia* insidansı giderek artış göstermektedir.⁸² *B. Cepacia*, ateş, nekrotizan

pnömoniye ilerleyen akciğer tutulumu ve sepsis ile karakterize “cepacia sendromu” olarak bilinen ağır klinik tablo yapabilmektedir. Bu etkenle enfekte kişilerdeki mortalite enfekte olmayanlara göre 4 kat yüksek bulunmuştur.⁸⁸ Son yıllarda yapılan çalışmalarda *B. Cepacia'nin* tek bir mikrorganizma olmaktan ziyade genom olarak bilinen birbiriyle benzer suşlardan oluşan bir kompleks olduğu tespit edilmiştir.⁸² *B.cepacia* kompleksi tarafından oluşturulan akciğer enfeksiyonlarının çoğundan genomvar II (*B.multivorans*), genomvar III (*B. cewcepacia*) ve genomvar V (*B. vietnamiensis*) sorumludur. Epidemik seyir ve daha ciddi enfeksiyon tablosuna özellikle genomvar III sebep olmaktadır.⁷¹

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia, insidansı son senelerde artmakta olup ABD' de tüm KF popülasyonunda insidansı % 8.4 dur.⁸⁰ Normal kişilerde özellikle nazokomiyal enfeksiyon ajanı olarak tespit edilmektedir. Birçok tıbbi malzemede *S. maltophilia* kolonizasyonu tespit edilmiştir. ileri yaştaki ve akciğer fonksiyonları aşırı bozulmuş hastalarda daha sık görülmektedir.

Achromobacter xylosoxidans

Achromobacter xylosoxidans, koloni morfolojisi *P. aeruginosa*'ya benzemektedir ve rutin kültürlerde bu iki mikroorganizmanın ayırımı yapılamamaktadır. Yeni tespit edilen mikroorganizma olsa da KF'de insidansı giderek artmaktadır. Bu etken için en önemli risk faktörleri; ileri yaştaki hasta, belirgin akciğer hasarı olması ve uzun süreli antibiyotik kullanımıdır.

Mantar enfeksiyonları ve alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)

Kistik fibrozisli hastalar, geniş spektrumlu antibiyotik kullandıkları için bunların solunum yollarında mantar kolonizasyonu ve enfeksiyonu saptanması beklenen bir durumdur. KF'lilerde, %50-75 oranı ile *Candida* türleri en sık kolonize olan mantar türüdür.

KF'li hastalarda akciğer tutulumu yapan ana mantar ajanı *Aspergillus fumigatus* olup klinik olarak ABPA'ya neden olmaktadır. İnvaziv aspergillozis ve aspergilloma genelde beklenen klinik durum değilken; çoğunlukla akciğer transplantı olmuş, immünsüprese KF'li hastalarda görülmektedir. Genel olarak büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülmektedir. ABPA tanısı; bronkokonstriksiyon, artmış IgE (> 417 IU/ml

yada 1000ng/ml), eozinofili, akciğer grafisinde infiltrasyon, aspergillus için pozitif deri testi, bilgisayarlı tomografide santral bronşektazi ve serumda aspergillus spesifik antikorlarının gösterilmesi ile konulmaktadır. Solunum yolu sekresyonlarında aspergillusun gösterilmesi ABPA tanısını desteklese de kistik fibrozisli hastaların %25'inin bu ajanla kolonize olabileceği akılda tutulmalıdır.⁸⁹

Mikobakteriler

Son zamanlarda KF popülasyonunda mikobakteri insidansında artış görülmekle beraber çoğunlukla nontüberkuloz mikobakteriler suçlanmaktadır. Tek merkezli çalışmalarda insidansı %3–28 arasında değişmektedir. ABD'de 1992–1998 arasında yapılan çok merkezli çalışmada merkezden merkeze insidansı %7–24 arasında değişmekte olup total insidansı % 13 olarak tespit edilmiştir. *Mycobacterium avium complex* (%70) ve *Mycobacterium abscessus* (%16) en sık tespit edilen mikobakteri suşlarıdır. Olivier ve arkadaşları yeni atipik mikobakteri tanısı almış olguları 15 ay izledikleri zaman klinik durumda ve akciğer fonksiyonlarında bozulma tespit etmemişlerdir. *M. abscessus*'un kliniğinin *M. Avium intracelulare*'den daha kötü olduğunu tespit etmişlerdir. *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chetonei* ve *M. fortium* daha nadir olarak KF akciğerlerinde enfeksiyona ve kolonizasyona neden olmaktadır. Mikobakteri enfeksiyonları, 10 yaş üzeri olgularda ve inhale tobramisin kullananlarda daha sık görülmektedir. KF'li hastalarda klinik gidiş ve akciğer hasarı üzerinde belirgin etkisi olmasa da ileri yaştaki olgularda akılda tutulması gereken patojenlerdendir.⁹⁰

Viral enfeksiyonlar

Akut akciğer alevlenmesi esnasında ateş yokluğu, belirgin lökositoz olmaması ve belirgin sistemik bulgu olması olayın başlangıcında nonbakteriyel faktörlerin rol aldığını destekler ve antibiyotik tedavisi bu kişilerde sınırlı etkiye sahiptir. Respiratuvar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs, parainfluenza virüs (tip 1, 2 ve 3), influenza A, influenza B ve rinovirüsler KF'ta solunum yolu semptomlarına yol açan başlıca virüslerdir. İnfant KF'li hasta ve kontrol grubunda viral solunum yolu enfeksiyonlarının fazla olduğu ve bu dönemde fazla viral enfeksiyon geçiren KF'li hasta grubunda pulmoner fonksiyonlardaki bozulmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığının sağlıklı ve KF'li gruplar arasında fark göstermediği saptanmıştır. Özellikle RSV infantlarda ve influenza (A veya B) virüs, büyük çocuklarda

ve erişkinlerde, uzamış hastanede yatış süreleri ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Önemli bir noktada solunum yolu viral enfeksiyonların özellikle RSV'nin başlangıç bakteriyel enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırıcı etkilerinin gözlenmesidir. Yapılan çalışmalarda ilk *P. aeruginosa* tespitinin RSV pik sezonu olan Kasım-Mart dönemlerine denk geldiği tespit edilmiştir. Tüm bu bilgilere rağmen viral enfeksiyonların tedavisi ile KF prognozu arasındaki ilişkiyi gösterecek çalışmalar mevcut değildir.^{71,81,91}

Kistik Fibroziste Akciğer Enfeksiyonlarında Antibakteriyel Tedavi

KF'li hastaların tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken hususlar şunlardır;^{92,93}

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

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

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

Profilaktik Antibiyotik Tedavisi

KF'li küçük yaştaki çocuklarda sıklıkla sorun oluşturan *S.aureus*'a karşı uzun süreli, genellikle çocuklar 2–3 yaşına gelinceye kadar koruyucu olarak antibiyotik verilmesi olarak tanımlanabilen bu tedavi yöntemi özellikle Avrupa'daki bazı KF kliniklerinde kullanılmaktadır. Bu tedavilerde sıklıkla

sefalosporin grubu antibiyotikler (sefaleksim gibi) veya flukloksasilin ile kullanılmaktadır.^{92,93} Bu tedavinin yararlarına dair az sayıda yayın varken,^{94,95} profilaktik tedavinin özellikle psödomonas kolonizasyonunu artırdığına dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır.^{96,97}

Erken Eradikasyon Tedavisi

KF'li hastalarda saptanan etken mikroorganizmaların kalıcılığı söz konusu olabileceğinden kronik kolonizasyonu önlemek için etken saptanır saptanmaz eradikasyonu önemlidir.^{92,94,98,99} Bu tedavi yöntemi özellikle psödomonas gibi kronik kolonize olan etkenlerin kolonizasyon süresinin geciktirilmesi açısından önemli bir yaklaşımdır.

Danimarka'da 1989'dan beri uygulanan tedavi yaklaşımında¹⁰⁰ ilk kez P.aeruginosa(PA) saptandığında; 3 hafta süre ile inhale kolistin (1 milyon ünite, 2 kez/gün) + oral siprofloksasin (10–20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulanmakta, ikinci kez PA saptandığında; 3 hafta süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) + oral siprofloksasin (10–20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulanmakta, üçüncü kez PA saptandığında; 3 hafta süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) + oral siprofloksasin (10–20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) uygulanmaktadır. Bu erken eradikasyon tedavisi ile kronik PA kolonizasyonu %85 önlenirken, bu tedaviyi almayan hastaların ise ancak %42'inde kolonizasyon oluşmamıştır ($p<0.05$). Polymiksin grubu bir antibiyotik olan Kolistin, ülkemizde henüz bulunmamaktadır. Aynı tedavi rejimini kolistin yerine inhale tobramisin ile yapan kliniklerde vardır.^{98,99}

Erken eradikasyon tedavisinde bir diğer tedavi yaklaşımı da 2–3 hafta süre ile intravenöz betalaktam+aminoglikozid tedavisi; bu tedavi sonrası 2–3 ay süre ile inhale tobramisin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanımıdır. Erken eradikasyon tedavisinin etkinliğinin gerçek anlamda anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁰¹

Akut Atak Tedavisi

Kistik fibrozisli hastada Tablo 4'deki semptom ve bulgular olduğunda akut atak düşünülmelidir. Akut atak geçirme sıklığı hastadan hastaya değişiklik göstermekle beraber; ağır akciğer bulguları olan hastaların daha çok akut atak geçirdikleri bilinmektedir.

Akut atak düşünölen bir hastada tercih edilecek antibiyotikler, dozları ve tedavi süreleri Tablo 5 ve 6'de verilmiştir. Tedavide asıl amaç patojenin eradike edilmesidir. Fakat her zaman bu hedefe ulaşamazsa da hastanın klinik bulgularında ve solunum fonksiyon testlerinde düzelme sağlamak tedavinin diğere hedefleridir. Antibiyotik tedavisine ilave olarak göğüs fizyoterapisinin artırılması, ekspektoran tedavinin arttırılması ve gerekirse bronkodilatör tedavisi verilmesi bu dönemde yardımcı olarak kullanılmaktadır.^{92,93,102}

Küçük çocuklarda akut atakta sıklıkla H.influenzae ve S.aureus enfeksiyon etkeniyken, hafif enfeksiyonlar oral antibiyotikler ile tedavi edilebilir.

Metisiline dirençli S.aureus (MRSA) enfeksiyonlarında vankomisin, teikoplanin veya yeni antibiyotiklerden linezolid kullanılabilir.

Psödomonas üremişse ve tablo hafifse oral kinolonlar (siprofloksasin) tek veya inhale tobramisin veya kolistin ile beraber kullanılabilir. Psödomonas tedavisinde beta laktam grubu antibiyotikler ile aminoglikozidlerin kombinasyonu sıklıkla ilk tercihtir. Dirençli formlarda uygun etkin antibiyotikler çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılır.

Antibiyotik seçimlerinde hastanın daha önceki balgam testleri sonuçları göz önünde tutulmalıdır. Antibiyotik seçiminde birden fazla antibiyotik direnç mekanizması gösteren patojen olabileceğı, in-vitro testler ile in-vivo yanıt arasında farklar olabileceğı ve tedaviye yanıt açısından en önemli parametrenin hastanın klinik bulgularında izlenen düzelmenin olduğı unutulmamalıdır. Enfeksiyon etkeni birçok antibiyotiğere dirençli bir ajansa; sinerji testleri yapılp en uygun antibiyotik kombinasyonu seçilmelidir.^{92,93,98,99}

Tablo 4: Akut atakta semptom ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
Öksürük süresi ve sıklığında artış	Solunum sayısında artma
Balgam yapımında artış	interkostal çekilmeler
Balgam görünümünde değışiklik	Göğüs dinleme bulgularında değışiklik
Egzersiz toleransında azalma	Solunum fonksiyon testlerinde bozulma
İştahta azalma	Kilo kaybı
Akciğerlerde doluluk hissinde artma	Akciğer grafisinde yeni infiltrasyon
Nefes darlığında artma	Yardımcı solunum kaslarının kullanılması
	Ateş ve lökositoz

Tablo 5: KF'de etken mikroorganizmalara göre seçilecek antibiyotik tedavisi ve dozları

Etken	İlaç	Doz
Staphylococcus Aureus	Cefazolin Flukloksasilin Dikloksasilin Fusidik asit Klindamisin Rifampisin	120mg/kg, 3dozda IV 100 mg/kg 3-4 dozda PO 100 mg/kg 3-4 dozda PO, IV 25-50 mg/kg 2-3 dozda PO, IV 20-40 mg/kg, 2-4 dozda PO, IV 15 mg/kg, 2 dozda PO, IV
MRSA	Vankomisin Linezolid	40mg/kg 2-4 dozda IV 10 mg/kg (5 yaş altında), 20 mg/kg 5 yaş üzerinde 2 dozda PO, IV
Haemophilus Influenzae	Amoksisilin Amoksisilin-klavulanik asit Sefuroksim aksetil Azitromisin Klaritromisin	50-100 mg/kg, 3 dozda PO 50-100 mg/kg, 3 dozda PO 20-30 mg/kg, 2 dozda PO 10 mg/kg, lekdozPO 15mg/kg, 2dozPO, IV
Pseudomonas Aeruginosa	Seftazidim Piperasilin İmipenem Meropenem Aztreonam Tobramisin Amikasin Siprofloksasin Cefepime	150-200 mg/kg 3 dozda IV 400 mg/kg 4 dozda IV 50-100 mg/kg 4 dozda IV 60-120 mg/kg 3 dozda IV 150 mg/kg 3 dozda IV 10 mg/kg 3 dozda IV 20-30 mg/kg 3 dozda IV 20-30 mg/kg 12 saatte bir PO, IV 100-150 mg/kg, 2-3 dozda IV
Burkholderia cepacia	Meropenem Minosiklin* Amikasin Seftazidim Kloramfenikol TM SMX	120 mg/kg, 3 dozda IV 4 mg/kg; 2 dozda PO, IV 20-30 mg/kg 3 dozda IV 150-200 mg/kg 3 dozda IV 60 80 mg/kg 4 dozda IV 10-20 mg/kg trimethopim komponenti 2 dozda PO, iV

*8 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz

Tablo 6. Kistik fibrozisde kullanılan inhale antibiyotikler ve dozları.^{92,93,103}

Antibiyotik	Doz
Tobramisin	Koruyucusuz (TOBI)© 2x 300 mg IVformu 2x80-160mg
Gentamisin	IV formu 2x80 mg
Kolitsin	2-3x 1-3 milyon Ü

Kronik Kolonizasyonda Tedavi

Kronik kolonizasyon, KF'li hastalarda aralıklı alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın 6 ay veya daha fazla süre ile elde edilmesidir. Tanı amaçlı presipitan antikorlar kullanılıyorsa; iki anti-psödomonas presipitan antikorunun varlığı da kronik kolonizasyon olarak tanımlanabilir.⁹⁸ Psödomonaslar, mukoid

koloni haline geldiğinde bir örtü oluşturup antibiyotiklerin penetrasyonunu engeller, vücudun savunma sistemine karşı bir bariyer oluşturur, eradikasyonu zorlaştırır ve kronik kolonizasyona neden olur.

Kronik kolonizasyonu olan hastalarda aralıklı uygulanan inhale antibiyotik tedavileri ile kolonizasyon ortadan kaldırılmasa bile, bakteri sayısı azaltılarak inflamasyonda bir azalma sağlanması ve böylece solunum fonksiyon testlerindeki giderek artan bozulmayı önlemek hedeflenmektedir. İn hale antibiyotik uygulamasının avantajı, toksik etkilerinden korunarak solunum yollarında yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesidir. Tobramisinin koruyucu içermeyen inhale formları ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda bakteri dansitesinde azalma dışında, solunum fonksiyonlarında da anlamlı düzelmeler sağlandığı gözlenmiştir.¹⁰³ Tobramisinin inhale formları günde 2 kez 300 mg uygulanması ve bir ay verilip, bir ay ara verilmesi sıklıkla uygulanan rejimdir. Günümüzde tobramisin dışında, gentamisin ve kolistin inhale tedavilerde sıklıkla kullanılan ilaçlardır (Tablo 6).

İnhale antibiyotiklerin etkin kullanımları oldukça sıkıntılı bir iştir. Etkin tedavi için ilacın, tercihen nefes uyumlu ve ağızlık bağlanan nebulizatörle verilmesi istenir. Nebulizatör ile verilen antibiyotiğin sadece %10'u hastaya gider. Beş yaş altındaki çocuklarda etkin kullanım daha zordur ve gerekirse maske ile de verilebilir. Kronik MRSA kolonizasyonunda inhale vankomisin ve oral uzun süreli sodyum fusidat ve rifampisin kombinasyonları verilmesini öneren tedavi rejimleri de mevcuttur.^{104,105}

Kronik kolonizasyonlarda kullanılan antibiyotik rejimlerinin getirdiği en büyük sakınca olası direnç geliştirme riskleridir.

Makrolid Tedavisi

Diffüz panbronşiyolit, astım gibi akciğerde değişik tipdeki inflamasyonlarda makrolidlerin antiinflamatuvar etkileri için kullanımı, KF gibi kronik inflamatuvar bir hastalıkta da kullanımlarını gündeme getirmiştir. Makrolidler, insan nötrofil elastaz aktivitesini azaltır, nötrofillerde süperoksit anyon yapımını azaltır, polimorfonükleer lökositlerin apoptozisini artıran hücre içi c-AMP'yi arttırır, intra sellüler adezyon molekülü (ICAM) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder, sICAM'in bronşiyal hücrelerden sekresyonunu inhibe eder, B2 integrinlerin ekspresyonunu azaltır, proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri ve kimyasal mediatörleri baskılar

(IL1, 6, 8, TNF alfa); ayrıca mukus üzerine etkileri ile mukus glikokonjugat sekresyonunu inhibe eder, ekspektore edilen mukus hacmini azaltır.^{106,107}

Erişkin yaşta kronik psödomonas kolonizasyonu olan KF'li hastalarda uzun süreli makrolid kullanımının klinik parametrelerde ve solunum fonksiyon testlerinde düzeltilmeler sağladığı saptanmıştır.¹⁰⁸ Çocuklarda azitromisinin haftada 3 gün 12 ay süre ile uygulandığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, psödomonas ile kronik enfekte olmayan çocuklarda bile tedavi sayesinde senede geçirilen atak sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁰⁹ Kronik psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda azitromisin 250 mg (<40 kg hastalarda) ve 500 mg (>40 kg hastalarda) haftada 3 gün veya her gün uygulanması önerilen rejimlerdir.

Kistik fibrozisli hasta izleyen kliniklerde ayaktan izlemde dikkat edilmesi gereken kurallar;

- Aletler, stetoskop, tansiyon aleti gibi aletler hastadan hastaya geçerken her defasında temizlenmelidir.
- Bekleme odasındaki kitap ve oyuncaklar bulaş kaynağı olabilir.
- Balgam örnekleri alınan yerin iyi havalandırılan, diğer hastalardan izole bir ortam olmasına dikkat edilmelidir.
- Balgam örnekleri alınan tüpler ortamda ağzı açık olarak bırakılmamalıdır.
- Hastaların tuvaletler, bekleme odaları gibi yerlerde balgam çıkarmaları önlenmelidir.
- Fizyoterapistler kontaminasyonu önlemek için kullanılıp atılan önlükler, eldivenler kullanılmalı, ellerini çok sık yıkamalıdır.

Kistik fibrozisli hasta izleyen kliniklerde yatarak izlemde dikkat edilmesi gereken kurallar;

- Hastaya temas eden herkesin ellerini her seferinde yıkaması gerekir.
- Hastalar eğer mümkünse uygun genişlikteki tek kişilik odalarda izlenmelidir.
- Solunum fonksiyon testleri, fizyoterapi, nebulizasyon tedavileri ayrı odalarda veya kapı kapalı iken hastanın odasında yapılmalıdır.
- Kullanılan her ekipman uygun şekilde yıkanmalı ve kurutulmalıdır.
- Tuvaletler, lavobalar, duşlar LEK önerileri doğrultusunda temizlenmelidir.

- Ortak yaşam alanları ve bu alanlardaki malzemeler sıklıkla temizlenmelidir.
- Çatal, bıçak, bardak gibi yemekte kullanılan malzemeler hastalar arasında paylaşılmamalıdır.

Solunum Sistemi ile ilgili Antimikrobiyal Tedavi Dışındaki Yaklaşımlar

Bronkodilatörler

Bronkodilatörler, solunum yollarının dilatasyonunu sağladığı gibi; mukosiliyer klirensi artırdığı için mukus atılımını artırır.⁸⁷ Aynı zamanda, bu ajanların etkilerinin antibiyotik ya da mukolitiklerin periferde depolanmasının artırılması ve direkt olarak KFTR ekspresyonunun artırılması ile olduğu düşünülmektedir.¹¹⁰

KF hastalarının %50-60'ın bronkodilatöre olumlu klinik yanıt verdiği, %15-25'inin ise astım benzeri semptomlara sahip olduğu görülmüştür.¹¹¹ KF'teki solunum yolu obstrüksiyonunun nedeni tam olarak bilinmemektedir; sekresyonların koyu ve yapışkan olmasına, bronş duvarındaki enfeksiyon ve enflamasyonun oluşturduğu ödeme, birçok inflamatuvar mediatör nedeniyle oluşmuş otonomik uyarıya, yada bronş duvarında oluşan hasar nedeni ile artmış solunum yolu kompliyansına bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹¹⁰ Bu amaçla, metilksantinler (teofilin), beta2-adrenerjik agonistlerden kısa etkili albuterol, uzun etkili salmeterol ve antikolinergikler (ipratropium) kullanılmıştır.

Teofilinin, mukosiliyer klirens direkt etkisi olduğu, spirometrede orta düzeyde değişiklikler meydana getirdiği ve noktürnal oksijen saturasyonunu düzelttiği gösterilmiştir. Gastroözefageal reflüye yol açması, diğer gastrointestinal yan etkilerinin olması ve uyku kalitesini bozması nedeniyle tercih edilmemektedir.¹¹²

Antikolinergik bir ajan olan ipratropium, KF hastalarında denenmiştir. Bir çalışmada ipratropiumun astım olan KF hastalarında histamine karşı aşırı duyarlılığı belirgin şekilde azalttığı; ancak astımı olmayan KF hastalarında bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.¹¹³

Yapılan çalışmalarda KF'te, uzun etkili beta 2 agonist olan salmeterolün, kısa etkili bronkodilatörlere göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Salmeterolün uzun süreli etkilerinin incelendiği bir çalışmada yüksek dozdaki (kuru toz inhalasyonu, günde 2 kez 100 mcg) salmeterolün iyi tolere edildiği, klinik ve spirometrik parametrelerde düzelmeye neden olduğu belirtilmiştir.¹¹⁴

Yapılan son çalışmalarda, beta2 reseptörlerinin solunum yolu epitel hücrelerinde KFTR ile aynı apikal yüzeylerde yerleştiği ve solunum yolu mukozasının beta agonistler ile aktive olduğunda KFTR'a bağlı klor transportunda aktive olduğu gösterilmiştir.¹¹⁵

Mukolitikler

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

Hastaların balgamlarında bulunan ve parçalanmış nötrofillerden açığa çıkan fazla miktardaki DNA'nın solunum yolu sekresyonlarını koyulaştıran bir faktör olduğu saptanmıştır. Balgamdaki bu DNA'nın enzimatik olarak parçalanmasının balgamin viskoelastik özelliğini azalttığı ilk kez 1950'lerin başında gösterilmiştir.¹¹⁶ 1990'li yıllarda rekombinan DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte rekombinan insan DNAz (rhDNAz; dornaz alfa) üretilmiş ve yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu ve günler içinde solunum fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı kanıtlanmıştır.^{117,118}

KF hastalarında mukosiliyer klirensi artırmak için solunum yolu yüzey sıvısının rehidrate edilmesi amacıyla hipertonic salin kullanılmıştır. Hipertonic salin solunum yolu klirensini artırmaktadır, fakat etkileri kısa sürelidir ve orta derecede bir etki ortaya çıkarmaktadır. Hipertonic salin ile yapılan tüm kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde, kısa süreli klinik çalışmalarda mukosiliyer klirensi artırdığı ve kontrollere göre solunum fonksiyonlarını düzelttiği görülmüştür. Fakat üç aydan daha uzun süreli hipertonic salin kullanımlarının rhDNAz'a göre solunum fonksiyonlarını düzeltmede yetersiz kaldığı belirtilmiştir.¹¹⁹ KF hastalarında hipertonic salinin rutin bir tedavi şekli olarak uygulanması ile ilgili yeteri kadar kanıt yoktur.

Antiinflamatuvar Tedavi

KF'ta solunum yollarında yoğun ve nötrofil ağırlıklı bir enflamasyon vardır. Akciğer hasarının da bu enflamasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle uzun süreli antiinflamatuvar tedavinin ilerleyici akciğer hasarını önleyeceği düşünülebilir. Bu amaçla oral kortikosteroid kullanımı ile yapılan çalışmalarda, uzun

sürelili günışırı 1 mg/kg prednizolon kullanımı ile akciğer fonksiyonları üzerine faydalı etki görüldüğü, ancak steroidlerin diabet, katarakt, büyüme geriliğı gibi komplikasyonları nedeniyle kullanımının kısıtlandığı belirtilmiştir.^{120,121} KF'te inhale steroidlerin etkili olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

KF'te enflamasyonu baskılamak amacıyla nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar da tedavide denenmiştir. İbuprofen, düşük dozlarda paradoksik olarak proinflatuar etki yaptığı için; yüksek dozda kullanımı gerekmektedir,¹²² bu da gastrointestinal kanama gibi yan etkilere neden olduğu için günümüzde tercih edilmemektedir.⁸⁷

KF'te enflamasyonu baskılamak amacıyla lökotrien reseptör antagonistleri kullanılmış, ancak faydaları olduğuna dair kesin kanıtlar elde edilememiştir.¹²³ Yapılan başka bir çalışmada KF hastalarının kan nötrofillerinde önemli bir antioksidan olan glutatyonun normalden az olduğu gösterilmiş ve bu nedenle, ağızdan yüksek dozlarda (0,6 – 1,0 gr günde 3 kez 4 hafta boyunca) glutatyonun öncü maddesi olan N-asetilsistein verilmiş ve balgamda elastaz aktivitesinin ve nötrofil sayılarının belirgin olarak azaldığı görülmüş ve tedavinin yan etkilerine rastlanmamıştır; ancak solunum fonksiyonları üzerine faydası gösterilmemiştir.¹²⁴

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda oral makrolid ajanlarının, immünomodülatör etkileri olduğu, enflamasyonu azalttıkları, mukus klirensini artırdıkları, bakteriyel virulansı azalttıkları ve biofilm oluşumunu önledikleri gösterilmiştir.¹²⁵

Non İnvazif Pozitif Basıncılı Ventilasyon

KF'te solunum yolu obstrüksiyonu sonucunda aralıklı hipoksemi atakları görülmektedir. Hastalık ilerledikçe akciğer parankiminde hasar olmakta, mekanik disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı KF'te noninvazif pozitif basıncılı ventilasyon (NIPV) tedavisi gündeme gelmiştir. NIPV tedavisi, ilerlemiş akciğer hastalığı olan KF hastalarında akciğer transplantasyonunu beklerken hayat süresini ve kalitesini artırmak için kullanılmıştır.¹²⁶ NIPV tedavisinin, özellikle balgam çıkarmada sorunu olan KF hastalarında diğer solunum yolu klirensini artırıcı tekniklerle birlikte kullanıldığında faydalı olabileceğı belirtilmiştir.

Transplantasyon

KF'te son dönem akciğer hastalığında yapılması gereken, akciğer transplantasyonudur. Kronik obstriktif akciğer hastalığı ve idyopatik pulmoner

fibrozisli hasta grubundan sonra üçüncü olarak en sık pediatrik akciğer transplantasyonu yapılan grup KF olmuştur.¹²⁷ Günümüzde kadavradan bilateral akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonu yanı sıra, canlı donörden tek ya da bilateral lob transplantasyonu da yapılmaktadır. KF'te transplantasyon endikasyonları, 1998'de "International Society of Heart and Lung Transplantation" ve "American College of Chest Physicians" gruplarının hazırladığı konsensus rehberinde yayınlanmış ve Tablo 7'de belirtilmiştir.^{128,129}

KF'te akciğer transplantasyonu için enfeksiyöz kontrendikasyonları; hastanın HIV(+) olması, HbsAg (+) olması, aktif Mycobacterium tüberkülozis veya antibiyotik tedavisine dirençli bakteriler ile enfekte olması iken; enfeksiyöz olmayan ve psikososyal kontrendikasyonlar da Tablo 8'da belirtilmiştir.¹²⁹

Günümüzde tanımlanmış kesin cerrahi kontrendikasyonlar yoktur. Önceden geçirilmiş plöredezis ya da lobektomi gibi cerrahi işlemler kontrendikasyon sayılmamaktadırlar. Relatif cerrahi kontrendikasyonlar, ağır kifoskolyoz gibi major mekanik deformiteler ve geçirilmiş pnömonektomi sonrası mediasten anatomisinde meydana gelmiş belirgin bozukluktur. Ağır malnütrisyon ve uzamış invazif mekanik ventilasyon da relatif kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır.¹²⁹

Tablo 7. KF'te akciğer transplantasyonu için sevk kriterleri.^{128,129}

Kriterler

Masif hemoptizi gibi hayatı tehdit edici major pulmoner komplikasyonlar
Hızla kötüleşen akciğer hastalığı ya da FEV₁, değerleri
FEV1 değerinin %30'un altında olması
Oda havasını solurken PaCO₂'nin 50 mmHg'dan fazla olması
Kız cinsiyet
Çok sık hastaneye yatış

Bazal Defekte Yönelik Gelecekteki Tedaviler

a-İyon transportunu düzeltmeye yönelik tedaviler

Pitridin trifosfat türü olan ve solunum epitelindeki P2Y2 reseptörlerinin agonisti olan ve klor sekresyonunu aktive eden denofosol tetrasodyumun KF hastalarına inhale yolla verildiğinde balgam klirensini artırdığı gösterilmiştir.¹³⁰ Molil901, SPI-8811 ve INO4995 gibi klor transportunu aktive eden diğer ajanlarla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.^{131,132}

Kısa etkili sodyum kanal blokeri olan amiloridin topikal olarak inhalasyon yoluyla verildiği dört randomize kontrollü çalışmada akciğer bulgularını düzelttiğine dair kanıt bulunamadığı gibi, akciğer fonksiyonlarını daha da bozduğuna dair bazı bulgular elde edilmiştir.¹³³ Günümüzde başka sodyum kanal inhibitörleri ile ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir.¹³⁴

b. Kistik fibrozis transmembran regülatörünü düzeltmeye yönelik tedaviler

Bilindiği gibi, KFTR geninde bugüne kadar 1500'den fazla mutasyon tarif edilmiştir. Bu spesifik nedeni düzeltmeye yönelik birçok tedavi gündeme gelmiştir. Gentamisin, endoplazmik retikulum ATP'az pompa inhibitörü olan kurkumin ve flavanoidler tedavide denenmiştir ve bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir.^{135,136}

Tablo 8. KF'te akciğer transplantasyonunun non enfeksiyöz ve psikososyal kontrendikasyonları.¹²⁹

Kriterler

Belirgin sol ventrikül disfonksiyonu
Belirgin hepatik disfonksiyon ya da portal hipertansiyon
Belirgin end organ hasarı olan diabetes mellitus
Böbrek yetmezliği
Osteoporoz (kırık eşiğinin altında ya da semptomatik vertebral kırıklar)
Ayağa kalkamayanlar
Hayat süresini etkileyecek diğer sistemik hastalıklar
Alkol, sigara ya da diğer ilaç bağımlılığı
Transplantasyon öncesi ve sonrası bakımı etkileyecek psikiyatrik hastalık
Tedavi planına uyum sağlayamayacak hastalar
Yeteri kadar sosyal destek sistemi olmayanlar

Gen Tedavisi

KFTR geninin 1987'de bulunmasıyla birlikte, gen tedavisi ile ilgili çalışmalar başlamış ve bugüne kadar yapılan birçok klinik çalışmalarda gen tedavisinin çok etkin olmadığı bulunmuştur. Bu tedavide adenoviral vektörler, adenoasosiyasyon virus ve lipozomlar kullanılmıştır. Genin hangi akciğer bölgesine ve hangi hücrelere verilmesi gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca akciğerdeki mukus plakları ve lokal enfeksiyonlar da ciddi bir engel teşkil etmektedir. Bu konuda çalışmalar günümüzde halen devam etmektedir.¹³⁷

KİSTİK FİBROZİSTE SOLUNUM YOLU KOMPLİKASYONLARI

Tablo 9. Kistik Fibrozis'te solunum yolu komplikasyonları.

Üst solunum Yolu Komplikasyonları
• Sinüzit • Nazal polipozis
Alt Solunum Yolu Komplikasyonları
• Bronşektazi • Atelektazi • Hemoptizi • Pnömotoraks • Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis • Solunum yolu hiperreaktivitesi
Diğer Bulgular
• Hipertrofik pulmoner osteoartropati • Solunum yetmezliği • Kardiovasküler komplikasyonlar • Gastroözefagial reflü

Üst Solunum Yolu Komplikasyonları

Sinüzit

KF'li hastalarda üst solunum yollarının tutulumunda çoğunlukla sinüzit, hatta genelde pansinüzit görülür. Sinüzit genellikle semptomatik olmadıkça tedavi edilmez. Klinik olarak baş ağrısı, yüz ağrısı, postnazal akıntı, nazal konjesyon, öksürükte artış görülmektedir. Eğer semptomu varsa antibiyotik tedavisi gerekir. Semptomlar devam ederse ve antibiyotik tedavisi yetersiz kalırsa cerrahi drenaj tedavide yardımcı olur.

Nazal polipozis

Çocukları yaklaşık %15'inde ve yetişkinlerin %20-35'inde nazal polipozis gelişir. Burun tıkanıklığı (%100), postnazal drenaj (%65), ağır fasiyal ağrı (%35), horlama, oküler kaşıntı (%25), hapşıрма ve rinore (%60), hiposmi/anosmi ve tat kaybı (%75) nazal polipozisi düşündürse de, bazen tek başına kronik sinüzit de polipozis düşündürebilir. Mukozadaki konjesyon ve aşırı mukus üretimi sonucu postnazal akıntı olmakta ve bu akıntı hastayı çok rahatsız etmektedir. Ağrı yüzden ziyade burun çevresinde, dolgunluk ve basınç hissi şeklinde olur.

Tedavi zordur, nazal kortikosteroid preparatları bazı klinik bulguları azaltabilir. Antihistaminikler, lokal dekonjestanlar ve sistemik kortikosteroidler de denenmiş ancak kesin başarı sağlanamamıştır. Bazı hastalarda kendiliğinden gerileyebilmektedir. Cerrahi tedavi genellikle başarılıdır, fakat polipler tekrarlayabilir ve tekrarlayan cerrahi müdahaleler gerektirebilir.¹³⁸

Alt Solunum Yolu Komplikasyonları

Bronşektazi

Enfeksiyon, enflamasyon, sekresyon ilerleyici solunum yolu obstrüksiyonuna ve bronşektaziye neden olarak kalıcı akciğer hasarı meydana getirir. Bu değişiklikler çeşitli mikroorganizmaların enfeksiyonunu ve kolonizasyonunu kolaylaştırır.

KF de ilk ve en çok izole edilen patojen *Staphyococcus aureus*'tur ve bu patojenin *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonuna zemin hazırladığı düşünülmektedir. Kronik *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu akciğerlerdeki enflamasyonu tetikleyerek ilerleyici hasara neden olmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyonlar sonucunda bronşiyal duvar kalınlaşır ve lümen daralır. Başlangıç evresinde silendirik bronşektazi gelişir ve bu aşama geri dönüşümlü iken; daha sonraki evrelerde pürülan sekresyon ve bakteri ile dolan bronş duvarında harabiyet gelişerek sakküler bronşektaziye neden olarak geri dönüşümsüz harabiyet oluşur.¹³⁹

KF için patognomonik olan, özellikle üst loblarda bilateral görülen bronşektazidir. Tedavide antibiyotikler, fizyoterapi, gerekirse bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi, medikal tedaviye rağmen ilerleyen akciğer yakınması olan hastalarda yaşam kalitesini düzeltmekte ve amfizem, rekürren hemoptizi ve akciğer absesi gibi komplikasyonları önlemektedir. Bronşektazilerde cerrahi tedavi; lobektomi, pnemonektomi, lobektomi + segmentektomi, bilobektomi, segmentektomi seçeneklerinden biri uygulanarak yapılmaktadır.

Pnömotoraks

Spontan pnömotoraks KF'de uzun süreli komplikasyonlardan biridir. Çeşitli çalışmalarda Kız/Erkek oranı eşit bulunmuş, sağ-sol akciğer arasında fark bildirilmemiş, sigara içimi primer spontan pnömotoraks için risk faktörü olarak bildirilmiş, hastalarda hava hapsi gösterilmiştir.¹⁴⁰

Akut başlangıçlı göğüs ağrısı ve solunum sıkıntısı vardır ve hastaların %50-65'inde gözlemlenir. %16 hastada asemptomatik bildirilmiştir. Tedavide; gözlem, iğne aspirasyonu, göğüs tüpü, kimyasal plöredezis, cerrahi plöredezis, bleb veya bül rezeksiyonu, pleurektomi uygulanır. %20'nin altında küçük pnömotoraks veya asemptomatik pnömotoraks takip edilebilirken; daha büyük ve semptomatik pnömotoraksta göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekir. Çoğunlukla göğüs tüpü takılması ve su altı drenajı ile 7–8 gün içinde iyileşme olur, ancak hastaların yarısında rekürrens görülebilir, bu durumlarda cerrahi plöredezis önerilir. Akciğer transplantasyonu planlanan hastalarda eğer pnömotoraks çok büyük değilse ve yaşamı tehdit etmiyorsa konservatif yaklaşım gerektirir. Çünkü; plevranın skleroze edilmesi operasyon sırasında akciğer ayrılmasını komplike hale getirir. Pnömotoraks KF akciğer hastalığının geç dönemde istenmeyen kötü bir komplikasyonudur.^{140,141}

Atelektazi

Atelektazi KF'de yaygın bronşektazinin istenmeyen bir komplikasyonudur. Lober atellektazi hastaların %4.1'inde segmental atelektazi %0.8'inde bildirilmiştir. Atelektazi, sağda üstte ve orta lobda diğer loblardan daha sık görülmektedir. Pulmoner semptomlarda artış, plevral ağrı ve dispne artış olması atelektaziye düşündürmelidir. Akciğer grafisi ile çoğunlukla tanı için yeterlidir. Tedavide etkilenen loba yoğunlaştırılmış postural drenaj, antibiyotik, rekombinant human DNase, bronkodilatör önerilir. Vakaların çoğunda bu yoğun tedavi etkili olur. Medikal tedaviye yanıt vermeyen atelektazilerde bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj yapılmalıdır.

Hemoptizi

Bronşektazili KF hastalarında hava yollarını döşeyen siliyalı epitelyum, zamanla yerini skuamoz epitelyum ve granülasyon dokusuna bırakır. Bronşektazi ilerledikçe bronşiyal arterler genişler, kıvrımlaşır ve inflamasyon nedeniyle ve öksürüğe bağlı basınç değişiklikleri ile rüptüre olabilir. Hastalık ilerledikçe hemoptizinin sıklığı ve şiddetinde artış beklenir. 24 saatte 240 cc veya daha fazla kanama olması masif hemoptizi olarak tanımlanır ve Kistik fibrozisli hastaların %5–7' inde oluşabilir. 18 yaş altında yılda insidansı %0,2 olarak bildirilmişken; 4 yaşında bile hemoptizisi olan hasta vardır.^{87,142}

Kanama kontrolü, öksürüğün baskılanması, sıklıkla enfeksiyon eşlik ettiğinden antibiyotik, kanayan akciğer dokusunun aşağıda kalması, iyi bir akciğer bakımının devam ettirilmesi ve bronşiyal arter embolizasyonu önerilen tedavi seçenekleridir.

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

ABPA, akciğerlerde *Aspergillus fumigatus*'a karşı gelişen bir hipersensitivite reaksiyonudur. Mukosilier klirensi bozuk olan akciğerlere sahip KF hastalarında, bu uygun ortama *Aspergillus fumigatus* kolaylıkla yerleşir.^{87,143} Kolonizasyon ve kronik antijenik stimulasyonla hastada hipersensitivite reaksiyonu gelişir. Bunun sonucunda akciğerlerde inflamasyon, obstrüksiyon ve akciğer hasarı artar. KF'li hastalarda ABPA için minimal tanı kriterleri tavsiye edilmiştir. Bunlar; diğer etyolojik nedenlerle açıklanamayan akut veya subakut bozulma, göğüs fizyoterapisi ve antibiyotik tedaviye cevap vermeyen hastalarda akciğer grafisinde yeni değişiklikler, total IgE 500 IU/ml (veya 1200 ng/ml) üstünde olması, *Aspergillus fumigatus* spesifik cilt testi veya *Aspergillus fumigatus* spesifik IgE pozitifliği, *Aspergillus fumigatus* precipitin veya *Aspergillus fumigatus* IgG antikorları pozitifliğidir. Balgamda üretilen *Aspergillus fumigatus* tanıyı destekler.

Tedavide başlangıçta 2mg/kg olarak verilen prednizolon dozu 1 hafta sonra 1mg/kg'e düşülür, eğer yanıt alınırsa tedaviye en az 6 hafta olacak şekilde devam edilir. Tedavi yanıtı, klinik düzelme ve IgE düzeyinde düşme ile takip edilir. Kortikosteroid tedavisi, *Aspergillus fumigatus*'a karşı immünolojik yanıtı baskılayabilir, fakat antijen yükünü azaltmaz, antijen yükünü hafifletmek ve steroid dozunu azaltmak amacıyla İtraknazol 200-400mg/gün olarak hastalara verilebilir.¹⁴⁴

Solunum Yolu Hiperreaktivitesi

KF'de geri dönüşümlü solunum yolu obstrüksiyonu nadir olmamakla birlikte; tanı konması güçtür. KF'li hastalarda, solunum fonksiyon testleri her kontrolde hatta gün içinde bile değişiklik gösterebildiğinden solunum yolu reaktivitesini tanımlamak zordur. KF'li hastaların %20-60'ında histamin, metakolin cevabı veya soğuk hava inhalasyonu ile bronkokonstrüksiyon sağlanabilmekle beraber; bu uygulamalar pek önerilmemektedir.

KF'li hastaların yaklaşık yarısında deri testinde hava alerjenlerine hassasiyet olduğu saptanmıştır. KF'de astım ve hava yolu alerjisini olan hastalar bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedaviden fayda görürler.

Gastroözefagial Reflü

KF'li hastalarda Gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH), infantil dönemde başlayıp giderek artan sıklıkta görülmektedir. KF'de GÖRH, alt özefagial sfinkter basıncının sabit düşüklüğünden ziyade; alt özefagial sfinkterin geçici olarak uygunsuz çalışmasına bağlıdır. Bu fonksiyon bozukluğu öksürükle tetiklenebilir. Genellikle tedavide antiasitler, H₂ histamin blokörü veya proton pompa inhibitörleri kullanılır. Gıdaların sık ve az yenmesi, asit ve yağlı gıdaların alınmaması semptomları azaltır. Gastrik motilite ajanları hastaların çoğunluğunda başarı ile kullanılmaktadır.^{145,146}

Hipertrofik Pulmoner Osteoartropati

Artrit, çomak parmak ve periostit triadından oluşan klinik tabloya hipertrofik pulmoner osteoartropati denilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber hipoksemi, solunum yolu obstrüksiyonu ile ve direkt bakteriyel antijenemi etyolojide suçlanan temel faktörlerdir. Akciğer transplantasyonundan sonra çomaklaşma kaybolmaktadır. Eklem tutulumu simetriktrir. Eklem ve kemik ağrıları sıklıkla nonsteroidal antiinflamatuvarlara iyi cevap verir. Dinlenme, sıcak uygulamada destek tedavi olarak faydalıdır.^{147,148}

Solunum Yetmezliği

İlerlemiş akciğer harabiyeti olan KF'li hastalarda düzeltilemeyen kronik hipoksemi ve hiperkapniye bağlı olarak; egzersiz intoleransı, uykuya meyil, baş ağrısı görülebilmektedir. Bu hasta gruplarında oksijen tedavisi, daha ağır durumlarda ise noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon tedavisi ile klinik düzelme sağlanabilir. Bu hasta gruplarında FEV₁'i %30'un altına düştüğünde akciğer transplantasyonu yapılması önerilmektedir.

Kardiovasküler Komplikasyonlar

Kistik fibroziste kalp tutulumu çoğunlukla akciğer patolojisine sekonder meydana gelir. Kistik fibrozis hastalarında başlıca iki tip kardiyak komplikasyon tanımlanmıştır. Birincisi ileri yaşlarda sağkalım oranlarının artmasıyla birlikte kronik akciğer hastalığına sekonder gelişebilen kor pulmonaledir.^{149,150} Kor pulmonale gelişmesi son dönem bulgusudur ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Tedavide, oksijen tedavisi, digoksin, diüretik, vazodilatörler, bronkodilatörler, göğüs bakımı önerilir. İkinci önemli kardiyak komplikasyon ise daha çok bebeklerde görülen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kalp kası ve endokardın yaygın fibrozisi sonucu gelişen akut kalp yetersizliğidir. Benzer lezyonların pankreasın hipoplastik olduğu hastalıklarda da bildirilmesi, dolaşıma çıkan bazı pankreatik enzimlerin patolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir.^{151,152}

KİSTİK FİBROZİSTE GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

Pankreas Tutulumu: Hastaların büyük bir kısmında pankreatik enzimler ve bikarbonat azalmıştır. Ancak %5–15 oranında hafif mutasyonlu olgularda enzimler yeterlidir. Genellikle bu hastalarda klinik bulgular yağ ve protein sindiriminin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Malabsorbsiyon semptomlarının oluşması ekzokrin pankreasın %98'nin kaybı sonucu gelişmektedir. Bu hastalarda pankreatik enzim replasmanı gerekmektedir.¹⁵³

Orofarinks: Bu hastalarda tükürük bezlerinde büyümeler ortaya çıkmakta ve bunlarda genellikle histolojik bozukluklar saptanmaktadır. Ancak malabsorbsiyona neden olacak düzeyde bozukluk gelişmemektedir. Yine lingual lipaz enzimi pankreatik lipaz eksikliğinde yağ sindiriminde yardımcı olmaktadır.¹⁵⁴

Gastroözofageal Reflü (GÖR): Reflü 4 yaşın üstündeki semptomatik hastaların %75'inde gösterilmiştir.¹⁵⁵ Solunum sistemi bulguları ağır olan olgularda GÖR daha sık saptanmış olup, özellikle akciğer fizyoterapisi sırasında reflünün arttığı gösterilmiştir. Tedavide sık ve az beslenme, pozisyon verme, kafein ve asit artırıcı gıdaların yasaklanması yanı sıra, prokinetikler ve antiasitler verilebilir. Tedaviye yanıtı olmayan olgularda cerrahi önerilebilir.

Peptik Ülser Hastalığı: Bu hastalar pentagastrin stimulasyonuna gastrik asit sekresyonunun artımı ile cevap verirler ve pankreasın bikarbonat sekresyonu büyük ölçüde azalmıştır. Bu nedenle bu hastalarda duodenal pH 5,5–6,5 düzeyine düştüğünden peptik ülser gelişme riski artmıştır.

Distal intestinal Obstrüksiyon Sendromu (Mekonyum ileus eşdeğeri):

Kistik fibrozisli hastalarda tekrarlayan komplet veya parsiyel intestinal obstrüksiyon şeklinde ortaya çıkar. Nedeni mukoid fekal kitlelerin distal ileum, çekum, proksimal kolonda tıkanıklık oluşturmalarıdır. Bu hastalarda belirgin konstipasyon ve yetersiz pankreatik enzim sublemantasyonu vardır. Tanı, fizik muayene ve radyolojik olarak konabilir. Ayırıcı tanıda mutlaka apandisit, volvulus düşünülmelidir. Tedavide iyi doze edilmiş enzimler, laksatifler ve prokinetikler yanı sıra lifli gıdalar ve bol sıvı alımı önerilmelidir.^{153,154,156}

İntusepsiyon:

Kistik fibrozisli hastalarda koyu ve yapışkan materyalin, çekum, terminal ileum, asendan kolonda birikmesine sekonder olarak gelişir. Genellikle pankreatik enzim yetersizliği buna yol açar. Tekrarlayıcı niteliktedir ve KF tanısını güçlendirir. Hastalarda kusma ve kramp tarzında karın ağrıları tipiktir. Diğer bulgular olarak, palpe edilebilen abdominal kitleler, rektal kanama, barsak seslerinin azalması veya alınamamasıdır.

Apandisit:

Kistik fibrozisli hasta apandisitlerinde; Goblet hücreleri ve mukus sekresyonunda artış, kriptalarda genişleme gibi tipik histolojik bulgular saptanır. Bu hastalarda apandisit tanısının konması zordur, DIOS'la karışır ve geciktiği için cerrahi olarak açıldığında çoğunlukla perforasyon ve abse ile karşılaşılabilir. Bu nedenle karın ağrısı yakınmasıyla başvuran ve DIOS tanısı düşünülen olgularda tedaviye yanıt alınamazsa apandisit akla gelmelidir.^{153,154,157}

Mekonyum İleusu (MI):

Kistik Fibrozisli yenidoğanlarda mekonyumun mineral ve su miktarı azalmıştır. Bu mekonyumun terminal ileumda birikmesi %18 oranında ileusa neden olur. Kistik fibrozisin klinik olarak en erken bulgusudur ve intrauterin dönemde de gelişebilir. Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. İnfantlarda yaşamın ilk 48 saatinde abdominal distansiyon ve safralı kusma mekonyum ileusunu

düşündürmelidir. Tanı radyolojik olarak dilate barsak ansları, buzlu cam görüntüsü yanı sıra kontrastlı filmlerde, mikrokolon ve ileumdaki obstrüksiyon ile gösterilebilir. Tedavide lavman etkilidir. Gerekirse cerrahi olarak ta müdahale edilebilir.

Rektal prolapsus:

Kistik fibrozisli hastaların %20'sinde görülür. Genellikle 6 ay ile 3 yaş, arasında daha sık görülür. Çoğunlukla enzim replasman tedavisinden fayda görülmektedir. İnkontinans sorunu olursa cerrahi tedavi düşünülebilir.^{154,158}

Konstipasyon:

Kistik fibrozisli hastalarda konstipasyon diğer obstrüktif patolojilere göre daha siktir. Konstipasyonlu olgularda gaita normal kıvamda olup, genellikle hastalarda gaita çıkışında güçlük, karın ağrısı ve az gaita çıkarma şeklindedir. Tedavide lifli gıdalar, bol sıvı yanı sıra laksatifler ve lavman önerilir.^{153,154}

Kolon Fibrozisi:

Daha nadir bir bulgudur. Bu komplikasyona yüksek doz pankreas enzimi kullanımının neden olduğu düşünülmektedir. Kanlı gaita, karın ağrısı görülebilir. Tanıda radyoloji ve biyopsi materyalinin histolojik incelenmesi yardımcıdır.^{153,154}

KİSTİK FİBROZİSDE HEPATOBİLİER TUTULUM

KF hastalarında görülme sıklığı yaşla beraber giderek artmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Süt çocuklarında %10 görülmekte iken, erişkinlerde %72 karaciğer hastalığı olmaktadır. Genel prevalans ise, %18-37'dir.^{159,160}

Patogenezi:

Asıl mekanizma, sekresyonların göreceli olarak koyulaşması ile kanallarda tıkanıklık meydana gelmesidir. CFTR ilişkili klor kanallarının işlev bozukluğuna bağlı olarak, biliyer sekresyonların kıvamı ve alkalinizasyonunu bozulmakta, konsantre ve asidik özellik kazanan sekresyon biliyer obstrüksiyona ve progresif periportal fibroze neden olmaktadır.¹⁶¹ Fakat; bu obstrüksiyon, tek başına siroz oluşumundan sorumlu tutulmamaktadır, biliyer hücreleri hasarlayan bir sitotoksik ajanın olabileceği düşünülmektedir. KF'li hastaların dolaşan safra asidi havuzunun önemli kısmını hidrofobik yapıdaki safra asitleri oluşturur ve bunlar hücre membranlarına zarar vermektedirler. Pankreatik yetmezlik nedeni ile aşırı safra kaybı hepatik safra asidi sentezini artırmaktadır. Dışkıda aşırı kaybedilen taurin nedeniyle

oluşan safra asitleri daha çok taurokonjugat yapıda değil, glikokonjugat yapıda oluşur ve bunların potansiyel olarak hepatotoksik özellikleri mevcuttur. Hepatositlerde toplanan bu hidrofobik safra asitlerinin karaciğer hastalığı gelişmesi üzerine etkileri vardır. KF'li hastalarda karaciğer hastalığının, sıklıkla mekonyum ileusu olan, pankreas yetmezliği çok erken yaşlarda belirgin olan hastalarda görüldüğü bilinmektedir.

Ayrıca KF'lu hastalardaki enfeksiyon, ilaç hepatotoksitesi gibi diğer faktörlerinde karaciğer hastalığının gelişiminde rol oynayabileceği düşünülebilir.^{162,163}

Klinik Bulgular:

Karaciğer tutulumu, kolestatik ve uzamış yenidoğan sarılığı, hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde özgül olmayan anormallikler şeklinde görülebilir. Bu değişikliklerin büyük çoğunluğu safra stazı ve malnütrisyonu sekonder gelişmektedir.

Karaciğer tutulumu, çok nadiren yenidoğan döneminde neonatal kolestaz şeklinde belirti verebilir, bu tablo çoğunlukla ekstrahepatik safra kanallarının yoğun biliyer sekresyonlarla tıkanması sonucu gelişmektedir.¹⁶⁴

Fokal biliyer siroz, Kistik Fibrozisin patognomonik hepatik lezyonudur. Kistik fibroziste en önemli hepatik tutulum, başlangıçtaki fokal fibrojenik sürecin yayılması, kronik biliyer hasar ile yayılımın tetiklenmesi, multilobüler biliyer siroz gelişimi, portal hipertansiyon ve ilişkili diğer siroz komplikasyonların ortaya çıkmasıdır. Sirozda ön planda hemodinamik belirtiler özellikle portal hipertansiyon gelişirken; KC yetersizliği daha geç bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu klinik tablo, kolestaz/fokal biliyer siroz/multilobüler siroz döngüsü olarak tanımlanmıştır ve yaşam kalitesini ağır bir şekilde bozan, yaşam süresini kısaltan KF'in temel organ tutulumlarından birisi haline gelmiştir. KF'te ölüm nedenleri arasında kardiyorespiratuar ve transplantasyon komplikasyonlarından sonra, tüm KF mortalitelerinin %2'sini oluşturan en sık üçüncü ölüm nedeni karaciğer hastalığıdır.¹⁶⁵

KF'li kardeşlerde karaciğer bulgularının benzerlik göstermemesi, KF'e bağlı karaciğer hastalığının klinik tablosunun ve ağırlığının, CFTR geninden bağımsız olarak diğer birtakım genetik faktörlerden etkilenebileceğini düşündürmüştür.¹⁶⁶

Sklerozan kolanjit, birkaç erişkin hastada bildirilmiştir.¹⁶⁷ Bu lezyonlar, safra kanallarını içine alan enflamatuvar olay ve fibrozisin neden olduğu intrahepatik safra kanalları basısı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, CFTR mutasyonlarının prevalansının primer sklerozan kolanjitli hastalarda artmış olduğu saptanmıştır.¹⁶⁸

KF’te patogenezi tam olarak anlaşılamayan, fakat en sık görülen hepatik lezyon, karaciğer yağlanmasıdır. KF’de yağlanmanın, kronik akciğer kolonizasyonu ve enflamasyon sonucunda salınan birtakım sitokinlerin hepatik yağ asidi oksidasyonu veya mitokondrial fonksiyonları etkilemesine bağlı gelişebileceği düşünülmektedir.¹⁶⁹

Kistik Fibroziste karaciğer harabiyeti, nadir olsa da sağ kalp yetmezliğine bağlı hepatik konjesyon, pankreatik fibroze bağlı olarak ortak safra kanallarının intrapancreatik kısmının stenozu sonucu da gelişebilmektedir.¹⁷⁰

Yapılan çalışmalar, karaciğer hastalığının KF’nin relatif olarak erken bir komplikasyonu olduğunu ve risk faktörlerinin tanımlanmasıyla profilaktik yaklaşımlarla riskin azaltılabileceğini göstermiştir.^{171,172}

Tedavi

Hepatobiliyer komplikasyonlara yönelik olarak, ursodeoksikolik asit (UDKA) tedavisi ile karaciğer fonksiyon testlerinde biyokimyasal düzelme bildirilmiştir. Bu hastalarda UDKA’nın etkisini, Ca bağımlı klor iletkenleri yolu ile klor sekresyonu stimülasyonu ve dolayısı ile müsin sekresyonunu azaltarak yaptığı görülmüştür. KF’li hastalardaki emilim bozukluğu nedeniyle UDKA’nın diğer karaciğer hastalıklarındaki dozdan daha yüksek dozda, 20 mg/kg olarak kullanılması önerilmektedir.

3 aydan az kullanıldığında etkisiz olduğu, 12 aydan uzun süre kullanıldığında ise etkisinin kalıcı olduğu bildirilmektedir. UDKA’nın hepatik atım fonksiyonu, biliyer drenaj, kantitatif karaciğer fonksiyonu ve beslenme üzerine yararlı etkileri gösterilmiş, ancak uzun süreli klinik seyir ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. UDKA kullanımının oluşmamış hepatik hastalığı önlediği gösterilmediğinden dolayı; karaciğer disfonksiyonu, kolestazis ve fibrozisin klinik, laboratuvar ve histolojik bulguları yoksa kullanılmaması önerilmektedir.^{173,174}

Hastada karaciğer yağlanması mevcutsa, esansiyel yağ asitleri veya kolin eksikliği olabileceği için öncelikle bunlara yönelik tedavi verilmeli, yağda eriyen

vitaminler takviye edilmeli, hastanın beslenme durumunun düzeltilebilmesi için uygun diyet ve enzim replasman tedavisi düzenlenmelidir.

Karaciğer yetersizliği gelişen, ilerleyici karaciğer hastalığı ve/veya portal hipertansiyonun ağır komplikasyonları olan ve pulmoner tutulumu hafif olan hastalarda uzun yaşamı desteklemek için karaciğer transplantasyonu yapılması önerilmektedir. KF'li hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrasında bir yıllık yaşam yaklaşık olarak %80 olarak bildirilmiştir.¹⁷⁵

KİSTİK FİBROZİS VE BESLENME

Beslenme durumunun düzeltilmesi yaşam süresini uzatma ve akciğer fonksiyonlarının devamlılığını sağlama açısından önemlidir. Beslenme durumu ile akciğerlere ilişkin semptom ve bulgular arasında yakın bir ilişki vardır ve beslenme durumunun kötü olması prognozu da kötü yönde etkilemektedir.^{176,177} Bu nedenle KF'li hastaların beslenme tedavi yönetimi için çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır (Tablo 10).^{178,179}

Hastaların yeterli enerji alamaması ve sonuçta gelişme geriliği göstermeleri birçok faktöre bağlıdır. Bunlardan bazıları aşağıda anlatılmaya çalışılmıştır.

1.Malabsorpsiyon:

Hastaların %85-90'ında mevcut olan pankreas yetmezliği yağ, protein ve diğer besin maddelerinin malabsorpsiyonuna yol açar.¹⁸⁰ Başlangıçta pankreatik yetersizliği olmayanlarda da zamanla pankreas yetmezliği gelişebileceğinden, hastalar fekal elastaz testi ile takip edilmelidirler.¹⁸¹ Yenidoğan döneminde dahi hastaların %50'den fazlasında pankreatik yetmezlik olduğu ve yaş büyüdükçe pankreas harabiyetinin devam etmesi nedeniyle bu oranın daha da arttığı vurgulanmaktadır. Pankreas dışı lipazların ve duodenal safra tuzu konsantrasyonunun azalması, hidrolize olmayan fosfolipidlerin trigliserid sindirimini engellemesi de yağ emilimini azaltan pankreas dışı faktörlerdir.

Malabsorpsiyonun diğer nedenleri arasında gastrik hipersekresyon, duodenumda bikarbonat sekresyonunun azalması ve pH'nın düşmesiyle safra tuzlarının fekal yol ile kaybı ve glisin/taurin ile konjuge safra tuzları oranının değişmesi, aynı zamanda intestinal mukozal iyon transportundaki ve intestinal motilitedeki değişiklikler, uzun zincirli yağ asitlerinin alımı ve transportundaki

bozukluklar ve mekonyum ileusu nedeniyle geçirilmiş cerrahiye bağı kısa bağırsak sendromu, darlık, yapışıklık ve malrotasyon sayılabilir.^{182,183}

2.Artmış enerji tüketimi:

Pankreatik yetmezliğe bağı malabsorpsiyon nedeniyle ve inflamasyona bağı olarak artmış enerji kaybı görülür. Pulmoner enfeksiyonlara bağı olarak balgam yoluyla ciddi protein kaybı olur. Balgam aminoasitlerce zengin bir biyolojik sıvıdır ve üretimi içinde enerjiye gereksinim vardır.

Yapılan çalışmalarda KF'li hastalarda istirahat halindeki enerji tüketiminin normal kontrollere göre %4–33 oranında artmış, olduğu saptanmıştır. Bozulmuş akciğer fonksiyonları solunum kaslarının iş yükünde artmaya yol açarak istirahat halindeki enerji tüketimini artırır. Kronik inflamasyon durumunda artan lökotrien, serbest oksijen radikalleri ve TNF-a gibi sitokinler istirahat halindeki enerji tüketimini artırırken; antibiyotik kullanımı ile bu şekilde enerji harcanması azaltılabilir.¹⁸⁴

3.Yetersiz enerji alımı:

Akciğer enfeksiyonları nedeniyle hastalarda iştahsızlık, kusma, besin alımında azalma görülebilir. Akut ve kronik enfeksiyonlara bağı artmış olan bazı sitokinlerin de iştahı azaltıcı etkisi olabilir. Bulantı, karın ağrısı, öksürük, gastroösefageal reflü, depresyon, tad duyusunun azalması ve karaciğer hastalığına bağı metabolik bozukluklar da iştahsızlığa yol açan etkenlerden olabilir. Yanlış beslenme alışkanlıkları da yetersiz besin alımına yol açabilir.^{182,185}

4.Karaciğer hastalığı:

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

5.Diabetes mellitus:

Kistik fibrozis ile ilişkili diabetes mellitus, tüm hastaların %16,1'inde, 30 yaşın üstünde ise %30'unda görülürken; sıklığı yaşla birlikte artmaktadır.¹⁸⁰ Buna bağı glikozüri nedeniyle enerji kayıpları artmaktadır. Kistik fibrozise bağı gelişen diabet hem beslenme durumu hem pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile ilgilidir ve genel mortalite hızında da artmaya yol açar.

Tablo 10. Kistik fibrozisli hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi.¹⁷⁹

Parametreler	Tanı	3ayda bir	Yıllık
Ağırlık	*	*	
Boy	*	*	
Baş çevresi	* ¹	* ¹	
Orta kol çevresi	*		*
Triceps deri kıvrım	* ²		*
Orta kol kas alanı (mm ²)	* ²		*
Orta kol yağ alanı (mm ²)	* ²		*
Ebeveyn boyları ³	*		
Diyetle ilgili danışmanlık			*
Beslenme destek alımı			*
24 saatlik diyet listesi ⁴			*
Pubertal evre			* ⁵

1: Tanı anında ve 24 aylıktan küçük hastalarda, 2: Bir yaşından büyük hastalarda, 3: cm ve persentil olarak, 4: Enzim, vitamin, mineral, enteral ürün dahil tıbbi liste, 5: Kızlarda 9; erkeklerde 10 yaşından itibaren,

Genel Beslenme Desteği Yaklaşımı:

Kistik fibrozisli hastalarda beslenme desteğinin temel amaçları, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, dışardan alınması mecburi olan vitamin, mineral ve temel yapı taşlarının uygun şekilde alınımı sağlamak, pubertal gecikmeyi önlemek ve bazı komplikasyonlar geliştiğinde beslenmeyi buna göre ayarlamaktır.

Çoğu hastada tanı konulduğu anda büyüme geriliği, anemi, elektrolit bozukluğu, alfa-tokoferol eksikliği, hipoalbuminemi gibi beslenme sorunları vardır.

Büyümenin hızlı olduğu, beyin ve akciğer gelişiminin direkt etkilendiği hayatın ilk yılında KF'li bebeklerde mümkünse anne sütü alımı teşvik edilmelidir. Anne sütü ile beslenemeyenlerde de gerekli makro-mikronütrientler ve pankreas enzim desteği ile formula mamalar ile beslenme sürdürülebilir. Özellikle yaz aylarında ve sıcak bölgelerde yaşayanlarda anne sütü veya mamalara sodyum klorür eklenmesi gerekebilir. Ek gıdalara geçiş 4–6 aydan önce olmamalıdır.¹⁸⁶

Doğumda KF hastaları normal kilo ve boyda olabilirler, ancak ilk birkaç haftada tanı almış ve tedaviye başlanmış olanlarda bile ilk bir yılda boy ve kilo sağlıklı yaşıtlarına göre belirgin olarak geri kalmaktadır.¹⁸⁷

Kistik Fibroziste Spesifik Besin Öğeleri ve ilaç Gereksinimleri

Enerji: Kistik fibrozisli hastalarda alınan enerjide azalma, enerji tüketiminde artma ve kayıplar nedeniyle artmış enerji gereksinimi nedeniyle negatif enerji dengesi oluşmaktadır. Bu nedenle bu çocuklara günlük önerilen enerjinin %120-150'si sağlanmalıdır. Pankreatik yetmezlik varsa ve yakalama büyümesi isteniyorsa normalin %150'si enerji verilmelidir. Ancak hastaların ihtiyacı olan enerji miktarı yaş, cinsiyet, absorpsiyon derecesi, beslenme durumu, aktivitelerine göre kişisel olarak ayarlanmalıdır. Büyüme hızı ve kilo alımı takibiyle gereken enerji miktarındaki değişiklikler yapılmalıdır.^{179,182, 188,189}

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

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

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

Vitamin ve mineraller:

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

Vitamin A: Görme, epitelyal hücre bütünlüğü ve bağışıklık sistemi ile ilişkilidir. Vitamin A eksikliğinin retinol bağlayıcı protein sentezinde azalma, malabsorpsiyon, çinko eksikliği ve karaciğerden mobilizasyon ve taşınmada bozukluk nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

Vitamin D: Büyük çocuklar, erişkinler ve güneşe daha az maruz kalan bölgelerde yaşayan KF'li hastalarda daha sık görülmekle beraber hastaların %10-40'ında vitamin D eksikliği görülebilmektedir. Özellikle osteopeni ve osteoporoz ile ilişkisi nedeniyle vitamin D yetersizliği hastalarda morbidite açısından önemlidir.¹⁹⁰

Vitamin E: Eksikliğinde hemolitik anemi, nöromusküler dejenerasyon, retinal ve kognitif bozukluklar görülebilir. Pankreatik enzim tedavisi ve multivitamin almakta olan hastaların bir kısmında, tedaviye rağmen düşük seviyelerde seyredebilir.¹⁹¹

Vitamin K: Hem koagulasyonda rol alır hem de kemik yapımında osteokalsinin kofaktörü olarak etki eder. Semptomatik eksikliğinde, karaciğer hastalığı ve malabsorpsiyon varlığında tedavinin parenteral verilmesi gerekebilir.¹⁸⁹

Yağda eriyen vitaminlerin KF'li hastalar için önerilen günlük dozları Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11: Yağda eriyen vitaminlerin KF'li hastalar için önerilen günlük dozları

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

Suda eriyen vitamin eksikliği: KF'de çoğunlukla görülmez. Ancak pankreatik yetersizliği olan KF hastalarda vitamin B12 eksikliği görülebilir. Mekonyum ileus nedeniyle terminal ileum rezeksiyonu yapılmış hastalarda ömür boyu 100 mg/ay intramusküler vitamin B12 tedavisi gerekebilir.

Esansiyel yağ asitleri: Esansiyel yağ asiti eksikliği nedenleri arasında hücre zarlarındaki lipid döngüsünün hızlanması, desatüraz enzim aktivitesinde bozukluk, yağ asitlerinin artmış beta oksidasyonu, diyetteki yağların emilimindeki bozukluk veya lipoprotein metabolizmasındaki bozukluk sayılabilir.¹⁹² Esansiyel yağ asiti eksikliğinde renal, hepatik, pulmoner fonksiyonlarda değişiklik, cilt lezyonları ve enfeksiyonlara yatkınlık görülebilir. Hastalara günlük diyetlerinde ne miktar ve oranda verilmesi gerektiği henüz netlik kazanmış değildir.¹⁸⁹

Mineral ve eser elementler: Özellikle sıcak mevsimlerde, aşırı terleme ve ateş, durumlarında, anne sütü veya mama ile beslenen bebeklerde sodyum replasmanı gerekebilir. Genel olarak hastalarda potasyum, kalsiyum veya magnezyum eksikliği beklenmez, ancak günlük önerilen miktarlarda alınmalarına dikkat etmek gerekmektedir. Kistik fibroziste demir eksikliği sık görülmektedir. Hemoglobin ve hematokrit takibiyle gerektiğinde destek tedavisi verilmelidir. Kistik fibrozisli hastalarda gaita ile çinko kaybı ve çinko absorpsiyonunda azalma ve çinko seviyesinde düşüklük gösterilmiştir. Eksikliğinde akrodermatitis, büyüme geriliği ve bağışıklık sisteminde bozukluklar görülebilir. Büyüme geriliği veya boy kısalığı olan KF'lilerde 6 aylık ampirik çinko tedavisi denenebilir.¹⁹³ Orta-ağır malnütrisyonu olanlarda bakır ve akut faz reaktanı da olan seruloplazmin düzeylerinde artma görülebilir. Klinik önem taşıyan selenyum eksikliği saptanmamıştır. Yine iyot, manganez, molibden, krom eksikliği veya destek tedavisi gerekliliği ile ilgili elde edilmiş bir kanıt bulunmamaktadır.¹⁸⁹

Pankreatik enzim tedavisi:

Pankreatik yetmezlik saptandığında pankreatik enzim replasman tedavisine başlanmalıdır. Pankreatik yetmezlik tanısında direk ve indirek panreatik testler (fekal kimotripsin, tripsin, elastaz; 3 günlük gaitada yağ ölçümü; gaitada steatokrit; serum amilaz, lipaz, tripsinojen düzeyleri; NBT-PABA testi) kullanılır. En sık kullanılan test, dışkıda yağ atılımının niceliksel ölçümüdür.

Pankreatik enzim replasman tedavisindeki amaç karın ağrısı, abdominal distansiyon gibi malabsorpsiyon bulgularını ortadan kaldırmak, normal/yüksek yağlı diyet alabilmek, malnütrisyonu önlemek/düzeltilmek ve normal büyümeyi sağlamaktır. Enzim dozu hastanın semptomları, gaita görünümü, büyüme izlemi ve pankreatik yetmezlik testlerinin takibiyle yapılır. Yüksek dozlarda kolonik fibrozis oluşabileceğinden, semptomları düzelten en düşük dozlarla tedavi verilmesi önerilmektedir (maksimum 10000 ünite lipaz/kg/gün veya 2500 ünite lipaz/doz). Enzim preparatı, tüm yiyecekler, anne sütü, süt ürünleri ve mamalarla beraber verilebilir. Yeterli doza rağmen steatorenin devam ettiği durumlarda enzimin dozu, veriliş zamanı, metodu, hastanın uyumu (fekal kimotripsin) kontrol edilmeli gerekirse farklı enzim preparatlarına geçilmelidir. Ayrıca H2 reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü ve ursodeoksikolik asit tedavisi de ilave olarak verilebilir.¹⁸³

KİSTİK FİBROZİSTE YENİ TEDAVİLER

Kistik Fibrozis Transmembran Regülasyonu (KFTR) Fonksiyonunu Düzeltmeye Yönelik Tedaviler

Kistik fibrozise yol açan 1500'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.¹⁹⁴ Bu mutasyonlar altı sınıfta toplanır. Bu mutasyon sınıfları ve özellikleri daha önce anlatılmıştı.

Tablo 12. KF tedavisinde Kullanılan Yeni Tedavi Yöntemleri.¹⁹⁵

- Gen Tedavisi
- Epitelyal Sodyum Kanallarını Bloke eden ilaçların kullanılması
- KF fenotipini modifiye eden faktörlerin tedavisi
- Alterne apikal epitelyal klor kanallarının aktivasyonu
- KFTR fonksiyonunu düzeltmeye yönelik tedaviler

Sınıf 1 Mutasyonlarda tedavi:

Bu mutasyonların olduğu hastalarda Gentamisin gibi Aminoglikozid antibiyotiklerin ya da G418 (Geneticin, Life Technologies. USA) gibi moleküllerin kullanımı tam uzunlukta fonksiyonel bir KFTR oluşmasına yardımcı olur.^{196,197} Pilot invivo insan çalışmaları mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, iki hafta süre ile Gentamisinin topikal olarak uygulanmasını takiben nazal potansiyel farklılığı ile klorür transportunda iyileşme olduğu görülmüştür.¹⁹⁸

Sınıf 2 mutasyonlarda tedavi:

Mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla beraber invivo ve invitro bazı çalışmalar Sodyum 4 Fenobütirat (4FBA), Curcumin, Thaspigargin, Milrinon gibi bazı moleküllerin endoplasmik retikulumdaki bu olgunlaşma sürecini iyileştirerek epiteldeki KFTR fonksiyonu düzeltebileceğini ileri sürmektedir.^{199,200,201}

Sınıf 3, 4, 5, 6 Mutasyonlarda tedavi:

Genistein KFTR fonksiyonunu arttıran prototip bir moleküldür ve nazal epitel perfüzyonunun nazal potansiyel farkı tarafından ölçülen klorür transportunu arttırdığı gösterilmiştir.²⁰² Sınıf 4 mutasyonlarda da Genistein gibi KFTR fonksiyonunu arttıran moleküllerin etkili olabileceği düşünülmek ile birlikte yeterli bilgi mevcut değildir.^{199,203}

Kistik Fibrozis Fenotipini Modifiye Eden Faktörler ve Tedaviye Katkısı

Alfa-1-Antiprotaz, Mannoza bağlayan lektin 2, Tümör nekrozis faktör α (TNF α), growth factor β 1 (TGF β 1) gibi birçok modifiye edici gen tanımlanmıştır. TGF β 1'in KF'li hastalarda prognozu etkileyen mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte immün sistem ve enflamasyon üzerine etkileri göz önüne alındığında tedavide kullanılabilecek muhtemel bir hedef gibi görünmektedir.^{204,205,206}

1-Purinerjik Reseptör Agonistleri:

Bunlar hava yolunda klor transportunu stimüle ederler. Başka yollar da olabileceği düşünülürken ile birlikte purinerjik reseptör agonistleri klorür transportunu muhtemelen kalsiyum ile aktive olan Cl kanalları aracılığı ile yapmaktadır. Purinerjik reseptör antagonisti olan INS316 ile KF'li hastalarda yapılan bir FAZ 1 çalışmasında günde tek doz olarak verilen tedavinin güvenilir olduğu ve hastaların ancak küçük bir kısmında balgam üretimini arttırdığı görülmüştür.

INS 37217 adındaki diğer bir purinerjik reseptör antagonistinin hayvan modellerinde mukus transportunu 8 saate kadar arttırdığı görülmüştür, bu molekül ile çalışmalar devam etmektedir.

2-Kalsiyum bağımlı klor kanalları (CaCC/CICA):

KF'li hastalarda epitelden klor transportunu KFTR'den bağımsız olarak sağlayabilmek için kalsiyum bağımlı klor kanallarının direkt aktive edilmesi hedeflenmiştir. Duramisin (MOU 1901) peptid bir antibiyotiktir ve hava yolu epitel hücrelerinde hücre içi klorür konsantrasyonunu artırarak klor transportunu stimüle eder.²⁰⁷ Pilot bir klinik çalışmada nazal epitele uygulanan Duramisinin akut olarak nazal potansiyel farkı ile ölçülen klorid transportunu arttırdığı gösterilmiştir. Fakat bu etki KF'li hastalarda KF'li olmayan kişilere göre daha geçici ve değişken bulunmuştur.²⁰⁸

3- CIC aktivatorleri: CIC 2 CIC klor kanalı ailesinin bir üyesidir. CIC klor kanalı ailesi solunum epiteli apikal membranında lokalizedir ve fetal gelişim sırasında en yoğun olarak bulunur. CIC-2 ile olan klor transportu hava yolu epitel hücrelerinde farmakolojik olarak Araşidonat ve Omeprazol tarafından aktive edilir.^{199,209} Bisiklik bir yağ asidi olan Lubiproston (SPI-O211) orijinal olarak barsak disfonksiyonu için kullanılmak ile birlikte CIC-2 'nin güçlü bir aktivatörüdür.²¹⁰

Kistik Fibrozis Tedavisinde Epitelyal Sodyum Kanallarını Bloke Eden ilaçların Kullanılması

Kistik Fibrozisli hastalarda KFTR aktivitesinin yokluğunda epitelyal Na kanal (ENaC) aktivitesi artar ve su ve sodyum bol miktarda hava yolundan hücre içine absorbe olur bu durum da hava yolu yüzey sıvısının dehidratasyonuna yol açar.

Bugünkü bilgiler topikal amilorid kullanımının KF'li hastaların rutin tedavisinde yer almaması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte Benzamil gibi uzun etkili sodyum kanal blokerleri ile yapılmakta olan çalışmalar mevcuttur.²¹¹

Kistik Fibroziste Gen Tedavisi

Gen tedavisinin amacı, bir takım vektörler aracılığıyla özellikle etkilenmiş hücrelere KFTR genini yeterli miktarda ve tedavi edici etkinin sağlanabileceği bir süre için ulaştırmaktır.²¹²

Viral vektörler ile gen transferi: İlk kullanılan Adenoviral vektörler ve Adenoviral ilişkili diğer vektörlerin reseptörlerinin solunum yolu epitelinin bazolateral yüzeyinde bulunduğu ve invivo etkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca Adenovirüsler belirgin Th1 ve Th2 immun cevap, inflamasyon ve sitotoksiste oluşturarak anafilaksi hatta ölüme yol açabilir.^{213,214}

Farklı viral vektörlerin (RSV, Parainfluenza) denenmesi, polietilenglikol (PEG) gibi bazı moleküller kullanılarak virüslerin immün sistemden saklanması, ya da viral vektörün yüzeyinin modifiye edilerek apikal membrandan alımının sağlanması gibi konularda çalışmalar devam etmektedir.^{215,216}

Non-Viral vektörler ile Gen Transferi: Non-viral gen tedavisinin en basit formu çıplak DNA'nın hastaya verilmesidir. Bu vektörler in vivo olarak virüslerden daha az etkilidir ayrıca koruyucu olarak kullanılan Lipoplexes sitotoksik konak cevabına yol açabilir.^{212,217,218}

Akciğerlerinde yapısal hasar olmayan genç hastalar ya da yenidoğan taramalarında tanı alan KF'li hastalar gen tedavisi açısından hedef kitlenin çoğunluğunu oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Pediatri Kliniğine Ocak 2006 ve Ocak 2008 tarihleri arasında kronik ishal, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği şikâyetleri ile başvuran kistik fibrozis şüphesi uyandıran ve daha önce tanı almamış hastalarda ter testi yapılarak, kistik fibrozis sıklığı araştırılmış ve hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir. Prospektif olan bu çalışmada, KF için bir veya daha fazla karakteristik fenotopik özellik gösteren çocuklarda terde kondüktivite ölçümü yapılarak KF tanısı konulması amaçlanmıştır. Değerlendirmede; 59 mmol/l altı negatif ölçüm, 60–79 mmol/l borderline ölçüm ve 80 mmol/l üzeri pozitif olarak kabul edilmiştir. Tüm pozitif ve şüpheli hastalara en az 2 kez ter testi yapılmıştır.

Tablo13: Shwachman klinik skorlama sistemi

Derece	Puan	Genel Aktivite	Radyoloji	Beslenme	Fizik İnceleme
Çok iyi (86-100)	25	Normal	Normal	Kilo ve boy 25–50 persantil üstünde, gaita normal, kas kitle ve tonusu normal	Normal
İyi (71-85)	20	Günün sonunda Yorgunluk	Minimal bronkovasküler Gölgelede artış, erken amfizem bulguları	Kilo ve boy ortalama 15–25 persantilde, gaita hafif bozuk, kas kitle ve tonusunda azalma	Dinlenme esnasında nabız ve solunum iyi, nadir öksürük, dinlemekle akciğer sesleri doğal, minimal amfizem
Hafif (56-70)	15	Gün içinde dinlenme ihtiyacı, kolay yorulma, Okula devam	Hafif amfizem, yamalı atelektaziler, bronkovasküler görünümde artış	Kilo ve boy 3. persantilin üzerinde, abdominal distansiyon başlamış, kas kitle ve tonusu azalmış	Ara sıra sabahları daha fazla olan öksürük nöbetleri, artmış solunum sesleri, hafif amfizem, çomaklaşma başlamış
Orta (41-55)	10	Kısa yürüme sonrası dispne, genelde dinlenme halinde	Orta derecede amfizem, yaygın atelektazik alanlar ile birlikte enfeksiyon alanları, minimal bronşektazi	Kilo ve boy 3.persantilin altında, kötü kokulu, bol, yağlı gaita, hafif ve orta abdominal distansiyon, kas kitle ve tonusu azalmış	Sık produktif öksürük, göğüste retraksiyon, orta amfizem, çomaklaşma(++/+++)
Ağır (40 ≤)	5	Ortopneik, yatak ya da koltuğa bağımlı	Belirgin pulmoner obstriktif bulgular, enfeksiyon, lobar atelektazi ve bronşektazi	Belirgin malnütrisyon, abdomen öne doğru çıkık, rektal prolapsus, bol, kötü kokulu ve yağlı gaita ve gaz	Ciddi öksürük nöbetleri, takipne, taşikardi, belirgin akciğer bulguları ve sağ kalp yetmezlik bulguları, çomaklaşma (+++/++++)

Tablo 14:Chripsin ve Norman Radyolojik Skorlama Sistemi

Değişiklikler	Yok	Belirgin değil	Belirgin
Göğüs yapısı			
Sternumda bombeleşme	0	1	2
Diyaframda düzleşme	0	1	2
Spinal kifoz	0	1	2
Bronşiyal çizgi şeklinde gölgeler			
Sağ üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Sol üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Benekli gölgeler			
Sağ üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Sol üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Halka şeklinde gölgeler			
Sağ üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Sol üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Geniş gölgeler			
Sağ üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2
Sol üst zonda	0	1	2
Sağ alt zonda	0	1	2

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

Hastaların ter testi değerlendirmesi Wescor firmasının NANO040426 seri numarasıyla USA' nın Utah eyaletinde ürettiği NANODUCT ® marka cihazla iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada pilokarpin jeller yardımıyla temizlenmiş ve kurulanmış olan ön kolda ter stimüle edilirken; ikinci aşamada aynı alanda özel ölçüm başlıkları ile terde kondüktivite ölçümü yapılmıştır. Ölçüm sonuçları mmol/L cinsinden ifade edilmiştir.

İzlemdeki hastaların klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla Shwachman skorlama sistemi ile (Tablo 13), akciğer grafileri Chripsin ve Norman skorlama sistemi ile (Tablo 14) değerlendirilmiştir. Hastaların boy, kilo ve gelişimlerinin değerlendirilmesinde Neyzi ve arkadaşlarının büyüme-gelişme eğrilerinden faydalanılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS vs.12.0 (SPSS Inc, IL) bilgisayar programı kullanıldı. İstatistiksel analizde tanımlayıcı testler ve Chi-kare testi uygulandı. P değeri 0.05'in altı anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2006- Ocak 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Pediatri kliniğine başvuran hastalardan kistik fibrozis şüphesi uyandıran 356 hasta değerlendirilmiş olup 20 hastaya kistik fibrozis tanısı konulmuştur.

Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımlarına bakıldığında; hem değerlendirmeye alınan hem de tanı alan hastaların çoğunluğunu erkek çocuklar oluşturmakta idi (Tablo 15).

Tablo 15: Tüm Hastaların ve Kistik Fibrozis Tanısı Alan Hastaların Cinsiyet Dağılımı ($p > 0.05$)

Tüm hastalar	n (%)
Erkek	234 (71,8)
Kız	122 (28,2)
Tanı alan hastalar	n (%)
Erkek	15 (75,0)
Kız	5 (25,0)

Değerlendirmeye alınan hastaların başvuru anındaki vücut ağırlığı ve boylarına göre gelişimlerine bakıldığında; gelişme geriliği olan hastalar çoğunlukta idi (Tablo 16).

Tablo 16: Değerlendirilen Hastaların Boy ve ağırlık Dağılımları

Persantil	Boy	Kilo
	n (%)	n (%)
< 3.p	100 (28,1)	85 (23,9)
3–10. p	87 (24,5)	58 (16,3)
10–25. p	54 (15,1)	64 (17,9)
25–50. p	30 (8,5)	65 (18,3)
50. p	67 (18,8)	56 (15,8)
50–75. p	17 (4,8)	28 (7,8)
75–90. p	1 (0,2)	-

Çalışma sonunda tanı alan ve takibe alınan hastaların, başvuru anındaki boy ve vücut ağırlığına göre gelişimlerine bakıldığında; hastalarda belirgin gelişme geriliği olduğu görüldü (Tablo 17).

Kistik fibrozis şüphesi ile değerlendirmeye alınan hastaların çoğunlukla 0–12 ay arasında olduğu; 10 hastanın 12 yaşından büyük olduğu görüldü (Tablo 18). Tanı alan hastaların çoğunluğunu süt çocukluğu dönemindeki hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 18).

Tablo 17: Kistik Fibroz Tanısı Alan Hastalarda Boy ve Vücut Ağırlığı Dağılımı

Persantil	Boy	Kilo
	n (%)	n (%)
< 3.p	7 (35,0)	9 (45,0)
3–10. p	6 (30,0)	6 (30,0)
10–25. p	4 (20,0)	3 (15,0)
25–50. p	1 (5,0)	-
50. p	1 (5,0)	2 (10,0)
50–75. p	1 (5,0)	-
75–90. p	-	-

Tablo 18: Değerlendirilen ve Kistik Fibrozis tanısı Alan Hastalarda Yaş Dağılımı

Yaş (yıl)	Tüm çocuklar	Tanı alan hastalar	P
	n (%)	n (%)	
0–1 yaş	130 (36,5)	10 (50,0)	0.257
1–3 yaş	113 (31,8)	2 (10,0)	
3–6 yaş	46 (12,8)	4 (20,0)	
6–12 yaş	57 (16,1)	4 (20,0)	
>12 yaş	10 (2,8)	-	

Çalışmaya alınan hastaların ve tanı alan hastaların yarısında anne-baba arasında akrabalık saptanmaz iken; akrabalık olan ebeveynlerin de büyük çoğunluğu 1.derece akraba idi (Tablo 19).

Tablo 19: Değerlendirilen ve Kistik Fibrozis Tanısı Alan Hastalarda Ebeveyn Akrabalık Durumu

Akrabalık Durumu	Değerlendirilen Çocuklar	Kistik fibrozis tanısı alan hastalar	P
	n (%)	n (%)	
Yok	178 (50,0)	10 (50,0)	0.650
1.derece	118 (33,1)	9 (45,0)	
2.derece	50 (14,1)	1 (5,0)	
3.derece/uzak	10 (2,8)	-	

Kistik Fibrozis tanısı alan yirmi hastamızdan; sekiz tanesinin kardeş ölüm öyküsü yok iken; bir hastamızda altı kardeş ölümü öyküsü alındı (Tablo 20).

Tablo 20: Kistik Fibrozis tanısı alan hastalarda kardeş ölüm öyküsü

Ölü kardeş sayısı	Sayı	%
Yok	8	40.0
1	2	10.0
2	6	30.0
3	2	10.0
4	1	5.0
5	-	-
6	1	5.0

Kistik fibrozis tanısı alan hastaların sadece bir tanesi ailenin tek çocuğu iken; on yedi hastanın en az dört kardeşi olduğu görüldü (Tablo 21).

Hem incelenen hem de tanı alan hastaların çoğunluğunun, başvuru anına kadar herhangi bir sağlık kurumuna yirmi defadan daha fazla başvurduğu saptandı (Tablo 22). Hastaların çoğunluğunun 0–12 ay aralığında başvurduğu düşünüldüğünde; değerlendirmeye alınan hastalarda ne kadar seçici davranıldığı daha da göze çarpmaktadır.

Tablo.21: Kistik Fibrozis tanısı konulan hastaların kardeş sayısı

Kardeş sayısı	Sayı	%
Yok	1	5
1–3	2	10
4–6	15	75
7–10	2	10

Hastaların başvuru öncesi herhangi bir sağlık kuruluşunda yatış durumuna bakıldığında; incelenen hastaların yaklaşık %87’nin, tanı alan hastaların ise %95’inin en az bir kez yatırılıp tedavi gördüğü saptandı (Tablo 23).

Tablo 22: İncelemeye alınan ve KF tanısı konulan hastaların sağlık kuruluşuna başvuru sayıları

Başvuru sayısı	Değerlendirilen Çocuklar	KF tanısı alan Hastalar	P
	n (%)	n (%)	
1–5	53 (14,9)	1 (5)	0.752
5–10	60 (16,9)	3 (15)	
10–20	74 (20,7)	6 (30)	
>20	169 (47,5)	10 (50)	

Tablo 23: İncelenen ve KF tanısı alan hastalarda hastaneye yatış sayıları

Yatış sayısı	İncelenen çocuklar	KF tanısı alan hastalar	P
	n (%)	n (%)	
Yok	47 (13,2)	1 (5)	0.163
1–3	179 (50,3)	8 (40)	
3–5	87 (24,5)	7 (35)	
5–10	35 (9,8)	2 (10)	
10>	8 (2,2)	2 (10)	

Tablo 24: İncelenen hastaların geçirilmiş olduğu operasyonlar

Amelyat	Sayı
Herni	4
Tonsilektomi	3
Bronşektazi/lobektomi	2
Adenoid vejetasyon	1
Göz	1
Anal atrezi	1
Apandisit	1
Boyunda kitle	1
Trekaösefagial fistül	1

Değerlendirmeye alınan hastaların, başvurudan önce geçirmiş oldukları operasyonlara bakıldığında on beş hastanın çeşitli operasyonlar geçirdikleri görüldü (Tablo 24).

Hastaların ilk şikâyet başlama yaşına göre dağılımına bakıldığında; hem değerlendirmeye alınan hem de tanı alan hastaların çoğunlukla yaşamın ilk 3 ayında semptomatik olduğu görüldü (Tablo 25).

Tablo 25: İncelenen ve Kistik Fibrozis tanısı alan hastalarda ilk şikâyet başlama zamanı

İlk atak zamanı (ay)	İncelenen çocuklar n (%)	KF tanısı alan hastalar n (%)	p
0–3	201 (56,5)	14 (70)	0.735
3–6	76 (21,4)	1 (5)	
6–12	41 (11,5)	2 (10)	
12–36	15 (4,2)	1 (5)	
36–72	12 (3,2)	1 (5)	
72–144	11 (3,0)	1 (5)	

Hastaların bazı laboratuvar değerlerine bakıldığında incelenen hastaların 21 tanesinde transaminaz yüksekliği, 15 tanesinde pseudobartter sendromu ve bir

hastada da hiperürisemi mevcut iken; tanı alan hastaların iki tanesinde asemptomatik transaminaz yüksekliği, iki tanesinde de pseudobartter sendromu olduğu saptandı (Tablo 26).

Tablo 26: İncelenen ve KF tanısı alan hastalarda önemli laboratuvar değerleri

Laboratuvar testi	İncelenen çocuklar	KF tanısı Alan hastalar	P
	n (%)	n (%)	
AST/ALT yüksekliği	21 (5,6)	2 (10)	0.580
Psödobarter varlığı	15 (4,2)	2 (10)	
Açıklanamayan hiponatremi	4 (1,1)	2 (10)	
Üre/kreatinin yüksekliği	1 (0,3)	-	

Çalışmada; toplam 430 ter testi, 356 hastaya yapılmış ve ölçüm sonucu 60 mmol/lit üzerinde olan 33 hastadan 20 tanesine kistik fibrozis tanısı konmuştur. Tüm pozitif ya da şüpheli ölçümler en az iki kez tekrarlanmıştır (Tablo 28). Ter testi ölçümü 60–80 mmol/lit arasında ölçülen 15 hastaya da klinik bulgulara dayanılarak atipik kistik fibrozis tanısı konmuştur (Tablo 27).

Tablo 27: Ter testi yapılan ve KF tanısı alan hastalarda ter testi sonuçları

Ter testi sonucu (mmol/lit)	Ter testi yapılan hastalar n (%)	KF tanısı alan hastalar n (%)
<60	311 (87,4)	-
60–80	27 (7,5)	15 (75)
>80	6 (1,7)	5 (25)
Başarısız test	12 (3,4)	-

Tablo 28: Yapılan Ter Testi Sayısı (356 hasta)

Ter testi sayısı	Sayı	%
1 defa	290	81.46
2 defa	58	16.30
3 defa	8	2.24
Toplam test sayısı	430	100

Başvuru anında elinde akciğer grafisi olan veya tarafımızdan akciğer grafi çekilen hastaların radyolojik bulgularına bakıldığında çoğunlukla normal olarak değerlendirilmiştir. Bir hastada birden fazla bulgu olabileceği için total sayı, hasta sayısından fazladır (Tablo 29).

Tablo 29: Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastalarda akciğer grafi bulguları

Akciğer grafi bulgusu	İncelenen Hastalar	KF tanısı alan Hastalar	P
	n (%)	n (%)	
Normal	215 (62,1)	13 (65)	0.012
Pnömonik infiltrasyon	126 (36,5)	12 (60)	
Havalanma artışı	9 (2,6)	4 (20)	
Bronşektazi şüphesi	6 (1,7)	2 (10)	
Atektazi şüphesi	4 (1,2)	1 (5)	
Amfizem şüphesi	1 (0,3)	-	

Çalışmaya alınan hastalardan başvuru anında elinde toraks CT bulunan 65 hastada pnömoni (%38,5), bronşektazi (%35,4) ve atelektazi (%30,7) en sık saptanan bulgular iken; 3 hastanın paranazal CT’de pansinüzit olduğu görüldü. Tanı alan hastalardan dört tanesinin toraks CT bulgularına bakıldığında üç hastada pnömoni, iki hastada bronşektazi, bir hastada buzlu cam görünümü ve bir hastada atelektazi saptanırken; bir hastada ise sonuç normaldi (Tablo 30).

Tablo 30: Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastaların tomografi bulguları

Tomografi bulguları	Değerlendirilen 65 hasta	KF tanısı alan 4 hasta
	n (%)	n (%)
Pnömonik infiltrasyon	25 (38,5)	3 (75)
Bronşektazi	23 (35,4)	2 (50)
Atelektazi	20 (30,7)	1 (25)
Küçük hava yolu hastalığı	11 (16,9)	-
Buzlu cam görünümü	10 (15,4)	1 (25)
Mozaik patern	9 (13,8)	-
Normal	5 (7,7)	1 (25)
Havalanma artışı	3 (4,6)	-
Amfizem	2 (3,1)	-
pansinüzit	3 (4,6)	-

Değerlendirilen hastaların başvuru şikâyetleri, sıklık sırasına göre; ateş (%93,3), öksürük (%85,4), nefes darlığı (%73), hırıltı (%70,7), gelişme geriliği (%40,7), kronik ishal (%27,8) ve tekrarlayan pnömoni (%25,3) şikâyetleri ile başvurduğu görüldü. Bir hastada öpülünce terde tuz tadı alınma yakınması mevcuttu, fakat ter testi iki kez normal saptandı. Tanı alan hastalar ise sıklık sırasıyla; ateş (%90), gelişme geriliği (%85), tekrarlayan pnömoni (%70), öksürük (%60), nefes darlığı (%55), hırıltı (%60) ve kronik ishal (%50) gibi şikâyetlerle başvurmuştu. Aynı hastada birden fazla şikâyet olduğu için, şikâyet sayısı hasta sayısından fazladır (Tablo 31).

Tanı konulan hastalardan enfeksiyon bulguları olan hastalara antibiyotik, solunum sistem yakınması olanlara ilave olarak mukolitik tedavi ve postüral drenaj, gelişme geriliği ve malabsorbsiyonu olan hastalara pankreatik enzim preparatı, tüm hastalara diyet uzmanlarından yardım alınarak uygun diyet programı verildi.

Tablo 31: Değerlendirilen ve KF tanısı alan hastalarda başvuru şikâyetleri

Şikâyetler	Tüm hastalar	KF tanısı alanlar	P
	n (%)	n (%)	
Ateş	332 (93,3)	18 (90)	AD*
Öksürük	304 (85,4)	12 (60)	
Nefes darlığı	260 (73,1)	11 (55)	
Hırıltı	252 (70,7)	12 (60)	
Gelişme geriliği	145 (40,7)	17 (85)	
Balgam	100 (28,1)	2 (10)	
Kronik ishal	99 (27,8)	10 (50)	
Tekrarlayan pnömoni	90 (25,3)	14 (70)	
Kusma	51 (14,3)	-	
Burun tıkanması	22 (6,2)	-	
Steatore	14 (3,9)	2 (10)	
Kronik hepatit	6 (1,7)	1 (5)	
Karın ağrısı	6 (1,7)	1 (5)	
Mekonyum illeusu	6 (1,7)	-	
Rektal prolapsus	5 (1,4)	-	
Kalp yetmezliği	4 (1,1)	-	
Nazal polip	4 (1,1)	-	
Uzamış ikter	2 (0,6)	-	
Yapışkan balgam	2 (0,6)	-	
Çomak parmak	2 (0,6)	1 (5)	
Çölyak hastalığı	1 (0,3)	-	
Tekrarlayan otit	1 (0,3)	1 (5)	
Kötü koku	1 (0,3)	-	
Terde tuz	1 (0,3)	-	

*AD: Anlamlı değil

Tanı alan 20 hastanın Shwachman klinik skorlamasına göre; %60'ı iyi, %25'i hafif, %5'i orta derece, %5'i ağır ve %5'i ise çok iyi hasta grubundaydı (Tablo 32).

Tanı alan hastalar akciğer grafi bulgularına dayalı Chripin-Norman skorlamasına göre değerlendirildiğinde; sadece 4 hastanın 11 ve üzerinde puan aldığı tespit edilirken; geri kalan hastalarda hafif değişiklikler olduğu tespit edildi (Tablo 33).

Tablo 32: KF tanısı alan hastaların Shwachman klinik skorlama dağılımları

Klinik skorlama	Sayı	%
Çok iyi (86–100)	1	5
İyi (71–81)	12	60
Hafif derece hasta (56–70)	5	25
Orta derece hasta (41–55)	1	5
Ağır derece hasta (40 ve altı)	1	5

Tablo 33: KF tanısı alan hastaların Chrispin-Norman radyolojik skorlama dağılımı

Radyolojik puanlama	Sayı	%
0–5	10	50
6–10	6	30
11–15	3	15
16–38	1	5

Hastaların tanı sonrası izlemlerine bakıldığında hastaların ancak yarısı düzenli kontrole gelirken; 1 hastamız eksitus oldu, 1 hasta ise ileri merkeze sevk edildi (Tablo 35).

Tablo 34: KF tanısı alan hastaların prognozları

Takip durumu (20 hasta)	Sayı	%
Takipli	10	50
Takipsiz	8	40
Eksitus	1	5
İleri merkez	1	5

TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmada, Dicle Üniversitesi Pediatri Kliniğine Ocak 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasında kronik ishal, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği şikâyetleri ile başvuran kistik fibrozis şüphesi uyandıran ve daha önce tanı almamış hastalarda ter testi yapılarak, kistik fibrozis sıklığı araştırılmış, bu hastalar demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tanımlanmıştır.

Ter testi yapılan hastaların %71,8'i erkek, % 28,2'si kız iken; inceleme sonunda tanı konan hastaların ise %75'i erkek, %25'i kız idi (Tablo 15). 1999 yılında kliniğimizde yapılan çalışmada da Kistik Fibrozis tanısı alan hastaların %56,5'i erkek %43,5'i de kız olarak saptanmıştır.¹¹⁹ Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada;²²⁹ değerlendirmeye alınan 12 KF hastasının 7'si kız, 5'i erkek iken; Brezilya'da yapılan bir çalışmada da incelenen 104 KF hastasının %53,8'ini erkekler oluşturmuştur.²³⁰ Literatürde yapılan benzer birçok çalışmada cinsiyet farklılığının hastalığa yakalanma açısından bir risk faktörü olduğunu destekleyen veriler elde edilemezken; hem test uygulanan hem de tanı alan hastaların çoğunluğunu erkeklerin oluşturması, bölgemizde erkek çocuklara daha fazla dikkat edilmesi ile ilişkili olabileceği gibi; hastalarımızda mevcut olan mutasyon ile ilişkili de olabilir.

Kistik fibrozis hastalarında birçok faktörden dolayı gelişme geriliği oluşabilmektedir. Bunların başında artmış enerji ihtiyacı, malabsorpsiyon, yetersiz enerji alımı, karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus gelmektedir. Hastaların %85-90'ında mevcut olan pankreas yetmezliği yağ, protein ve diğer besin maddelerinin malabsorpsiyonuna neden olabilmektedir.¹⁸⁰ Başlangıçta pankreatik yetersizliği olmayanlarda da zamanla pankreas yetmezliği gelişebileceğinden, hastalar fekal elastaz testi ile takip edilmelidirler.¹⁸¹ Biz, hastanemizde laboratuvar olanaksızlığı nedeniyle fekal elastaz bakamadık. Malabsorpsiyonun diğer nedenleri arasında gastrik hipersekresyon, duodenumda bikarbonat sekresyonunun azalması ve pH'nın düşmesiyle safra tuzlarının fekal yol ile kaybı ve glisin/taurin ile konjuge safra tuzları oranının değişmesi, aynı zamanda intestinal mukozal iyon transportundaki ve intestinal motilitedeki değişiklikler, uzun zincirli yağ asitlerinin alımı ve transportundaki bozukluklar ve mekonyum ileusu nedeniyle geçirilmiş cerrahiye bağlı kısa bağırsak sendromu, darlık, yapışıklık ve malrotasyon sayılabilir.^{182,183} Yapılan

çalışmalarda KF'li hastalarda istirahat halindeki enerji tüketiminin normal kontrollere göre %4–33 oranında artmış, olduğu saptanmıştır. Bozulmuş akciğer fonksiyonları solunum kaslarının iş yükünde artmaya yol aarak istirahat halindeki enerji tüketimini artırır. Akciğer enfeksiyonları nedeniyle hastalarda iştahsızlık, kusma, besin alımında azalma görülebilir. Akut ve kronik enfeksiyonlara bağlı artmış olan bazı sitokinlerin de iştahı azaltıcı etkisi olabilir. Bulantı, karın ağrısı, öksürük, gastroösefageal reflü, depresyon, tat duyusunun azalması ve karaciğer hastalığına bağlı metabolik bozukluklar da iştahsızlığa yol aayan etkenlerden olabilir. Davranışsal beslenme güçlükleri de yetersiz besin alımına yol aar. ^{182,185} Hastaların yaklaşık %10'unda görülen karaciğer tutulumu malnütrisyon eğilimi arttırmakta ve özellikle yağda eriyen vitamin ve pıhtılaşma faktörleri gibi özel besin öğelerinin kaybına yol aatabilmektedir. Kistik fibrozise bağlı gelişen diabet hem beslenme durumu hem pulmoner fonksiyonlarda bozulma ile ilgilidir ve genel mortalite hızında da artmaya yol aar. Almanya'da 3.basamak bir çocuk hastanesinde seri halde gelen ve yatırılan, seğılmemiş 475 hasta kayıt altına alınmış. Tüm hastaların %24,1 'de malnütrisyon saptanmış iken; %17,7'inde hafif, %4,4'ünde orta ve %1,7'inde de ağır malnütrisyon saptanmış. Bu hastalara en sık sırasıyla % 40,0 mental retardasyon, %34,5 enfeksiyon hastalığı ve %33,3 KF tanı konmuşken; hastalar birçok tanı almışlar.²³¹ Çalışmamızda da malnütrisyon, gelişme geriliği ve kilo alamama şikayeti ile başvuran 145 hastadan 17 tanesine KF tanısı konu (%11,7) ve 2 hastamızda karaciğer tutulumu mevcuttu.

Değerlendirmeye alınan hastalar, vücut ağırlığı ve boyları aasından değerlendirildiğinde; hastaların çoğunluğuunda belirgin gelişme geriliği olduğu görüldü; fakat hastaların yaklaşık %24'ünde 50. persantil ve üzerinde bir gelişme olduğu görüldü (Tablo 16). Kistik fibrozis tanısı alan hastaların vücut ağırlıklarının %45 oranında; boylarının ise %35 oranında %3.persantil altında olduğu görüldü (Tablo 17). 104 KF olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada tanıda esnasında hastaların %69.9'unun kilosu, %56.6'sının da boyu 10. persantilin altında ölçülmüştür.²³² Çalışmamızın sonuçları da bu literatür bilgisi ile uyumludur. Ter testi yapılan hastaların, hem vücut ağırlıkları hem de boyları aasından yaklaşık %77'sinin 50. persantil altında olması hasta seğıminde ne kadar seğıici davranıldığını desteklemektedir.

Hastaların başvuru anlarındaki yaş dağılımına bakıldığında; hem incelenen hastaların (%36,5), hem de Kistik Fibrozis tanısı alan hastaların (%50) çoğunluğunu 0–12 ay aralığındaki çocuklar oluşturmakta idi (Tablo 18). Değerlendirmeye alınan hastaların %56,5’inde yaşamın ilk 3 ayda şikâyetler başlamışken; KF tanısı alan vakalarda ise şikâyetler %70 oranında yine yaşamın ilk 3 ayında başlamıştı (Tablo 25). Literatüre bakıldığında; yapılan bir çalışmada tanı alan hastaların, ilk şikâyet başlama yaşı ortalama 3 ay, tanı alma yaşı ise 2 yıl 4 ay olarak bulunmuştur.²³⁰ Başka bir çalışmada tanı alan hastaların, ilk şikâyet başlama yaşı ortalama 2,3 ay, tanı alma yaşı ise 14,3 ay olarak saptanmıştır.²²⁹ Shwachman ve arkadaşlarının çalışmasında 1963 yılında yeni tanı alan 85 kistik fibrozis vakanın %39’nun ilk beş ay, %11’nin 6–11 ay, %11’nin 12–23 ay, %13’nün 2–3 yaş, %18’nin 4–7 yaş, %3’nün 8–12 yaş, %2’sinin 13–16 yaş, %2’nin 17–20 yaş ve %21’nin 20 yaş üzerinde tanı aldığını göstermiştir.²²³ Hem daha önce yapılan hem de bizim çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında; hastaların çoğunluğunun yaşamın ilk 6 ayında semptomatik olması ve iki yaşına kadar tanı alması, erken tanı ve tedavinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Değerlendirmeye aldığımız hastaların %48’e yakını en az yirmi kez bir sağlık kuruluşuna başvurmuş ve hastaların %86,8’i en az bir kez hastaneye yatırılıp tedavi almıştır (Tablo 22–23). KF tanısı alan hastalarımızın %50’i en az yirmi defa bir sağlık kuruluşuna başvurmuş ve %90’ı en az bir kez yatırılmıştı (Tablo 22–23).

Çalışmaya alınan hastaların ebeveyn akrabalık durumuna bakıldığında %50 civarında akrabalık olmadığı; fakat akrabalık olanların ise %66’sının 1.derece akraba olduğu görüldü (Tablo 19). Benzer şekilde Kistik Fibrozis tanısı alan hastaların %50’sinde ebeveynler arasında akrabalık olmadığı; ancak akrabalık olanların ise %45’inin 1.derece akraba olduğu görüldü (Tablo 19). Suudi arabistanda yapılan, 12 KF vakasının tartışıldığı çalışmada hastaların ebeveynlerinin %83’ü 1.derece akraba olduğu görülmüş.²²⁹ Bölgemizde akraba evliliklerinin daha fazla olduğu göz önüne alındığında; OR geçiş gösteren diğer hastalıklar gibi KF’inde bölgemizde çok daha yüksek sıklıkta görülmesi öngörülmektedir. Bundan dolayı tarama yöntemlerinin geliştirilip yaygınlaştırılması bölge sağlığı açısından çok önem arz etmektedir.

Lloyd-still ve arkadaşlarının çalışmasında 17 vakanın 1 tanesinin kardeşinde de KF saptanmıştır.²²⁰ Bizim çalışmamızda tanı alan 25 hastanın 12 tanesinde kardeş

ölüm öyküsü alınırken; bir hastamızda 6 kardeş ölümü öyküsü alındı (Tablo 20). Hastalarımızın 2 tanesinde kardeşlerinde benzer şikâyetler mevcut olduğu için ter testi yapıldı, fakat normal bulundu. Hastalığın genetik geçiş şekli göz önüne alındığında; KF tanısı alan hastaların KF düşündürülen yakınması olan kardeşlerinin de KF açısından değerlendirilmesi son derece önemlidir.

KF'li hastalarda hepatobilier hastalık prevalansı %2 ila 68 arasında değişmektedir. Karaciğerde asemptomatik hipertransaminazemi, yenidoğan kolestazisi, hepatik steatoz, fokal ya da multilobuler bilier siroz saptanabilir. Safra kesesinde ise safra kesesi ve safra yolları taşı, ana safra kanalı stenozu, mikrosafra kesesi, atretik sistik kanallar, sklerozan kolanjit ve kolanjiyokarsinom gelişebilmektedir.^{28,29} Yapılan bir çalışmada, 693 KF hastanın 15 tanesinde klinik olarak hepatik hastalık meydana gelmiş. 13 hastada tüm semptomların portal hipertansiyona sekonder olduğu saptanmış. 10 hastada hipersplenizm, 6 hastada varis kanaması gelişmişken 3 hasta her iki tablo birden olduğu görülmüştür.²³² Çalışmamızda KF tanısı alan hastalardan sadece iki tanesinde hepatobiliyer sistem tutulumu görülürken; bu hastalarda da sadece asemptomatik hipertransaminazemi olduğu görüldü (Tablo 26).

Pseudobartter sendromu; terde artmış elektrolit kaybına bağlı hipokloremi, hiponatremi ve hipoalbuminemiye eşlik eden renin ve aldosteronda artış ile karakterize metabolik alkaloz tablosudur. Bazı hastalara intravenöz sıvı tedavisi gerekebilirken; bu hastalara hayatın ilk dönemlerinde ek sodyum ve potasyum verilmelidir. Bir yaşından sonraki dönemde bu tablo genellikle kendiliğinden düzelir.^{59,60} 12 KF hastasının değerlendirildiği bir çalışmada 8 hastada psödobartter sendromu saptanmış.²²⁹ Çalışmaya alınan 15 hastada psödobartter sendromu mevcutken; bu hastaların sadece 2 tanesine KF tanısı konuldu (Tablo 26).

Hastalığın erken evrelerinde normal akciğer grafi bulguları saptanabilirken; ilk bulgu havalanma artışıdır. KF'da lezyonlar özellikle sağ üst loblarda görülmektedir, bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Mukus tıkaçlarına bağlı tıkanan akciğer alanlarında atelektazi görülebilir. Özellikle sağ üst lob atelektazisi yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde sık rastlanılan bir bulgudur. Yaş ilerledikçe hastalığın tipik radyolojik bulguları da görülmeye başlanır. Kalınlaşmış paralel bronşiyal duvarlar, lineer çizgiler şeklinde görülürken yüzük şeklindeki görünüm ise kalınlaşmış bronş

duvarlarının dik kesitleridir. Nodüler dansiteler ise mukus plaklarını gösterir. Akciğer grafisinde bu bulguların saptanması bronşektaziye düşündürse de kesin tanı koydurmaz, HRCT ile desteklenmelidir.^{224,225} KF hastalarında görülebilen diğer grafi bulguları; peribronşiyal kalınlaşma, plevral effüzyon ve kalb gölgesinde küçülmedir. 38 KF hastası ile yapılan çalışmada, hastaların %78,9'da air-trapping, %63,2'de lineer çizgilenmeler görülmüştür.²²⁶ Çalışmamızda, KF tanısı alan hastaların akciğer grafisi bulgularına bakıldığında; %60 pnömonik infiltrasyon, %20 havalanma artışı ve %10 bronşektazi şüphesi olduğu görüldü (Tablo 29).

HRCT, diffüz akciğer hastalığı bulgularının desteklenmesine ve bronşların ayrıntılı morfolojik incelenmesine olanak verir. Özellikle bronşektazi, bronşiyolitisi obliterans, diffüz interstisyel ve alveolar hastalıklarda tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Görüntü alınırken küçük lezyonlar bazen teknikten dolayı atlanabileceğinden; standart tomografi kesitleri de alınmalıdır. HRCT nin küçük havayolu hastalığı bulguları havalanma artışı alanları, mozaik perfüzyon ve sentrilobüler nodüllerdir. Bu nodüller terminal solunum yollarında içi sekresyonla dolu, bronkopnömoni sırasında görülen nodüllerdir. Bronşektazi değerlendirmesinde HRCT diğer yöntemlere göre daha spesifik ve sensitiftir. Silendirik bronşektazi KF hastalarında en sık görülen bronşektazi türü iken; variköz ve sakküler bronşektazi ileri yaşlarda görülmektedir.^{227,228} Yapılan çalışmada %71 havalanma artışı, %68 peribronşiyal kalınlaşma, %55 bronşektazi, %34 buzlu cam görünümü olduğu görülmüştür.²²⁷ Çalışmamızda KF tanısı alan 4 hastanın toraks CT bulgularına bakıldığında; 3 hastada pnömonik infiltrasyon, 2 hastada bronşektazi, 1 hastada ateletazi, 1 hastada havalanma artışı varken; bir hastanın tomografisinin normal olduğu görüldü (Tablo 30).

Avrupa tanısal çalışma grubu kistik fibrozis tanısında terminolojik önerilerde bulunurken, KF hastalarını klasik (tipik) ve non-klasik (atipik) olarak iki sınıfa ayırmıştır. Atipik KF tanısı için, KF için bir fenotipik özellik, en az bir sistem tutulumu ve normal ya da borderline ter testi ölçümünü gerekli görmüş, bu hastalarda kesin tanı konulması için KFTR mutasyon çalışmaları veya nazal potansiyel fark ölçümü gibi diğer tanısal yöntemlerin kullanılmasını önermiştir.⁴³ Terde kondüktivite ölçümü, KF tanısı için basit, hızlı ve ekonomik bir yöntem sunar; ter örneğinin elektriksel iletkenliğini ölçer, aynı ısıdaki, aynı ter örneği ile aynı iletkenliğe sahip Cl

solüsyonunun molar konsantrasyonunu temsil eder.^{43,37} Terde kondüktivite ölçümü ile ilgili en geniş serili çalışma Lezana ve ark.³⁹ tarafından 3834 kişide yapılmış, KF tanısı koydurmada en iyi kondüktivite cut-off değerinin 90 mmol/L ve üstü olduğu, KF tanısını dışlamada da en iyi kondüktivite cut-off değerinin 75 mmol/L altında olduğu saptanmıştır. Kondüktivite yöntemiyle ter testi yapılmasının değerlendirildiği bir çalışmada en düşük pozitif değer 59 mmol/lt üzeri alındığında 39 hastada ise yanlış pozitiflik olduğu görülmüş. En düşük tanısal değer 80 mmol/lt çıkıldığında ise 900 hastada sadece 3 hastada yanlış pozitiflik saptanmış. Çalışmanın sonunda 60–80 mmol/lt kondüktivite yöntemi için borderline test sonucu kabul edilmiş, bu hastalarda diğer tanısal yöntemlerden faydalanılması önerilmiştir.²³³ Yapılan başka bir çalışmada da 50–70 mmol/lt borderline test sonucu olarak kabul edilmiş ve bu hastalarda tanıya yardımcı olarak terde sodyum ve klorid ölçümünün faydalı olacağı belirtilmiştir.²³⁴ KF tanısında tek bir ter testi yüksekliği tanı koymada yeterli değildir, bütün yüksek ve sınırda ter testi sonuçları en az iki kez farklı zamanda tekrar edilmelidir.³⁷ Çalışmamızda terde kondüktivite ölçümü yöntemiyle ter testi yapılmıştır. Değerlendirmede; 60–79 mmol/lt borderline ölçüm, 80 mmol/lt üzeri pozitif ve 59 mmol/lt altı negatif ölçüm olarak alınmıştır. Tüm pozitif ve şüpheli hastalara en az 2 kez ter testi yapılmıştır. Çalışmada; 356 hastaya 430 ter testi yapılmış olup 5 hastaya tipik KF tanısı konmuş, 15 hasta ise atipik KF olarak takibe alınmıştır. Taranan hastaların 311 tanesinde 59 mmol/lt altında, 33 hastada ise 60 mmol/lt ve üzerinde ölçüm yapılmıştır (Tablo 27). 290 hastaya 1 kez, 58 hastaya 2 kez, 8 hastaya da 3 kez ter testi yapılmıştır (Tablo 28).

KF multisistemik bir hastalık olmakla birlikte mortalite ve morbiditeye en çok akciğer hastalığı sebep olmaktadır, KF'de akciğer hastalığının patogenezinin multifaktöriyel olduğu söylenebilir. Berkin ve arkadaşlarının erişkin ve adolesan dönemdeki KF hastaları üzerinde yaptığı çalışmada öksürük %100, balgam %90, sinüzit ve rinit %84, parmaklarda çomaklaşma %74, kreptan raller %42, göğüs deformitesi %26, tekrarlayan wheezing %58, eklem ağrısı %68, abdominal distansiyon %26, hepatomegali %21, geç puberta %10 saptamıştır.²²¹ Suudi arabistan'da yapılan çalışmada 12 KF hastasının tümünde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, gelişme geriliği ve kronik ishal mevcutmuş.²²⁹ 48 kronik ishali çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada da 1 hastaya KF tanısı konmuş.²³⁵ 106 KF hastasının değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da en sık semptom olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonu,

kronik ishal ve gelişme geriliği saptanmıştır.²³⁶ Brezilya’da 104 KF hastasının değerlendirildiği çalışmada ise hastaların %89.4’ünde solunum sistem yakınması, %59.6’sında sindirim sistem yakınması, %5.8’inde mekonyum ileusu saptanmıştır.²³⁰ Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetlerine bakıldığı zaman; ateş %93.3, öksürük %85.4, nefes darlığı %73.1, hırıltı %70.7, gelişme geriliği %40.7 ve kronik ishal %27.8 olarak saptandı (Tablo 31). Tanı alan hastalara bakıldığı zaman ateş %90, gelişme geriliği %85, tekrarlayan pnömoni %70 ve kronik ishal %50 en sık başvuru şikâyetleriydi (Tablo 31). Çalışmamızda hem çalışmaya alınan hem de tanı alan hastalarda birçok sistemle ilgili şikâyet mevcut iken; en sık ateş ve solunum sistemi yakınmaları olduğu görüldü. Çalışma bulgularımız literatürle uyumludur.

Kistik fibrozisli hastalarda beslenme desteğinin temel amaçları, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, dışardan alınması mecburi olan vitamin, mineral ve temel yapı taşlarının uygun şekilde alınımı sağlamak, pubertal gecikmeyi önlemek ve bazı komplikasyonlar geliştiğinde beslenmeyi buna göre ayarlamaktır. Pankreatik enzim replasman tedavisindeki amaç karın ağrısı, abdominal distansiyon gibi malabsorpsiyon bulgularını ortadan kaldırmak, normal/yüksek yağlı diyet alabilmek, malnütrisyonu önlemek/düzeltilmek ve normal büyümeyi sağlamaktır. Steatoreye bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) emiliminde bozukluk görülür. Bu amaçlarla KF tanısı alan bütün hastalara yaşına ve klinik özelliklerine göre uygun diyet, pankreas enzim replasmanı ve vitamin takviyesi verilmiş iken; 16 hastaya da ilave olarak bir miktar tuz alımı önerilmiştir.

Kronik kolonizasyonu olan hastalarda aralıklı uygulanan inhale antibiyotik tedavileri ile kolonizasyon ortadan kaldırılmasa bile, bakteri sayısı azaltılarak inflamasyonda bir azalma sağlanması ve böylece solunum fonksiyon testlerindeki giderek artan bozulmayı önlemek hedeflenmektedir. İn hale antibiyotik uygulamasının avantajı, toksik etkilerinden korunarak solunum yollarında yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanabilmesidir. Tobramisin’in koruyucu içermeyen inhale formları ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda bakteri dansitesinde azalma dışında, solunum fonksiyonlarında da anlamlı düzeltilmeler sağlandığı gözlenmiştir.¹⁰³ KF tanısı alan bütün hastalarımıza profilaktik antibiyotik verilmişken; hiçbir hastaya inhale antibiyotik verilmemiştir.

Yapılan başka bir çalışmada KF hastalarının kan nötrofillerinde önemli bir antioksidan olan glutatyonun normalden az olduğu gösterilmiş ve bu nedenle, ağızdan yüksek dozlarda (0,6 – 1,0 gr günde 3 kez 4 hafta boyunca) glutatyonun öncü maddesi olan N-asetilsistein verilmiş ve balgamda elastaz aktivitesinin ve nötrofil sayılarının belirgin olarak azaldığı görülmüş ve tedavinin yan etkilerine rastlanmamıştır; ancak solunum fonksiyonları üzerine faydası gösterilmemiştir.¹²⁴ Çalışmamızda KF tanısı alan hastalardan 18 tanesine N-asetilsistein verilmiş ve klinik olarak faydalı bulunmuştur.

1990'li yıllarda rekombinan DNA teknolojisinin gelişmesiyle birlikte rekombinan insan DNAz (rhDNAz; dornaz alfa) üretilmiş ve yapılan çeşitli çalışmalarda etkili ve iyi tolere edilebilen bir ajan olduğu ve günler içinde solunum fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı kanıtlanmıştır.^{117,118} KF'te inhale steroidlerin etkili olduğuna dair yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışma sonunda tanı alan hastalardan sadece 2 tanesine inhale steroid başlanmış iken; hiçbir hastaya DNAz verilmemiştir.

Bronkodilatörler, solunum yollarının dilatasyonunu sağladığı gibi; mukosiliyer klirensi artırdığı için mukus atılımını artırır.⁸⁷ Aynı zamanda, bu ajanların etkilerinin antibiyotik ya da mukolitiklerin periferde depolanmasının artırılması ve direkt olarak KFTR ekspresyonunun artırılması ile olduğu düşünülmektedir.¹¹⁰ İki hastamıza inhale salbutamol başlanmış ve belirgin klinik düzelme sağlanmıştır.

Shwachman ve arkadaşlarının 105 CF'li hasta üzerinde yaptığı ve kendi adını verdiği skorlama sistemini ilk kez kullandıkları çalışmada vakaların %5,7'sinin çok iyi, %26,6'sının hafif, %28,5'inin orta, %1,9'nun ise ağır hastalık sınıfında olduğu ve %9,5'i oluşturan ölen 10 hastanın dördünün hafif, üçünün ise ağır hasta grubunda olduğunu belirtmiştir.⁵ Brezilya'da 1990–2000 yılları arasında KF tanısıyla takip edilen 104 hastanın %15,7'sinde shwachman skoru orta/ağır derecede saptanmıştır.²³⁰ Çalışmamızda tanı alan 20 hastanın %60'i iyi, %25'i hafif, %5'i orta derece, %5'i ağır ve %5'i ise çok iyi hasta grubundaydı (Tablo 32). Çalışma sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Hastaların belirgin yakınması olmasa bile düzenli olarak 6–12 ay aralıklarla çekilen ön-arka ve yan akciğer grafileri ile çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En sık Chripin-Norman skorlaması kullanılır. Coates ve arkadaşlarının 18 CF'li

hasta üzerinde yaptıkları çalışma, hastaların akciğer grafi skorları ile klinik skorlama, solunum fonksiyon testlerinin ağırlığı ve egzersiz toleransı arasında anlamlı ve güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.²²² Tanı alan hastalar bu skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde sadece 4 hastanın 11 ve üzerinde puan aldığı tespit edilirken; geri kalan hastalarda hafif değişiklikler olduğu tespit edildi (Tablo 33).

Hastaların tanı sonrası izlemelerine bakıldığında hastaların ancak yarısı düzenli kontrole gelirken; bir hastamız exitus oldu ve bir hasta da ileri merkeze sevk edildi (Tablo 34). Brezilya’da 1990–2000 yılları arasında KF tanısıyla takip edilen 104 hastadan bu süre içinde 18 tanesi kaybedilmiş, ortalama ölüm yaşı 7 yıl 8 ay, ortalama yaşam süresi tanıdan sonra 18 yaş 4 ay olarak saptanmıştır.²³⁰ Her hastaya telefonla ulaşılmaya çalışılmasına rağmen bütün hastalara ulaşamamıştır. Birçok hasta Diyarbakır’a uzak yerleşim birimlerinde yaşadığından, bir kısım hasta maddi yetersizlikten ve bir kısım hastamızda kontrolün önemini yeterince anlayamadığından dolayı kontrole gelememiştir.

KF’te son dönem akciğer hastalığında yapılması gereken, akciğer transplantasyonudur. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve idiyopatik pulmoner fibrozisli hasta grubundan sonra üçüncü olarak en sık pediatrik akciğer transplantasyonu yapılan grup KF olmuştur.¹²⁷ Günümüzde kadavradan bilateral akciğer ya da kalp-akciğer transplantasyonu yanı sıra, canlı donörden tek ya da bilateral lob transplantasyonu da yapılmaktadır. Yapılan bir çalışma, 32 bilateral akciğer transplantasyonu yapılan hastanın 16 tanesinin KF nedeniyle yapıldığını göstermiştir.²³⁷ Çalışmaya aldığımız hiçbir hastada transplantasyon yapılmasını gerektirecek ciddiyette ağır pulmoner tutulum mevcut değildi.

SONUÇLAR

Dicle Üniversitesi Pediatri Kliniğine Ocak 2006 ve Ocak 2008 tarihleri arasında kronik ishal, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve gelişme geriliği şikâyetleri ile başvuran 356 hastaya ter testi yapılarak, kistik fibrozis sıklığı araştırılmış, bu hastalar demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirilmiştir.

- Tanı alan 20 hastadan 1 tanesi kaybedilmiş, 10 hasta düzenli takip altında iken; 9 hasta kontrole gelmemiştir.

- İncelemeye alınan çocukların %71.77'si; tanı alan hastaların ise %75'i erkektir

- Taramaya alınan çocukların %28,0'inin, tanı alan hastaların %45,0'nın vücut ağırlığı %3 persantilin altındadır.

- Değerlendirilen çocukların %23,9'inin, tanı alan hastaların ise %35'inin boyları %3 persantilin altındadır.

- Değerlendirilen çocukların %36,5'nin, tanı alan hastaların ise %50'sinin 0–1 yaş aralığında olduğu görüldü.

- Değerlendirilen çocukların yarısının ebeveynleri akraba değil iken; akraba olanların çoğunluğu ise 1.derece akraba idi. Tanı alan hastaların %50'sinin ebeveynleri akraba değil iken; akrabalık olanların neredeyse tümü 1. derece akraba idi.

- Değerlendirilen çocukların %47,5'i, tanı alan hastaların ise %50'si bir sağlık kuruluşuna en az yirmi kez başvurmuştu.

- Değerlendirilen çocukların %86,8'i, tanı alan hastaların ise %90'ı en az bir kez bir sağlık kuruluşunda yatırılmıştı.

- Araştırılan çocukların %56,5'inde, tanı alan hastaların ise %70'inde şikâyetler yaşamın ilk 3 ayında başlamıştır.

- Araştırılan çocukların yirmi bir tanesinde transaminaz yüksekliği, on beş tanesinde psödobarter sendromu ve dört tanesinde açıklanamayan hiponatremi mevcut iken; tanı alan hastaların iki tanesinde transaminaz yüksekliği, iki tanesinde psödobarter sendromu ve iki tanesinde de açıklanamayan hiponatremi mevcuttu.

- Tarama yapılan çocukların hastaların 311 tanesinin ter testi ölçümü 60 mmol/lit altında iken; 33 hastanın ter testi ölçümü 60 mmol/lit üzerinde saptanmıştır.

Tanı alan hastaların on beş tanesinde ölçüm 60–80 mmol/lit arasında iken; beş hastada ise 80 mmol/lit üzerinde ölçüm değeri saptanmıştır.

- Değerlendirilmeye alınan çocukların %62.13'ünde akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiş iken; 126 hastada pnömonik infiltrasyon, 9 hastada havalanma artışı, 6 hastada bronşektazi şüphesi, 4 hastada atelektazi şüphesi ve bir hastada da amfizem şüphesi uyandıran patolojik bulgulara rastlandı. Tanı alan hastaların %60'ında pnömonik infiltrasyon, %20'inde de havalanma artışı mevcuttu.

- Çalışmaya alınan çocuklardan başvuru anında elinde toraks CT bulunan 65 hastada %38.46 pnömoni, %35.38 bronşektazi ve %30.76 atelektazi en sık saptanan bulgular iken; 3 hastanın paranasal CT'de pansinüzit olduğu görüldü. Tanı alan hastalardan dört tanesinin toraks CT bulgularına bakıldığında üç hastada pnömoni, iki hastada bronşektazi, bir hastada buzlu cam görünümü ve bir hastada atelektazi saptanırken; bir hastada ise sonuç normaldi.

- Araştırılan çocukların çoğunlukla sıklık sırasına göre ateş (%93.25), öksürük (%85.39), nefes darlığı (%73), hırıltı (%70), gelişme geriliği (%40.73), kronik ishal (%27,8) ve tekrarlayan pnömoni (%25.25) şikâyetleri ile başvurduğu görüldü.

- Tanı alan hastalar ise çoğunlukla ateş (%90), gelişme geriliği (%85), tekrarlayan pnömoni (%70), öksürük (%60), nefes darlığı (%55), hırıltı (%60) ve kronik ishal (%50) gibi şikâyetlerle başvurmuştu.

- Tanı alan hastaların tümüne profilaktik antibiyotik, pankreas enzim replasmanı, vitamin desteği ve diyet tedavileri uygulanırken; 18 hastaya N-asetilsistein, 16 hastaya ilave tuz alımı, 18 hastaya postüral drenaj eğitimi, 2 hastaya inhale steroid, 2 hastaya da inhale salbutamol verildi.

- Tanı alan 20 hastanın Shwachman klinik skorlamasına göre; %60'si iyi, %25'i hafif, %5'i orta derece, %5'i ağır ve %5'ü ise çok iyi hasta grubundaydı.

- Tanı alan hastalar akciğer grafi bulgularına dayalı Chripsin-Norman skorlamasına göre değerlendirildiğinde sadece 4 hastanın 11 ve üzerinde puan aldığı tespit edilirken; geri kalan hastalarda hafif değişiklikler olduğu tespit edildi.

- Hastalığın genetik geçiş şekli göz önüne alındığında; CF tanısı alan hastaların CF düşündüren yakınması olan kardeşlerinin de CF açısından değerlendirilmesi son derece önemlidir.

- Bölgemizde akraba evliliklerinin daha fazla olduğu göz önüne alındığında CF'in bölgemizde çok daha yüksek sıklıkta görülmesi öngörülmektedir. Bundan dolayı tarama yöntemlerinin geliştirilip yaygınlaştırılması bölge sağlığı açısından çok önem arz etmektedir.

- Tüm pozitif ve şüpheli hastalara en az 2 kez ter testi yapılmalıdır.

- Yeni tedavi yöntemleri klinikte rutin uygulama alanına geçinceye kadar hastaların erken tanısı ve etkinliği kanıtlanmış (antimikrobiyal tedaviler, mukosilyer klirensin sağlanması, nutrisyonel diğer destek) diğer tedavilerin kullanması yaşam süresi ve kalitesini arttırmaktadır.

ÖZET

Kistik Fibrozis (KF) beyaz ırkta daha sık görülen öldürücü genetik bir hastalıktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pankreasın ekzokrin yetersizliği ve yüksek ter elektrolit düzeylerinden oluşan klasik üç klinik bulgu hastaların %90'ında bulunmaktadır.

Bu çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Pediatri Kliniğine Ocak 2006 ile Ocak 2008 tarihleri arasındaki iki yıllık süre içinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, kronik ishal ve gelişme geriliği şikayetleri ile başvuran ve spesifik tanı alamayan hastalarda kistik fibrozis sıklığını araştırarak bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlanması amaçlandı.

Prospektif olan bu çalışmada, KF için bir veya daha fazla karakteristik fenotopik özellik gösteren çocuklarda terde kondüktivite ölçümü yapılarak KF tanısı konulması amaçlanmıştır. Değerlendirmede; 59 mmol/lit altı negatif ölçüm, 60–79 mmol/lit borderline ölçüm ve 80 mmol/lit üzeri pozitif olarak kabul edilmiştir. Tüm pozitif ve şüpheli hastalara en az 2 kez ter testi yapılmıştır.

Çalışmada; 356 hastaya 430 ter testi yapılmış olup 5 hastaya tipik KF tanısı konmuş; klinik bulguları KF ile uyumlu ancak ter testi sonuçları borderline ölçülen 15 hasta ise atipik KF olarak takibe alınmıştır. Taranan hastaların 311 tanesinde 59 mmol/lit altında, 33 hastada ise 60 mmol/lit ve üzerinde ölçüm yapılmıştır. 290 hastaya 1 kez, 58 hastaya 2 kez, 8 hastaya da 3 kez ter testi yapılmıştır.

Bölgemizde akraba evliliklerinin daha fazla olduğu göz önüne alındığında CF'in bölgemizde yüksek sıklıkta görülmesi öngörülmektedir. Bundan dolayı tarama yöntemlerinin geliştirilip yaygınlaştırılması bölge sağlığı açısından çok önem arz etmektedir.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is most common genetic and deadly disease in white race. Three classic clinic findings of disease include chronic obstructive lung disease, failure of exocrine pancreas and elevated sweat electrolyte levels are present 90% of all patients.

In this study, we aimed to define demographic, clinic and laboratory features of patients who suffer from recurrent lung infection, chronic diarrhea and failure to thrive also can not be specifically diagnosed, searching cystic fibrosis prevalence between January 2006 and January 2008, totally in two years period at Department of Pediatrics in Dicle University.

In this prospective study, it's aimed that to diagnose CF in children who have one or more characteristic phenotypic features of CF by measuring conductivity in sweat. At assessment; below of 59 mmol/Lt as negative measurement, between 60 and 79 mmol/Lt as borderline measurement, above of 80 mmol/Lt as positive measurement are accepted. At least two times sweat is performed all positive and suspected patients.

In this study 430 sweat tests are performed to 356 patients, 5 patients are diagnosed typically CF and 15 patients who clinical findings were suitable for CF but sweat test result was borderline are followed as atypical CF. The measurement resulted in 311 of scanned patients below of 59 mmol/Lt and in 33 patients above of 60 mmol/Lt. Sweat test was performed one time to 290 patients, two times to 58 patients and three times to 8 patients.

It's estimated that CF is high prevalence in our region because of there is often consanguineous marriage. Because of this reason developing and disseminating scanning methods of the disease very important for local public health.

KAYNAKLAR

1. Welsh MJ, Tsui L, Boat TF, et al. Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw Hill, 1995:3799–3876.
2. Lannuzzi MC, Cystic fibrosis: Genetics. In: Davis PB, ed. Cystic fibrosis. New York: Marcel Dekker, 1993;1–27.
3. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1997; 13; 336:487-91.
4. Wallis C. Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 1997; 76:85-88.
5. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr 1998; 132:589-95.
6. Davis PB, Drumm M, Konstant MW. Cystic fibrosis: State of the art. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1229–56.
7. Kerem E. Mutation specific therapy in CF. Ped Res Rev 2006;7 Suppl: 166–9.
8. Cinel G. Kistik fibrozis tanısında pilokarpin iyontoforez yöntemi ile terde klor konsantrasyonu ölçümü ve nasal potansiyel farkı ölçümlerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2006.
9. Ferrara G, Losi M, Franco F. Macrolides in the treatment of asthma and CF. Res Med 2005;99,1–10.
10. Moss RB, Romdan D, Spencer T. Repeated Adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated CFTR gene transfer to the lungs of patients with CF. A multicenter, double blind placebo controlled trial. Chest 2004;125:509–21.
11. Landsteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes meconium pankreatitis. Zentralblatt für allgemeine pathologie und pathologische anatomie. 1905;16.903. In Goodchild CM, Dodge JA. Cystic fibrosis, Manual of diagnosis and Management (2nd ed), London: Bailliere Tindall, 1985
12. Garrot AE, Hurtley WH. Congenital family steathorea. QJ Med 1912;6.242-45.

13. Darling RC, Di Sant'Agnes PA, Perera GA, et al. Electrolyte abnormalities of the sweat in fibrocystic disease of the pancreas. *Am J Med Sci* 1953;225:67-70.
14. Quinton PM. Human genetics. What is good about cystic fibrosis? *Curr Biol* 1994; 1; 4:742-3.
15. Gürson CT, Send H, Gurkan M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis with chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Pediatr Acta* 1973;28:165-74.
16. Göçmen A. Kistik fibrosis kitabı. Ankara, 1998;29.42-45.
17. Kulczycki LL, Schaaf V. Cystic fibrosis in blacks in Washington, DC: Incidence and characteristics. *Am J Dis Child* 1974; 127:64-7.
18. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros*. 2002;1:13-29.
19. Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, et al. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:500-4.
20. Devlin J, Beckett NS, David TJ. Elevated sweat potassium, hyperaldosteronism and pseudo-Bartter's syndrome: a spectrum of disorders associated with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82 Suppl 16:38-43.
21. Starner TD, McCray PB Jr; American College of Physicians; American Physiological Society. Pathogenesis of early lung disease in cystic fibrosis: a window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med* 2005;143:816-22.
22. Nakamura H, Yoshimura K, McElvaney NG, et al. Neutrophil elastase in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis induces interleukin-8 gene expression in a human bronchial epithelial cell line. *J Clin Invest* 1992;89:1478-84.
23. Carnoy C, Scharfman A, Van Brussel E, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane adhesins for human respiratory mucus glycoproteins. *Infect Immun* 1994;62:1896-900.
24. Kanthakumar K, Taylor GW, Cundell DR, et al. The effect of bacterial toxins on levels of intracellular adenosine nucleotides and human ciliary beat frequency. *Pulm Pharmacol* 1996;9:223-30.

25. Seybold ZV, Abraham WM, Gazeroglu H, et al. Impairment of airway mucociliary transport by *Pseudomonas aeruginosa* products. Role of oxygen radicals. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1173–6.
26. Borowitz D. Update on the evaluation of pancreatic exocrine status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:524–7.
27. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr* 2002;140:156–64.
28. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1 151–8.
29. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:340–9.
30. Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. *Br Med Bull* 1992;48:847–59.
31. Henderson RC, Madsen CD. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:80–4.
32. Conway SP. Impact of lung inflammation on bone metabolism in adolescents with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:324–31.
33. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995;346:587–8.
34. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681–9.
35. Hull J. Basic Science of cystic fibrosis. *Curr Ped* 2003;13:253–8.
36. Robinson P. Cystic Fibrosis. *Thorax* 2001;56:237–41.
37. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat TF, Wilmolt RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7 th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p.866–72.
38. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of CF in the UK. *Arch Dis Child* 2003;88:1 126–7.
39. Lezana JL, Vargas MH, Karam BJ, et al. Sweat conductivity and chloride titration for CF diagnosis in 3834 subjects. *J Cyst Fibros* 2003;2:1–7.
40. Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, et al. Sweat test in newborn period. *Arch Dis Child* 1973; 48:316–8
41. Hodson ME, Beldon I, Power R, et al. Sweat tests to diagnose cystic fibrosis in adults. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 30; 286:1381-3.

42. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998;132:589–95.
43. Boeck KD, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006;61: 627–35.
44. Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered* 1995;45:175–7.
45. Knowles MR, Durie PR. What is cystic fibrosis. *N Eng J Med* 2002;347:439–42.
46. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85:62–6.
47. Ratjen F, Doring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003;361:681–9.
48. Özçelik U. Kistik fibrozis hastalığında etiyopatogenez, klinik ve tanı. *Klinik Çocuk Forumu* 2003;3:13–9.
49. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for CF. Ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003;143:707–12.
50. Rock MJ, Farrell PM. Neonatal screening for cystic fibrosis. In: Chemick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006. p.861–5.
51. Dinwiddie R. Cystic fibrosis. In: Dinwiddie (ed). *The diagnosis and management of paediatric respiratory disease*. New york: Churchill Livingstone 1990; pp 177–222.
52. Goodchild CM, Dodge JA. Cystic fibrosis, manual of diagnosis and management (2nd ed), London: Bailliere Tindal, 1985:pp1–193.
53. Noblett HR. Treatment of uncomplicated meconium ileus by Gastrografin enema: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1969; 4:190-7.
54. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, et al. Clinical monitoring of steatorrhea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990; 65:99-102.
55. Taylor WF, Qaqundah BY. Neonatal jaundice associated with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1972; 123:161-2.
56. Wagget J, Johnson DG, Borns P, et al. The nonoperative treatment of meconium ileus by gastrografin enema. *J Pediatr* 1970;77:407–11.
57. Cheng K, Smyth RL, Govan JR, et al. Spread of beta-lactam-resistant

- Pseudomonas aeruginosa* in a cystic fibrosis clinic. *Lancet* 1996; 7;348:639-42.
58. Geddes DM, Shiner R. Cystic fibrosis from lung damage to symptoms. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 363:52-6.
 59. Devlin J, Beckett NS, David TJ. Elevated sweat potassium, hyperaldosteronism and pseudo-Bartter's syndrome: a spectrum of disorders associated with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82 Suppl 16:38-43.
 60. Simopoulos AP, Lapey A, Boad TF, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr Res* 1971;5:626-8.
 61. Rubinstein S, Moss R, Lewiston N. Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1986; 78:473-9.
 62. Tanner MS. Current clinical management of hepatic problems in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1986; 79 Suppl 12:38-43.
 63. Koletzko S, Stringer DA, Cleghorn GJ, et al. Lavage treatment of distal intestinal obstruction syndrome in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 83:727-33.
 64. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112:373-7.
 65. Reisman J, Corey M, Canny G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. *Pediatrics* 1990; 86:374-7.
 66. David TJ. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1986; 79 Suppl 12:23-6.
 67. Stern RC, Boad TF, Wood RE, et al. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982; 136:1067-70.
 68. Wilcken B, Brown AR, Urwin R, et al. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. *J Pediatr* 1983;102:383-7.
 69. Holsclaw DS, Shwachmann H. Increased incidence of inguinal hernia, hydrocele, and undescended testicle in males with cystic fibrosis. *Pediatrics*

1971; 48:442-5.

70. Kaplan E, Shwachmann H, Perlmutter AD, et al. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968;11;279,65-9.
71. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918-51
72. Bals R, Weiner DE, Wilson JM. The innate immune system in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Invest* 1999;103:303-5.
73. Ganz T. Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract. *J Clin Invest* 2002;109:693-7.
74. Immundo L, Barasch J, Prince A, Al-Awquit Q. Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3019-023.
75. Bryan R, Kube D, Perez A, et al. Overproduction of the CFTR R domain leads to increased levels of asialoGMI and increased *Pseudomonas aeruginosa* binding by epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:269-77.
76. Plotkowski MC, Costa AO, Morandi V, et al. Role of heparan sulphate proteoglycans as potential receptors for non-piliated *Pseudomonas aeruginosa* adherence to non-polarised airway epithelial cells, *J Med Microbiol* 2001;50:183-90.
77. Pier GB. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97,8822-8.
78. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23:5-27.
79. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 194-222
80. U.S. CF Foundation, Patient Registry 1995, 1996, 1997, 1999, 2002 Annual Report. Bethesda, Maryland.
81. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:35-51.
82. Jones AM, Webb AK. Recent advances in cross infection in cystic fibrosis:

- Burkholderia cepacia complex, Pseudomonas aeruginosa, MRSA and Pandoraea spp. J R Soc Med 2003; 96 (supp43): 66–72.
83. McCaffery K, Olver M, Franklin S. Systematic review of antistaphylococcal antibiotic therapy in cystic fibrosis. Thorax 1999;54:380–3.
 84. Burns JL, Gibson R, McNamara S, et al. Longitudinal assessment of Pseudomonas aeruginosa in young children with cystic fibrosis. J Infect Dis 2001;183:444–52.
 85. West SE, Zeng L, Lee B, et al. Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. JAMA 2002;287:2958–67.
 86. Maselli JH, Sontag MK, Norris JM, et al. Risk factors for initial acquisition of Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. Pediatr Pulmonol 2003;35:257–62.
 87. Davis PB. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Kendig EL, editors. Kendig's disorder of the respiratory tract in children. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p.873–86.
 88. Campana S, Taccetti G, Ravenni N, et al. Molecular epidemiology of Pseudomonas aeruginosa, B.cepacia and MRSA in a cystic fibrosis center. J Cyst Fib 2004;4:159–63.
 89. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: cystic fibrosis foundation consensus conference. Clin Inf Dis 2003; 37(supp3):225–56.
 90. Olivier KN, Weber DJ, Lee J, et al. Nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 835–40.
 91. Wat D, Doull I. Respiratory virus infections in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2003; 4:172–7.
 92. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis, Kent, Cystic fibrosis Trust, 2002.
 93. LiPuma JJ, Kotsan MW, Smith A. Unique aspects of cystic fibrosis respiratory infections and their management, Dannemiller memorial education foundation and MedPro communications, Inc 2003.
 94. Loening-Baucke VA, Mischler E, Myers MG. A placebo controlled trial of

- cephalexin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979;95:630–7.
95. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. *Arch Dis Child* 1994;70:84–9.
 96. Smyth A. Prophylactic antibiotics in cystic fibrosis: a conviction without evidence? *Pediatr Pulmonol* 2005;40:471–6.
 97. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P.aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:13–6.
 98. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749–67.
 99. Canton R, Cobos N, de Garcia J, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:690–703.
 100. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cystic fibrosis* 2005;4:49–54.
 101. Wood DM, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. Cochrane Collaboration, 2006.
 102. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cysti Fibrosis* 2004;3: 67–91
 103. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. *N Engl J Med* 1999;340:23–30.
 104. Solis A, Brown D, Hughes J, et al. Methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* in children with cystic fibrosis: an eradication protocol. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:189–95.
 105. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, et al. Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. *J Hosp Infect* 2004;56:208–14.

106. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides-an under- appreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:10–21.
107. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Pediatr Respir Rew* 2005;6:227–35.
108. Hansen CR, Presler T, Koch C, Hoiby N. Long-term azitromycin treatment of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection; an observational cohort study. *J Cystic fibrosis* 2005; 4:35–40.
109. Clement A, Tamalet A, Leroux E, et al. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902.
110. Colombo LJ. Long-acting bronchodilators in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:504–8.
111. Balfour-Lynn IM, Elborn JS. "CF asthma": What is it and what do we do about it? *Thorax* 2002;57:742–8.
112. Johnson C, Butler S, Konstan M, et al. Factors influencing outcomes in cystic fibrosis. *Chest* 2003; 123:20–7.
113. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:77–85.
114. Hordvik NL, Sammul PH, Judy CG, Colombo JL. Effectiveness and tolerability of high-dose salmeterol in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:287–96.
115. Taouil K, Hinnrasky J, Hologne C, et al. Stimulation of beta2-adrenergic receptor increases cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in human airway epithelial cells through a cAMP/protein kinase A independent pathway. *J Biol Chem* 2003;278:17320–7.
116. Chernick WS, Barbero GJ, Eichel HJ. In-vitro evaluation of effect of enzymes on tracheobronchial secretions from patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1961;27:589–96.
117. 42. Hubbard R, McElvaney NG, Birrer P. et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in treatment of cystic

- fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:812–5.
118. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:145–51.
 119. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD001506.
 120. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2000;342:851–9.
 121. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Cohen HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985;2:686–8.
 122. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:848–54.
 123. Schmitt-Grohe S, Zielen S. Leukotriene receptor antagonists in children with cystic fibrosis lung disease: anti-inflammatory and clinical effects. *Paediatr Drugs* 2005;7:353–63.
 124. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, et al. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4628–33.
 125. Fayon M. CF-Emerging therapies: Modulation inflammation. *Paediatr Respir Rev* 2006;7S:S170–4.
 126. Teague WG. Non-invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients. *Pediatr Respir Rev* 2005;6:52–60.
 127. Liou TG, Woo MS, Cahill BC. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Cur Opin Pulm Med* 2006;12:459–63.
 128. Maurer JR, Frost AE, Glanville AR, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation* 1998;66:951–6.
 129. Yankaskas JR, Mallory GB Jr. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998; 113:217–26.
 130. Deterding R, Retsch-Bogart G, Milgram L, et al. Safety and tolerability of denufosol tetrasodium inhalation solution, a novel P2Y₂ receptor agonist:

- results of a phase I/phase 2 multicenter study in mild to moderate cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:339–48.
131. Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L. A phase I trial of intranasal Moli 1901 for cystic fibrosis. *Chest* 2004;125:143–9.
 132. Moody M, Pennington C, Schultz C, et al. Inositol polyphosphate derivative inhibits Nas transport and improves fluid dynamics in cystic fibrosis airway epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;289:C512–20.
 133. Burrows E, Southern KW, Noone P. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005087.
 134. Hirsh AJ, Molino BF, Zhang J, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel 2-substituted pyrazinoyl-guanidine epithelial sodium channel blockers: drugs for cystic fibrosis and chronic bronchitis. *J Med Chem* 2006;49:4098–115.
 135. Wilschanski M, Famini C, Blau H, et al. A pilot study of the effect of gentamicin on nasal potential difference measurements in cystic fibrosis patients carrying stop mutations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:860–5.
 136. Weinreich F, Wood PG, Riordan JR, Nagel G. Direct action of genistein on CFTR. *Pflugers Arch* 1997;434:484–91.
 137. Kolb M, Martin G, Medina M, et al. Gene Therapy for Pulmonary Diseases. *Chest* 2006;130:879–84.
 138. Gysin C, Althman GA, Papsin BC. Sinus disease in Cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 481–9.
 139. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1359–371.
 140. Ötgin I, Karnak I, Tanyel C, Şenocak ME, Büyükpamukçu N. Surgical treatment of bronchiectasis in children. *J Pediatr Surg* 2004;39: 1532–6.
 141. Flume PA. Pneumothorax in Cystic fibrosis. *Chest* 2003;123:217–21.
 142. Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005;128:720–8.
 143. Boucher RC, Knowles MD, Yankaskas JR. Cystic Fibrosis. In: Murray and Nadel editors. *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: W. B

Saunders Company; 2000. p. 1291–323.

144. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronhopulmonary Aspergillosis in cystic fibrosis. *CID* 2003;37 (Suppl 3): S225- S256.
145. Ledson MJ, Tran J, Walshaw MJ. Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. *JR Soc Med* 1998; 91: 7–9.
146. Malfroot A, Dab I. New insights on gastro- oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1339–45.
147. Rush PJ, Shore A, Coblenz C, et al. The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Semin Arthritis Rheum* 1986;15: 213–25.
148. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatrics cystic fibrosis treated with flouroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 118–22.
149. Stem RC, Borkat G, Hirschfeld SS, et al. Heart failure in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 267–72.
150. Gewitz M, Eshaghpour E, Holsclaw DS, et al. Echocardiography in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1977;131:275–80.
151. Lester LA, Agge AC, Hubbard VS, et al. Echocardiography in cystic fibrosis: a proposed score system. *J Pediatr* 1980; 97: 742–748.
152. Nezelof C, Lesec G. Multifocal myocardial necrosis and fibrosis in pancreatic diseases of children. *Pediatrics* 1979;63.361–8.
153. Little wood JM. Gastrointestinal Complications in cystic fibrosis. *J.of Royal Society of Med* 1992;supp. No. 18(85)13–9.
154. Ahmed N, Ddurine P. Gastrointestinal and pancreatic complications of cystic Fibrosis in infancy and childhood. *Int Sem Ped gastroenterol Nutr* 2000;9,1–18.
155. Malfroot A.Dabl. New in sights on gastro-oesophegal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 1991;66:1339–45.
156. Govin J, Ellis J, Dewar AL, et al. Dietary fiber and the occurence of gut symptoms in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997,76:35–7.
157. Coughlin JP, Gauderer MWL, Zollinger RM. The spectrum of appendiceal disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Surg* 1990,25:835–9.
158. Zempsky WT, Rosenstein BJ. The casuse of rectal prolapse in children. *Am J Dis child* 1988;142:338–9.
159. Davis PB, Drumm M, Konston MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care*

- Med. 1996;154:1229–56.
160. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151–8.
 161. Kinnman N, Lindblad A, Housset C, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in liver tissue from patients with cystic fibrosis. *Hepatology* 2000;32:334–40.
 162. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;72:281–4.
 163. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393–9.
 164. Shapira R, Hadzic R, Francavilla R, et al. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Arch Dis Child* 1999;81:125–8.
 165. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2000 Annual Report. Bethesda, Maryland; September 2001.
 166. Castaldo G, Fuccio A, Salvatore D, et al. Liver expression in cystic fibrosis could be modulated by genetic factors different from the cystic fibrosis transmembrane regulator genotype. *Am J Med Gen* 2001;98:294–7.
 167. Strandvik B, Hjelte L, Gabrielsson N, Glaumann H. Sclerosing cholangitis in cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;143:121–4.
 168. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet* 2003;113:286–92.
 169. Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and Cystic fibrosis liver disease. *Semin Liver Dis* 2001;21:471–88.
 170. Gaskin KJ, Waters DLM, Howman-Giles R, et al. Liver disease and common bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988;318:340–6.
 171. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1 151–8.
 172. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–82.

173. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol* 2004;41:920–5.
174. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: A double- blind multicentre trial. *Hepatology* 1996;23:1484–90.
175. Noble- Jamieson G, Valente J, Barnes ND, et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994;71:349–52.
176. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:505–9.
177. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:683–91.
178. The Consensus Committee, Ramsey BW, Farell PM, Penchaz P. Nutritional assesment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992;55:108–16.
179. Borowitz D, Baker DB, Stallings V. Consensus report on nutriton for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246–59.
180. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry: 2004 Annual Data Report. Bethesda, MD. Cystic Fibrosis Foundation, 2005.
181. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Henker J et al. Indirect pancreatic function tests in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:107–11.
182. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract and Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531–46.
183. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;41:35–49.
184. Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE, et al. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* 2000;30:553–9.
185. Duff AJA, Wolfe SP, Dickson C, et al. Feeding behaviour problems in children with cystic fibrosis in the UK: prevalence and comparison with healthy controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:443–7.
186. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis.

Early Hum Dev 2001;65:S53–61.

187. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107:1–13.
188. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with Cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibrosis* 2002;51–75.
189. Winklhofer-Roob BM. Cystic fibrosis: nutritional status and micronutrients. *Curr Opin Clin Nutr Met Care* 2000;3:293–97.
190. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, et al. Prospective, long-term study of fat soluble vitamin status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999;27:80–4.
191. Kosciak RL, Lai HJ, Laxova A, et al. Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005;147:S51–6.
192. Strandvik B, Gonowitz E, Enlund F, et al. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139:160–5.
193. Maqbool A, Schakk JI, Zemel BS, et al. Plasma zinc and growth in preadolescent children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:95–101.
194. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992–2001.
195. Cystic Fibrosis Foundation national patient registry annual data report 2005. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
196. Howard M, Frizzell RA, Bedwell DM. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations. *Nat Med* 1996;2:467–9.
197. Bedwell DM, Kaenjak A, Benos DJ, et al. Suppression of a CFTR premature stop mutation in a bronchial epithelial cell line. *Nat Med* 1997;3:1280–4.
198. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003; 349:1433–41.

199. Rubenstein RC. Novel, mechanism-based therapies for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* 17:385–92.
200. Egan ME, Pearson M, Weiner SA, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004;304:600–2.
201. Zeitlin PL, Diener-West M, Rubenstein RC, et al. Evidence of CFTR function in cystic fibrosis after systemic administration of 4-phenylbutyrate. *Mol Ther* 2002;6:119–26.
202. Illek B, Zhang L, Lewis NC, et al. Defective function of the cystic fibrosis causing missense mutation G551D is recovered by genistein. *Am J Physiol* 1999;277:C833–9.
203. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, et al. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature* 1993;362:160–4.
204. Rowe SM, Clancy JP. Advances in cystic fibrosis therapies. *Curr Opin Pediatr* 18:604–13.
205. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:1443–53.
206. Knowles MR. Gene modifiers of lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:416–21.
207. Cloutier MM, Guernsey L, Mattes P, Koeppen B. Duramycin enhances chloride secretion in airway epithelium. *Am J Physiol* 1990;259:C450–4.
208. Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L. A phase I trial of intranasal Molit901 for cystic fibrosis. *Chest* 2004;125:143–9.
209. Cuppoletti J, Tewari KP, Sherry AM, et al. C1C–2 Cl⁻ channels in human lung epithelia: Activation by arachidonic acid, amidation and acid-activated omeprazole. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C46–54.
210. Cuppoletti J, Malinowska DH, Tewari KP, et al. SPI-0211 activates T84 cell Cl⁻ transport and recombinant human C1C–2 Cl⁻ currents. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C1173–83.
211. Hofmann T, Stutts MJ, Ziersch A, et al. Effects of topically delivered benzamil and amiloride on nasal potential difference in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1844–9.

212. Ziady AG, Davis PB. Current prospects for gene therapy of cystic fibrosis. *Curr Opin Phar* 2006;6:515–21
213. Yang Y, Li Q, Ertl HC, Wilson JM. Cellular and humoral immune responses to viral antigens create barriers to lung-directed gene therapy with recombinant adenoviruses. *J Virol* 1995;69:2004–15.
214. Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab* 2003;80:148–58.
215. Le HT, Yu QC, Wilson JM, Croyle MA. Utility of PEGylated recombinant adeno-associated viruses for gene transfer. *J Control Release* 2005;108:161–77.
216. Zhang L, Bukreyev A, Thompson CI, et al. Infection of ciliated cells by human parainfluenza virus type 3 in an in vitro model of human airway epithelium. *J Virol* 2005; 79:1113–24.
217. Ziady AG, Davis PB, Konstan MW. Non-viral gene transfer therapy for cystic fibrosis. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:449–58.
218. Rosenecker J, Huth S, Rudolph C. Gene therapy for cystic fibrosis lung disease: Current status and future perspectives. *Curr Opin Mol Ther* 2006;8:439–45
219. Kaya A. Kistik Fibrozis Klinik ve Laboratuar Özellikleri ile Değerlendirilmesi. Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi. Diyarbakır,1999.
220. Lloyd-Still JD. Familial cholestasis with elevated sweat electrolyte concentrations. *J Pediatr* 1981;99:580–3.
221. Berkin KE, Alcoc SR, Stack BH. Cystic fibrosis a review of 26 adolescent and adult patients. *Eur J Respir Dis* 1985;67:103–11.
222. Coates AL, Boyce P, Shaw DG, et al. Relationship between the chest radiograph, regional lung function studies, exercise tolerance, and clinical condition in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1981; 56:106-11.
223. Shwachman H, Dunham R, Phillips WR. Electrical conductivity of sweat: a simple diagnostic test in children. *Pediatrics*. 1963;32:85–8.
224. Grumm CM, Lynch JP. Chest radiographic findings in cystic fibrosis. *Semin*

Respir Infect 1992; 7:193-209.

225. Mukhopadhyay S, Kirby ML, Duncan AW, et al. Early focal abnormalities on chest radiographs and respiratory prognosis in childhood cystic fibrosis. Br J Radiol 1996;69:122–125.
226. Zeybek C. Kistik fibrozlu olgularda akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi bulgularının değerlendirilmesi, radyolojik ve klinik bulguların karşılaştırılması, radyolojinin tedaviye ve prognoza olan olası etkilerinin araştırılması. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık tezi. İstanbul, 1999.
227. Hansell DM, Strickland B. High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. Br J Radiol 1989;62:1–5.
228. Maffessanti M, Candusso M, Brizi F, et al. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. J Thorac Imaging 1996;11:27–38.
229. Al-Mobaireek KF, Abdullah AM. Cystic fibrosis in Saudi Arabia: common and rare presentations. Ann Trop Paediatr 1995; 15:269–72.
230. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, et al. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. J Pediatr(Rio J)2004; 80:371–9.
231. Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. Clin Nutr 2008; 27:72–6.
232. Stern RC, Stevens DP, Boat TF, et al. Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence, course, and outcome of portal systemic hunting. Gastroenterology 1976; 70:645–9.
233. Desax MC, Ammann RA, Hammer J, et al. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 2008 167:299–304.
234. Green A, Dodds P, Pennock C. A study of sweat sodium and chloride; criteria for the diagnosis of cystic fibrosis. Ann Clin Biochem 1985; 22:171–4.
235. Abdullah AM. Aetiology of chronic diarrhoea in children. Ann Trop Paediatr 1994;14:111–7.

236. Hill ID, MacDonald WB, Bowie MD, et al. Cystic fibrosis in Cape Town. *S Afr Med J* 1988 6;73:147–9.
237. Metras D, Kreitmann B, Riberi A, et al. Bilateral single-lung transplantation in children. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S578–81.