



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**YENİDOĞAN KİSTİK FİBROZİS TARAMASI İLE ANKARA
ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
BÖLÜMÜ'NE YÖNLENDİRİLEN BEBEKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gizem MUCUK EVİN

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU

ANKARA

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

YENİDOĞAN KİSTİK FİBROZİS TARAMASI İLE ANKARA
ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI
BÖLÜMÜ'NE YÖNLENDİRİLEN BEBEKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gizem MUCUK EVİN

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU

ANKARA

2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yenidoğan Kistik Fibrozis Taraması ile Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü’ne Yönlendirilen Bebeklerin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından, 02.03.2023 tarihinde, i02-92-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Gizem MUCUK EVİN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

YENİDOĞAN KİSTİK FİBROZİS TARAMASI İLE ANKARA ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK GÖĞÜS HASTALIKLARI BÖLÜMÜ'NE YÖNLENDİRİLEN BEBEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **8**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Gizem MUCUK EVİN	Sınav tarihi: 27/ 02/ 20225
Anabilim/Bilim Dalı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Yenidoğan Kistik Fibrozis Taraması ile Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü'ne Yönlendirilen Bebeklerin Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Fatma Nazan ÇOBANOĞLU

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Aydan KANSU

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Zarife KULOĞLU

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik ve etik değerler adına çok şey öğrendiğim, tez sürecimde her zaman sonsuz sabırla destek olan, bilgisini sakinlikle aktaran Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu'na,

Çalışkanlığına, güçlü ve şefkatli duruşuna hayran olduğum, hem veri toplama ve tez sürecimde hem Eliz'im büyütürken yanımda olan Doç. Dr. Emel Okulu'ya,

Özenli çalışmayı gösteren birlikte çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı hissettiğim Prof. Dr. Elif İnce ve bilgisiyle branşımızı bizlere sevdiren Prof. Dr. Erdal İnce'ye,

Uzmanlık eğitim boyunca bilgi ve tecrübelerini yorulmadan bizlere aktaran, hekimliği öğreten başta Prof. Dr. Saadet Arsan ve Prof. Dr. Tayfun Uçar hocalarım olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Her zaman desteklerini hissettiğim Çocuk Göğüs Hastalıkları Yan Dal asistanlarına;

Zor zamanları kolaylaştıran, güzelleştiren, keyifli hale getiren başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni benden çok düşünen, bugünlere sağlık ve başarı ile gelmemi sağlayan annem Salime Mucuk ve babam Osman Mucuk'a, benim için her zaman en iyisini isteyen canım kardeşim Mehmet Emre Mucuk'a, her zaman değerli olduğumu hissettiren ikinci ailem Deniz Evin ve Ali Evin'e

Hayattaki şanslarım Ege ve Eliz'ime,

Sonsuz sevgi ve teşekkür ile...

Dr. Gizem Mucuk Evin

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu.....	iii
Kabul Onay Sayfası.....	iv
Önsöz.....	v
İçindekiler.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini.....	ix
Tablolar Dizini.....	x
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	6
4.1. Tarihçe.....	6
4.2. Tanım ve Epidemiyoloji	7
4.3. KFTR.....	8
4.4. Genetik	8
4.5. Patogenez.....	10
4.5.1. Solunum Yolu Patogenezi	10
4.5.2. Pankreas Hastalığı Patogenezi	11
4.5.3. Karaciğer Hastalığı Patogenezi	12
4.5.4. Bağırsak Tutulumunun Patogenezi	12
4.6. Klinik Bulgular	12
4.6.1. Perinatal Dönemde	13
4.6.2. Yenidoğan Döneminde.....	13
4.6.3. Bebek ve Çocukluk Döneminde.....	13
4.6.4. Adölesan ve Erişkin Döneminde	14
4.7. Tanı.....	14
4.7.1. Ter Testi	15
4.7.2. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü.....	16
4.7.3. Mutasyon Analizi	17
4.8. Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması.....	17
4.8.1. Dünyada Yenidoğan Taraması	18
4.8.2. Ülkemizde Yenidoğan Taraması	19
4.9. Tedavi	20
4.9.1. Akciğer Tedavisi	20
4.9.2. Antibiyotik Tedavisi.....	20
4.9.3. Mukolitik Tedavi.....	20

4.9.3.1. Dornaz Alfa	20
4.9.3.2. Hipertonik Salin.....	21
4.9.4. Bronkodilatör Tedavi	21
4.9.5. Anti-inflamatuvar Tedavi.....	21
4.9.6. Fizyoterapi.....	22
4.9.7. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon	22
4.9.8. Akciğer Nakli	22
4.9.9. Modülatör Tedavi.....	23
4.9.10. Gen Tedavisi	24
4.9.11. Gastrointestinal Sistem Tedavileri	24
4.9.11.1. Pankreas Enzimi Tedavisi.....	24
4.9.11.2. Ursodeoksikolik Asit	24
4.9.11.3. Beslenme ve Vitamin Desteği	24
5. GEREÇ VE YÖNTEM	25
5.1. İstatistiksel Analiz	26
6. BULGULAR	27
7. TARTIŞMA.....	43
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	49
9. KAYNAKLAR.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABC	: ATP-Binding Casette
ATP	: Adenozin Trifosfat
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CF	: Cystic Fibrosis
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ECFS	: European Cystic Fibrosis Association Standarts
EGA	: Extended Gene Analysis
ENaC	: Epitelyal Sodyum Kanalları
FEV1	: Forced Expiratory Volume
IRT	: Immün Reaktif Tripsinojen
KF	: Kistik Fibrozis
KFTR	: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
MLPA	: Multipleks Ligasyon Bağımlı Prop Amplifikasyonu
MSD-1	: Membrane-Spanning Domain-1
MSD-2	: Membrane-Spanning Domain-2
NBD-1	: Nucleotide-Binding Domain-1
NBD-2	: Nucleotide-Binding Domain-2
PAP	: Pancreas Associated Protein
PEP	: Pozitif Ekspiratuar Basınç
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
QF-PCR	: Kantitatif Flöresan Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ROC	: Receiver Operating Characteristic
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
UKKS	: Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	KFTR mutasyon sınıfları	10
Şekil 4.2.	Kistik Fibrozis yenidoğan tarama akış şeması.....	19
Şekil 6.1.	Yıllara göre başvuru sayısı	27
Şekil 6.2.	Çalışma akış şeması.....	32
Şekil 6.3.	Doğum haftası ile IRT1 düzeyleri korelasyonu. IRT: İmmün reaktif tripsinojen	39
Şekil 6.4.	IRT1 ile ter testi-1 korelasyonu. IRT: İmmün reaktif tripsinojen	40
Şekil 6.5.	Kistik fibrozis için IRT1 değerinin ROC eğrisi. IRT: İmmün reaktif tripsinojen	40
Şekil 6.6.	Kistik fibrozis için IRT2 değerinin ROC eğrisi. IRT: İmmün reaktif tripsinojen	41
Şekil 6.7.	Kistik fibrozis için IRT1 ve IRT2 değerinin ROC Eğrisi. IRT: İmmün reaktif tripsinojen.....	42

TABLolar DİZİNİ

Tablo 6.1. Başvuranların cinsiyetleri	27
Tablo 6.2. Başvuru antropometrik ölçümleri	28
Tablo 6.3. Başvuranların doğum özellikleri ve C/S nedenleri	28
Tablo 6.4. Başvuranların hastalık öyküsü	29
Tablo 6.5. Başvuranların soygeçmiş özellikleri	29
Tablo 6.6. Başvuran bebeklerin hastanede yatış özellikleri	30
Tablo 6.7. Başvuran bebeklerin cerrahi girişim nedenleri	30
Tablo 6.8. Başvuran bebeklerin eşlik eden hastalıkları	31
Tablo 6.9. Başvuranların topuk kanı IRT değerleri	31
Tablo 6.10. Başvuranların cinsiyete göre IRT1 ve IRT2 düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6.11. Başvuranların ter testi sonuçları	32
Tablo 6.12. Başvuranların KF varlıklarına göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 6.13. Başvuranların KF varlıklarına göre soy geçmişinin karşılaştırılması	33
Tablo 6.14. Başvuranların KF varlıklarına göre IRT ve ter testi sonuçlarının karşılaştırılması	33
Tablo 6.15. KF hastalarının cinsiyete göre IRT ve terde klor düzeyleri ve tanı yaşlarının karşılaştırılması	34
Tablo 6.16. Başvuranların kistik fibrozis tanısı alıp almamalarına göre antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 6.17. Başvuranların mekonyum ileus görölme durumlarının kistik fibrozis olup olmama durumuna göre karşılaştırılması	35
Tablo 6.18. Başvuranların kistik fibrozis olup olmamalarına göre hastalık öykülerinin karşılaştırılması	35
Tablo 6.19. Başvuranların kistik fibrozis olup olmamalarına göre hastane yatışı ve cerrahi girişim öyküsünün karşılaştırılması	36
Tablo 6.20. Kistik fibrozis tanısı alanların tedavi durumları	36
Tablo 6.21. KF tanısı alanların terde klor testi sonuçları ve genetik mutasyonları	37
Tablo 6.22. IRT-1 ve IRT-2 düzeylerinin prematürelilik, perinatal stres, mekonyum ileusu ve pankreas yetmezliği varlığına göre karşılaştırılması	38
Tablo 6.23. Doğum haftası ve doğum ağırlığının IRT değerleri ile korelasyonu	38
Tablo 6.24. IRT değerleri ile terde klor düzeylerinin korelasyonu	39

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: Kistik fibrozis (KF); kalıtsal, otozomal resesif geçişli ve epitel hücre zarında bulunan kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) adlı klor kanalının kusuru sonucu oluşan çoklu sistem hastalığıdır. KF sıklığı ülkeye ve etnik kökene göre değişmektedir. Ülkemizde yenidoğan tarama programına 1 Ocak 2015 itibari ile dâhil edilmiştir. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümüne KF yenidoğan tarama testi ile yönlendirilen bebeklerde 9.5 yıllık dönemde KF tanısı alanların sıklığını, demografik ve klinik özelliklerini, ter testi sonuçlarını, topuk kanı immün reaktif tripsinojen (IRT) düzeyleri ile terde klor düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek ve ülkemizde tarama için belirlenen IRT eşik değerlerinin özgüllük ve duyarlılığını değerlendirmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemize 1 Ocak 2015-1 Temmuz 2024 tarihleri arasında KF yenidoğan tarama pozitifliği ile başvuran bebekler retrospektif olarak incelendi. KF tanısı alan ve almayanlar cinsiyete, anne-baba arasında akrabalığa, mekonyum ileus tanısına, hastalık öykülerine, hastane yatışına ve cerrahi girişim öyküsüne göre karşılaştırıldı. IRT1 ve IRT2 düzeyleri cinsiyete, prematürelliğe, perinatal stres, mekonyum ileus ve pankreas yetmezliği varlığına göre karşılaştırıldı. KF tanısı alan ve almayanların başvuru yaşları, antropometrik ölçüm değerleri, doğum haftaları, IRT1, IRT2, terde klor düzeyi-1 ve terde klor düzeyi-2 değerleri karşılaştırıldı. KF tanısı alanlar cinsiyetlerine göre IRT ve terde klor düzeyleri ve tanı yaşları açısından karşılaştırıldı. Doğum haftası ile IRT1 ve IRT2 düzeylerinin birbirleriyle ilişkisi ve IRT değerleri ile terde klor düzeylerinin birbirleriyle ilişkisi korelasyon testi ile değerlendirildi. KF tanısında kullanılacak IRT1 ve IRT2 değerlerini belirlemek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi.

Bulgular: Çalışmaya 208'i (%57,3) kız olan 363 bebek dâhil edildi. Başvuru yaşı ortancası 26 (9-1106) gündü. IRT1 ve IRT2 ortancaları mg/dL olarak sırasıyla 104,26 (82,10-457,50) ve 80,23 (21,84-288,76)'tü. IRT1 ve IRT2 düzeylerinde cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla p:0,427 ve p:0,743). Başvuranların 14'ü (%3,8) KF tanısı aldı, bunların 8'i (%57,1) kızdı. KF tanısı alan bebeklerin IRT1, IRT2 ve terde klor değerleri normal bebeklere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu (hepsi için p<0,001). KF hastalarında cinsiyete göre IRT, ter testi ve tanı yaşında anlamlı farklılık görülmedi. KF tanısı alan bebeklerin 8'inde (%57,1) en az bir F508del mutasyonu mevcuttu. IRT1 ile ter testi sonuçları arasında zayıf düzeyde

pozitif yönlü korelasyon bulundu ($r:0,22$). IRT1 için eşik değeri 90 ng/mL alındığında duyarlılık %100, özgüllük %15,7 ve pozitif prediktif değer %4,6 olarak bulundu. IRT2 için eşik değeri 70 ng/mL alındığında duyarlılık %85,7, özgüllük %14,7, pozitif prediktif değer %4,1 olarak bulundu. IRT1 için 149,71 ng/mL eşik değer olarak alındığında duyarlılık %85,7, özgüllük %89,9, pozitif prediktif değer %25,5 ve negatif prediktif değer %99,4 saptandı. IRT2 için 143,95 ng/mL eşik değer olarak alındığında duyarlılık %71,4, özgüllük %97,6, pozitif prediktif değer %55,6 ve negatif prediktif değer %98,8 olarak bulundu.

Sonuç: Ülkemizde KF tarama programında kullanılmakta olan IRT1 için 90 ng/mL ve IRT2 için 70 ng/mL eşik değerleri ile yanlış pozitiflik oranı yüksek, pozitif prediktif değerler ise tarama için hedeflenenden oldukça düşük bulunmuştur. Çalışmamızda IRT1 için 149,71 ng/mL ve IRT2 için 143,95 ng/mL değerleri ile yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değerler elde edilmiştir. Bu sonuçları destekleyecek daha çok sayıda bebeğin dâhil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Kistik Fibrozis, Yenidoğan Taraması, İmmün Reaktif Tripsinojen

2. ABSTRACT

Aim: Cystic fibrosis (CF) is an inherited, autosomal recessive, multi-system disease caused by the defect of the chloride channel called cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) located in the epithelial cell membrane. The frequency of CF varies by country and ethnicity. It has been included in the newborn screening program in our country as of January 1, 2015. In our study, we aimed to determine the frequency of those diagnosed with CF in the 9.5-year period, demographic and clinical characteristics, sweat test results, and whether there is a correlation between heel blood immune reactive trypsinogen (IRT) levels and sweat chloride levels in babies referred to Ankara University Pediatric Pulmonology Department with CF newborn screening test. It was aimed to evaluate the specificity and sensitivity of the IRT threshold values determined for screening in our country.

Materials and methods: Babies who were admitted to our hospital with CF newborn screening positivity between January 1, 2015 and July 1, 2024 were retrospectively examined. Those who were diagnosed with CF and those who were not were compared according to gender, parental consanguinity, meconium ileus diagnosis, disease history, hospitalization and surgical intervention history. IRT1 and IRT2 levels were compared according to gender, prematurity, perinatal stress, meconium ileus and pancreatic insufficiency. Application ages, anthropometric measurement values, birth weeks, IRT1, IRT2, sweat chloride level-1 and sweat chloride level-2 values of those diagnosed with CF and those without were compared. Those diagnosed with CF were compared in terms of IRT and sweat chloride levels and age at diagnosis according to their gender. The relationship between week of birth and IRT1 and IRT2 levels, and the relationship between IRT values and sweat chloride levels were evaluated by correlation test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to measure IRT1 and IRT2 values that can be used in the diagnosis of CF.

Results: Three hundred sixty three babies, 208(57.3%) of whom were girls, were included in the study. The medians of IRT1 and IRT2 in mg/dL were 104.26 (82.10-457.50) and 80.23 (21.84-288.76), respectively. There was no significant difference in IRT1 and IRT2 levels according to gender (p: 0.427 and p: 0.743 respectively). Fourteen of the babies (3.8%) were diagnosed with CF, eight of whom (57.1%) were girls. IRT-1, IRT-2 and sweat chloride values of babies diagnosed with CF were found to be significantly higher than normal babies'

values ($p < 0.001$ for all). There were no significant differences in IRT, sweat test and age at diagnosis in CF patients according to gender. Eight (57.1%) of the babies diagnosed with CF have at least one F508del mutation. A weak positive correlation was found between IRT1 and sweat test results ($r: 0.22$). When the threshold value for IRT1 was taken as 90 ng/mL, the sensitivity was found to be 100%, the specificity was 15.7% and the positive predictive value was 4.6%. When the threshold value for IRT2 was taken as 70 ng/mL, the sensitivity was found to be 85.7%, the specificity was 14.7%, and the positive predictive value was 4.1%. When 149.71 ng/mL was taken as the threshold value for IRT1, sensitivity was 85.7%, specificity was 89.9%, positive predictive value was 25.5% and negative predictive value was 99.4%. When 143.95 ng/mL was taken as the threshold value for IRT2, sensitivity was found to be 71.4%, specificity was 97.6%, positive predictive value was 55.6% and negative predictive value was 98.8%.

Conclusion: With the threshold values of 90 ng/mL for IRT1 and 70 ng/mL for IRT2, which are used in the CF screening program in our country, the false positivity rate was found to be high and the positive predictive values were found to be quite lower than the target for screening. In our study, high specificity and positive predictive values were obtained with values of 149.71 ng/mL for IRT1 and 143.95 ng/mL for IRT2. There is a need for studies including more babies to support these results.

Keywords: Cystic Fibrosis, Newborn Screening, Immune Reactive Trypsinogen

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF) tüm sistemleri etkileyen otozomal resesif geçişli, kalıtsal bir hastalıktır. Epitel hücre zarında bulunan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanal defekti sonucu oluşmakta ve tüm ekzokrin bezleri etkilemektedir. KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, bağırsaklar, ter bezleri ve epididimde bulunan epitel hücrelerinin plazma membranında klor transportunun bozulmasına neden olur. KF sıklığı beyaz ırkta yaklaşık 2000-3500 canlı doğumda 1 olup taşıyıcılık oranı 1/25 olarak bildirilmiştir. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde net sıklığı bilinmemektedir. Yenidoğan KF taraması ülkemizde topuk kanında bakılan immün reaktif tripsinojen (IRT) ile yapılmaktadır. IRT pankreatik bir proenzim olup, kuru kanda IRT incelenmesi 1979 yılında KF tanılı hastaların yenidoğan döneminde alınan topuk kanlarında IRT'nin yüksek bulunması sonucu değerlendirmeye alınmıştır. Ülkemizde yenidoğan taraması, topuk kanında bakılan IRT düzeyi 2 kez yüksek bulunan bebeklere ter testi yapılarak uygulanmaktadır. KF yenidoğan taraması, ülkemiz yenidoğan tarama programına Ocak 2015'te dâhil edilmiştir.

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümüne KF yenidoğan tarama testi ile yönlendirilen bebeklerde 9.5 yıllık dönemde KF tanısı alanların sıklığını, demografik ve klinik özelliklerini, ter testi sonuçlarını, topuk kanı IRT düzeyleri ile terde klor düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını belirlemek ve ülkemizde tarama için belirlenen IRT eşik değerlerinin özgüllük ve duyarlılığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tarihçe

Kistik Fibroze ait ilk bilgiler Kuzey Avrupa'da "alınlarından öpüldükleri zaman tuz tadı alınan çocuklar" olarak yer almakta ve bu çocukların erken öleceği öngörülmektedir. 1930'larda tanımlamalar pankreas tutulumu ve steatoreye odaklanarak bir tür çölyak hastalığı olarak değerlendirilmiş, bronkopulmoner komplikasyonların birlikteliği kaydedilmiştir. (1) 1936 yılında Fanconi ve arkadaşları hastalığı ilk kez "bronşiektazinin eşlik ettiği kistik fibromatozis" olarak tanımlamıştır. (1)

KF, 1938 yılında Dorothy Andersen tarafından "pankreasın kistik fibrozisi" olarak tanımlanmıştır.(2) Farber 1945 yılında sindirim ve solunum sistemlerinin muköz salgısının viskoz olduğunu bildirmiş ve hastalığı "Mukovisidozis" olarak tanımlamıştır. Anormal mukusun ekzokrin kanalları tıkanmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.(3)

1946'da Andersen ve Hodges hastalığın genetik olduğuna ve otozomal resesif mutasyondan kaynaklandığına dair kanıtlar sunmuştur.(4) New York'taki sıcak hava dalgası sonucu hastanelere aşırı miktarda tuz kaybederek başvuran birçok KF'li hasta olmuş, bu gözlem sonucunda Di Sant' Agnese ve arkadaşları hastaların terlerinde tuz miktarının artmış olduğunu bildirmiştir.(5)

Gibson ve Cooke, 1959 yılında, pilokarpin iyontoforez yöntemi ile terde elektrolit ölçümü ve KF'li hastalardaki değerlerini bildirmişlerdir. Terde elektrolit kusurunun keşfedilmesi ve ter testinin standardizasyonu ile daha hafif vakalar da saptanmaya başlamıştır. KF tanımlamalarında başlangıçta ter bezlerinden bahsedilmese de hastaların terindeki yüksek tuz konsantrasyonu patognomonik kabul edilmektedir. 1983 yılında klor taşınmasının ve artan sodyum geri emiliminin eşlik ettiği temel bir kanal bozukluğu tanımlanmıştır. (1)

1989 yılında hastalıktan sorumlu gen klonlanmıştır. KF geninin keşfi, temel kusurun cAMP tarafından düzenlenen bir klorür kanalında olduğunu göstermiştir. Bu durum, yeni tanı testleri, araştırma fırsatları ve gen tedavisi kullanılmasına fırsat sağlamıştır. Temel kusura yönelik tedaviler morbidite ve mortalitede iyileşme sağlamıştır.(6)

1950'lerde kapsamlı bakım programlarına sahip merkezlerin kurulması, yaşam süresinde iyileşme sağlamıştır. Hastaların beslenmesine dikkat edilmesi, hava yollarının temizlenmesi, akciğer enfeksiyonlarının tedavisi gibi düzenlenen bakımın temelleri bugün de varlığını sürdürmektedir. (1)

4.2. Tanım ve Epidemiyoloji

KF; kalıtsal, otozomal resesif geçişli ve epitel hücre zarında bulunan KFTR adlı klor kanalının kusuru sonucu oluşan çoklu sistem hastalığıdır.

KF sıklığı ülkeden ülkeye ve etnik kökene göre değişmektedir. Avrupa nüfusunda en sık görülen ve en ağır otozomal resesif hastalıktır.(7) Amerika'da 4000-10000 yenidoğanda 1 görülmektedir. Beyaz ırkta daha sık görülmekte olup yaklaşık 2000-3500 canlı doğumda bir ve taşıyıcılık oranı da 1/25 olarak bildirilmiştir. Kuzey Avrupa'da da 3000 canlı doğumda bir olarak gösterilmiştir.(8)

Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde net sıklığı bilinmemekle birlikte 2015-2016 yıllarında KF yenidoğan tarama programı sonrası İç Anadolu Bölgesini kapsayan bir çalışmada KF insidansının 3400 canlı doğumda bir olduğu görülmüştür.(9)

Ülkemizde 2017 yılında Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi kurulmuştur ve bu sistemin 2023 yılı raporuna göre 30 merkezde kayıtlı 2258 KF hastası bulunmaktadır.

KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk; ter bezleri, solunum sistemi, sindirim ve üreme sistemlerinde epitel hücrelerinin plazma membranında klor transportunun bozulmasına neden olur. Kronik akciğer enfeksiyonlarına ikincil olarak akciğer fonksiyonunda ilerleyici bir azalma, malnütrisyona ve büyüme geriliğine yol açan ekzokrin pankreas yetmezliği, karaciğer hastalığı gibi şiddeti değişen bulgular görülmektedir. Akciğer bulguları tüm yaşlarda en sık görülen bulgular olup mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir. Çalışmalar KF hastalarında 3 yaşına gelindiğinde yaklaşık üçte birinde mukus tıkaçı, bronşiektazi ve inflamasyon bulgularının geliştiğini göstermektedir.(10)

Erken tanı ve güncel tedaviler ile birlikte mortalitede azalma, yaşam kalitesi ve süresinde artış olmaktadır.(11) Günümüzde yaşam süresi 40'lı yaşlara kadar uzamış olmakla birlikte solunum yetmezliğine bağlı erken ölümler hala sorun teşkil etmektedir. Solunum yolu mukus

klirensinde gelişme ve akciğer enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ile KF; ağırlıklı olarak çocukluk çağı hastalığı olmaktan çıkıp erişkin dönem hastalığı haline gelmiştir.(12)

4.3. KFTR

KFTR geni; 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlamaktadır. KFTR proteini ABC (ATP-Binding Casette) taşıyıcı protein ailesindedir, hücre membranından klor iyonu geçişini düzenlemekten sorumludur. KFTR proteini iki nükleotid bağlanma bölgesi (nucleotide-binding domain NBD1, NBD2), iki membran geçen bölge (membrane-spanning domain MSD-1 MSD-2) ve bir düzenleyici bölgeden (regulator, R) oluşmaktadır. Bunlardan 222-243. amino asitler arası MSD-1'i, 433-584. amino asitler arası NBD-1'i , 590-831. amino asitler arası R bölgesini, 1135-1155. amino asitler arası MSD-2'yi, 1219-1382. amino asitler arası NBD-2'yi kodlamaktadır. KFTR anyonların membranların elektrokimyasal gradiyenti ile pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur.(13)

KFTR proteini akciğer, ter bezleri, pankreas ve bağırsak gibi birçok ekzokrin epitelde yer almaktadır. KFTR'nin temel işlevi, epitel hücrelerinin apikal membranlarında cAMP ilişkili klor taşınmasıdır. Epitelyal sodyum kanalları üzerine de etkisi vardır. Aynı zamanda diğer iyon kanallarının düzenlenmesi, hücre içi taşınma, pH düzenlenmesi ve apoptozis gibi birçok süreçte de rol oynar.(14) Nükleotid bağlanma alanına bağlanan ATP hidrolize olur, düzenleyici bölge fosforlanarak kanalın aktivasyonu gerçekleşir.(15)

4.4. Genetik

KFTR genindeki mutasyonlar KFTR proteininde yapısal ve fonksiyonel bozukluğa sebep olmaktadır. KFTR geni, Rommens ve ark tarafından 1989 yılında tanımlanmış olup 7. kromozomun uzun kolunda 31q bandında yer almaktadır.(16) (17) Aynı yıl konumsal klonlamayla izole edilmiştir.(18)

KFTR geninde yaklaşık 2000 mutasyon bildirilmiştir. En sık görülen mutasyon delF508 mutasyonudur. Bu mutasyonun Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki KF hastalarının kromozom allelerindeki sıklığı %70-80'dir. Ülkemizdeki KF hastalarında delF508 mutasyonu 2020'de alınan verilerde %27 sıklıkta görülmüştür.(19) KFTR genindeki mutasyonlar çeşitli

klirik fenotiplere sebep olmaktadır. Dünyadaki mevcut kayıt sistemlerinden olan cftr2.org web sitesinde 25 Eylül 2024 tarihinde KFTR genine ait 1167 varyantın kayıtlı olduğu açıklanmıŐtır. Bunlardan 1085 varyantın KF'e, 55 varyantın ise çeşitli klinik bulgulara neden olduğu, 27 varyantın KF iliŐkisiz olduğu bildirilmiştir. (20)

KFTR gen mutasyonları, sentezlenen protein üzerindeki yapısal ve fonksiyonel etkilerine göre yedi grupta incelenmektedir (Şekil 4.1).

Sınıf 1 mutasyon: Bu sınıftaki mutasyonlar genellikle anlamsız, ereve kayması, RNA ekleme gibi hatalı biyosenteze sebep olur. Sonucunda kısa KFTR proteini oluşur, stabil olmayan protein kolaylıkla hücreden temizlenmektedir. Apikal membranda fonksiyonel KFTR proteini yoktur. Bu nedenle sınıf 1 mutasyonların fenotipik etkisi Şiddetli görülmektedir. (14, 21)

Sınıf 2 mutasyon: Bu sınıftaki mutasyonlarda proteinin katlanması ve hücre içi taŐınması bozuktur. Sonucunda apikal membranda KFTR proteini yoktur. Fenotipik etkisi Şiddetli görülen mutasyonlardır. En sık görülen delta F508 mutasyonu bu sınıfta yer almaktadır. Delta F508 gibi bazı mutasyonlarda az miktarda protein membrana ulaŐarak klor kanalı oluŐturabilmekte, daha hafif fenotip oluŐurmaktadır. Bu nedenle hücre içi taŐınmanın düzeltilmesine yönelik tedavilere hedef olmaktadır.(14, 21)

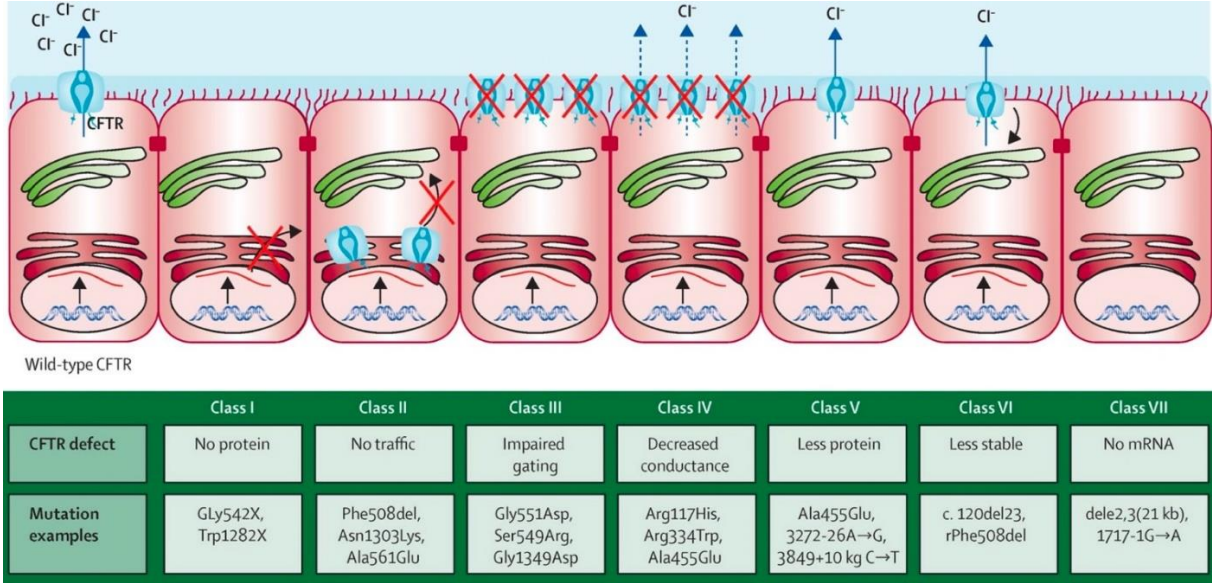
Sınıf 3 mutasyon: Bu sınıftaki yanlış anlamlı mutasyonlar bozuk kanal regülasyonuna sebep olmaktadır. Apikal membranda KFTR proteini bulunur fakat kanal aılmasındaki sorun nedeniyle fonksiyonel değildir.(14, 21)

Sınıf 4 mutasyon: Bu sınıftaki mutasyonlar sonucunda KFTR miktar olarak normal fakat fonksiyonu tam değildir. Azalmış klor transportuna sebep olur. Bu mutasyonlar daha hafif pankreas yeterli fenotip ile iliŐkilidir.(14, 21)

Sınıf 5 mutasyon: Bu sınıftaki mutasyonlar mRNA veya protein sentezinde bozukluğa dolayısıyla fonksiyonel KFTR sentezinde azalmaya sebep olur. Fenotipik olarak hafif mutasyonlardır.(14, 21)

Sınıf 6 mutasyon: Bu sınıftaki mutasyonlar sonucunda üretilen KFTR fonksiyoneldir fakat stabilitesi azalmıştır. (14, 21)

Sınıf 7 mutasyon: Bu sınıftaki mutasyonlar sonucunda mRNA sentezlenememekte, dolayısıyla KFTR proteini oluşmamaktadır. Özellikleri ile sınıf 1 mutasyonlarına benzerdir; fenotipik etkisi şiddetli görülmektedir. Fakat bu sınıftaki mutasyonlar farmakolojik olarak tedavi edilememektedir. (21)



Şekil 4.1. KFTR mutasyon sınıfları(21)

4.5. Patogenez

KFTR proteini akciğer, ter bezleri, pankreas, safra yolları ve bağırsak gibi birçok ekzokrin epitelde bulunmaktadır. KFTR'deki işlev bozukluğundan ter bezleri, solunum sistemi, sindirim sistemi ve üreme sistemi etkilenir.

4.5.1. Solunum Yolu Patogenezi

KFTR kanal defekti temel olarak klor ve bikarbonat transportudur. KFTR proteinindeki defektler akciğerde mukus viskozitesinde artış ve mukosilyer klirensin bozulması ile sonuçlanır. Klor, bikarbonat ve glutatyon sekresyonunun kaybı, hava yolu yüzey sıvısının hacminin azalmasına ve oksidasyonunun artmasına neden olur. Proinflamatuvar sitokinler yoğunlaşır, bakterilerin mukosilyer klirensi azalır.

Havayolu yüzey sıvısındaki değişimler ve mukosilyer klirens için öne sürülen birçok hipotez mevcuttur. Düşük hacim hipotezi ve yüksek tuz hipotezi bunlardan kabul görenlerdir.

Düşük hacim hipotezi, KFTR disfonksiyonu nedeniyle epiteldeki sodyum kanallarının inhibisyonunun kaybının sodyum ve su yeniden emiliminde artışa yol açtığını ve sonucunda hava yolu yüzeyindeki salgıda dehidratasyon oluştuğunu öne sürer. Aynı zamanda klor transportunda bozulma, epitelin hava yolları yüzeyindeki sıvıyı düzenlemesini engeller. Perisiliyer su hacmindeki azalma, epitel ve mukus arasındaki kayganlaştırıcı tabakada yoğunlaşmaya neden olur. Buna bağlı olarak anormal siliyer fonksiyona ve mukusun temizlenmesinin bozulmasına neden olur.(22)

Yüksek tuz hipotezi, işlevsel KFTR yokluğunda, hava yolu yüzey sıvısında aşırı sodyum ve klorür tutulduğunu ileri sürer. Perisiliyer tabakadaki artan klorür konsantrasyonu, β -defensin 1 gibi önemli doğuştan gelen antibiyotik moleküllerinin fonksiyonunu bozar. Mikroorganizmaların akciğerlerde kalmasına yol açar.(22)

İnflamatuar yanıtın düzensizliği KF'li hastalarda önemli bir sorundur. Sağlıklı hücrelere kıyasla KFTR mutasyonu olan hücrelerin proinflamatuvar süreçlere yatkınlığını destekleyen veriler mevcuttur.(23) Viskozitesi artan mukus; *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakterilerin birikmesi için ortam hazırlamaktadır. *P. aeruginosa*'dan salınan flagellin, epitelyal Toll benzeri reseptör 5'i ve NF-B sinyalini ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salınmasını tetikler. Nötrofil fazlalığı nedeniyle bu yanıt hiperinflamatuvar yanıt denmektedir. Bu yanıt, akciğer dokusunda hasara neden olmaktadır. KF hastalarında hava yolu epitel hücrelerinde abartılı immün yanıt oluşmasının proinflamatuvar yanıt artışının yanında daha çok dolaylı nedenlerden olduğu düşünülmüştür.(24)

Interlökin-8, Interlökin-6, TNF-alfa, araşidonik asit metabolitlerinin KF'li hastalarda arttığı gösterilmiştir. Nükleer faktör-kB yolağının uyarılması, trombosit aktivitesinde artış ve nötrofil apoptozis bozuklukları bildirilmiştir. Aynı zamanda interlökin-10, lipoksin ve dokosahekzaenoik asit azalmıştır.(25)

4.5.2. Pankreas Hastalığı Patogenezi

Pankreas yetmezliği ile KFTR mutasyonları arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Sınıf 1, 2 ve 3 mutasyonlar ile daha sık görülmekle birlikte sınıf 1 ve 2 mutasyonu olan hastalarda yaşamın ilk yıllarında pankreas yetmezliği görülebilmektedir.(26)

KFTR proteini pankreas duktus lümeni hücrelerinde bulunmaktadır. KFTR'li hastalarda KFTR proteininin bozuk olması nedeniyle lümendeki sekresyon koyu ve yapışkandır. Koyulaşan sekresyonlar duktusta tıkanıklık ve genişlemeye yol açar, proteolitik enzimler pankreas doku hasarına, fibrozise ve yağlanmaya sebep olur. (27) (28) Öncelikle pankreas ekzokrin fonksiyonları etkilenmektedir. Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybına bağlı olarak insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeniyle diyabet gelişir. (29)

Malabsorbsiyon öncelikli olarak pankreas yetmezliğine bağlı olarak gelişir.(30)

4.5.3. Karaciğer Hastalığı Patogenezi

KFTR safra kanallarındaki epitellerin apikal yüzeyinde bulunur. KFTR'deki bozukluk safra viskozitesinde artış ile akışkanlığını etkileyerek safra yollarında tıkanıklığa ve dolayısıyla karaciğerde hasara yol açar. Karaciğer tutulumunun sadece safra yollarına bağlı değil, iyatrojenik orijinli veya karaciğer dışı hastalık tablosunun bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Karaciğer tutulumu diğer organlara göre daha az sıklıkta görülmekte olup hastaların yaklaşık üçte birini etkilemektedir.(31) Karaciğer hastalığı erkek cinsiyet, ağır genotip ve mekonyum ileus öyküsü olan hastalarda daha erken ortaya çıkan ve sık bir komplikasyondur.(32)

4.5.4. Bağırsak Tutulumunun Patogenezi

KFTR'nin normal bağırsak fonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bağırsaklarda patolojinin ne kadarının KFTR mutasyonu ile ilişkili olduğu solunum yollarındaki kadar net olmamakla birlikte klor sekresyonu, mukus üretimi ve ENaC inhibisyonunda rol alarak etkilediği düşünülmektedir.(33)

4.6. Klinik Bulgular

Akciğer bulguları tüm yaşlarda en sık görülen bulgular olup mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir, bunu gastrointestinal bulgular izlemektedir. KF klinik bulgularını yaşlara göre gruplandırmak mümkündür.

4.6.1. Perinatal Dönemde

Yapılan ayrıntılı USG'de hiperekojen bağırsak görünümü saptanabilir, mekonyum peritonit ve barsak perforasyonu olabilir.

4.6.2. Yenidoğan Döneminde

Mekonyum ileus, intestinal atrezi, uzamış sarılık, yenidoğanın hemorajik hastalığı görülebilir. Mekonyum ileus hastaların yaklaşık %15'inde görülür.(22) KF'in en erken ortaya çıkan bulgularından olup bu hastalarda IRT düzeyi normal olsa bile KF araştırılmalıdır.(13) Pankreatik yetmezlik hastaların %85-90'ında görülür, pankreas yetmezliğine bağlı malnutrisyon görülebilir.(34) Uzamış yenidoğan sarılığı, safra kanallarını viskozitesi artmış safranin tıkanması sonucu oluşur, nadirdir. Neonatal kolestaz saptanan tüm hastalarda KF araştırılmalıdır. (13)

4.6.3. Bebek ve Çocukluk Döneminde

KF hastalarında akciğerler doğumda normaldir. Sağlıklı görünen çocuklarda bile doğum sonrası dönemde akciğer enfeksiyonu ve inflamasyon süreci hızlı başlamaktadır. Kronik öksürük, tekrarlayan hışıltı atakları, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşektazi, hemoptizi gibi semptomlar ortaya çıkar.(22) Tekrarlayan nazal polip, pansinüzit, izole bronşektazi KFTR bozukluğuyla ilişkili durumlardır. (35)

KF'li hastaların yaklaşık %85'inde pankreas yetmezliği gelişmekte olup bebeklikte veya çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. Klinik olarak yağlı dışkılama, abdominal distansiyon ve büyüme geriliği görülür. Yağda çözünen vitamin eksikliklerine yol açmaktadır. Hastalığın tanımlandığı yıllarda erken dönemde malnutrisyon önemli ölüm sebebi iken; pankreatik enzim replasmanı, beslenme ve vitamin destekleri ile kontrol altına alınabilmektedir. Vitamin E eksikliğine bağlı hemolitik anemi, Vitamin A eksikliğine bağlı idiyopatik intrakranial hipertansiyon, kserozis, esansiyel yağ asidi eksikliği ile cilt döküntüleri görülebilir.(22)

Bağırsak sekresyonlarında koyulaşma, malabsorbsiyon ve azalmış motilite nedeniyle distal intestinal obstrüksiyon sendromu gelişebilir.

KF hastalarında safra yollarındaki tıkanıklığa bağlı olarak fokal biliyer siroz gelişme riski artmıştır. Akut tekrarlayan veya kronik pankreatit KFTR bozukluğu ile ilişkili olarak görülebilir.(35)

4.6.4. Adölesan ve Erişkin Döneminde

Akciğerlerde bronşektazi, atelektazi, hemoptizi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, görülebilir. Kronik pansinüzit ve tekrarlayan nazal polipler, idiyopatik tekrarlayan pankreatit, distal intestinal obstrüksiyon sendromu görülebilir.

KF hastalarında safra yollarındaki tıkanıklığa bağlı olarak fokal biliyer siroz, portal hipertansiyon gelişme riski artmıştır. Buna rağmen siroz hastaların yalnızca %5'inde ilerleyen yaşlarda görülmektedir. Portal hipertansiyon ve varis kanamaları görülebilir.(36)

Bu yaş döneminde gecikmiş puberte, azospermi, infertilite ile kendini gösterebilmektedir.
(22)

Pankreas endokrin yetmezliğine bağlı diyabet gelişmektedir. KF ilişkili diyabet 25 yaş üstü hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir. Aşikâr diyabet tanısı almasa da adölesanların yaklaşık %40'ında şeker yüklem testi bozukluk görülmektedir. On yaşında ve üzeri hastalar için yıllık şeker yüklem testi yapılması önerilmektedir.(37)

Osteoporoz vitamin D eksikliği, aralıklı kortikosteroid kullanımı, kronik inflamasyona bağlı görülebilir. Osteopeni erken yaşlarda başlar, klinik olarak daha stabil hastalarda bile erişkin dönemde görülebilmektedir.(38)

Psödobartter sendromu (hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz) tüm yaş gruplarında görülmektedir.

4.7. Tanı

KF tanısını koymak için ter testi, nazal potansiyel farkı ölçümü ve mutasyon analizi yapılabilmektedir. Altın standart ter testidir. KF tanısı KF hastalığına ait klinik bulgular, KF olan kardeş öyküsü veya yenidoğan KF tarama testi pozitifliği olan hastalarda; ayrı günlerde

yapılan iki ter testi pozitifliği (terde klor düzeyi > 60 mEq/L) veya KF ait iki mutasyonun gösterilmesi veya KF ile uyumlu nazal potansiyel farkı ölçümü ile koyulmaktadır. Yenidoğan KF taraması pozitif saptanmış, fakat KF tanısını tam karşılamayan bebeklerde KFTR ilişkili metabolik sendrom tanısı da ortaya çıkmıştır. Bu durum, ABD’de ‘KFTR ilişkili metabolik sendrom’, Avrupa’da ‘KF taraması pozitif sonuçsuz tanı’ olarak tanımlanmıştır. KFTR ilişkili metabolik sendrom; yenidoğan KF taraması pozitif saptanmış, asemptomatik bebekte ter testi ara değer (terde klor düzeyi 30-59 mEq/L) ve KF’e neden olan ikiden az mutasyon saptanmışsa veya ter testi normal ((terde klor düzeyi < 30 mEq/L) olup en az birinin KF’e neden olduğu açık olarak gösterilmemiş iki KFTR mutasyonu olmasıdır. (39)

KFTR ilişkili metabolik sendrom tanısı alan bebeklerin KF merkezi tarafından takip edilmesi gerekir. Bir kısmı asemptomatik kalırken bir kısmı ilerleyen dönemde KFTR ilişkili hastalık veya KF tanısı almaktadır.(35) İlerleyen dönemde KF tanısı alan hastaların sahip oldukları mutasyonun klinik önemi belirsiz sınıftan KF’e neden olan mutasyon sınıfına girmesi de buna sebep olabilmektedir.

4.7.1. Ter Testi

Ter testi; KF tanısı için altın standarttır ve 1959 yılında tanımlanmıştır. Terde klor düzeyi ölçümü esasına dayanır. KF hastalarında klor transportu bozulmuş olup terde sodyum ve klor değerleri yüksek saptanır. Ter testi ter bezlerinin iyontoforez ile uyarılması, terin toplanması ve terin analizi olmak üzere üç basamaktan oluşur. Ter testi, Gibson Cooke ve Macroduct yöntemleriyle yapılabilmektedir. Her iki yöntemde de iyontoforez ve ter toplama işlemleri yapılır. Terin toplanması ve analizinde farklılık vardır. Gibson Cooke yönteminde pilokarpin iyontoforezi ile terde klor düzeyi ölçümü yapılırken, Macroduct yönteminde kondüktivite ölçülür. Macroduct yönteminde terde klorun yanında sodyum, potasyum, bikarbonat, laktatın oluşturduğu kondüktivite (iletkenlik) ölçülür. (13)

Gibson Cooke yönteminde terde klor düzeyi <30 mmol/L negatif, ≥ 60 mmol/L olması pozitif kabul edilirken, 30-59 mmol/L değeri ara değer olarak tanımlanır. (40) Kondüktivite yöntemi kullanılan ter testinde ise <50 mmol/L olması negatif, ≥ 90 mmol/L olması pozitif, 50-89 mmol/L ara değer olarak tanımlanır.(41)

Pilokarpin iyontoforezi daha güvenilir bir yöntem olduğu için kondüktivite ölçümünün pozitif olması durumunda tanının desteklenmesi için Gibson Cooke yöntemiyle terde klor

düzeyi ölçümü yapılması önerilmektedir. Pratikte ter testi iki haftadan büyük, gebelik haftası en az 36 hafta, 3000 g üzerindeki bebeklere uygulanabilir. İlk 48 saatinde bebeklerde terde elektrolit düzeyleri yüksek olup yanlış pozitifliğe sebep olacağından yapılması önerilmez. Ter testi ara değer saptanan hastalara ter testi tekrarlanarak KFTR genetik analizi ile değerlendirme önerilir.

Ter testi negatifliği KF tanısından önemli ölçüde uzaklaştırırsa da *3849+10kb C>T*, *R117H*, *G551S*, *A455E*, *D1152H*, *IVS8(5T)*, *L206W*, *2789+5G>A* gibi bazı mutasyonları taşıyan KF hastalarında ter testi negatifliği görülmektedir.

Ter testi pek çok durumdan etkilenebilmektedir. Adrenal yetmezlik, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, psödohipoaldosteronizm, nefrojenik diabetes insipidus, ektodermal dizplazi, glikojen depo hastalığı tip I, egzama, malnutrisyon, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi eşlik eden durumlar ter testinde yanlış pozitifliğe sebep olabilirken; ödem, hipoproteinemi, malnutrisyon, hiponatremi, dehidratasyon yanlış negatifliğe neden olabilir. Bazı KFTR mutasyonlarına bağlı ter testi negatif sonuçlanabilir. Ter testi uygulamasında yetersiz ter toplanması yetersiz sonuç yerine negatif sonuç olarak değerlendirilebileceğinden ter testinin tecrübeli bir merkez ve uygulayıcı tarafından yapılması önem taşır.(13)

Mekonyum ileusu olan tüm bebeklere tarama testi sonucuna bakılmaksızın ter testi yapılmalıdır.

4.7.2. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü

Nazal potansiyel farkı ölçümü elektrofizyolojik bir test olup KF tanı yöntemlerinden biridir. Burun mukozasından transepitelyal potansiyel fark ölçümü yapılmaktadır. Uygulaması kolay olmadığı ve standardizasyon gerektirdiği için ve ayrıca uygulama farklılıklarından dolayı tek başına tanı yöntemi olarak kullanılamamaktadır. Tipik KF olmayan, ter testi normal, şüpheli bulunan hastalarda tanı için kullanılabilir. Bazal potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesi ile birlikte amiloride yüksek, isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF'yi gösterir. Her yaş grubunda uygulanabilir. (13)

4.7.3. Mutasyon Analizi

KFTR geninde 2000'den fazla mutasyon bildirilmiştir. Farklı ülkelerde mutasyonların çeşitliliği ve sıklığı değişmektedir. KFTR mutasyon analizi; bilinen mutasyonların hedeflendiği ve mutasyon taraması olarak iki grupta değerlendirilebilir. Tetkikin kullanıldığı bölgeye uygun belirlenmiş bir mutasyon paneli (DNA) ile veya KFTR geninin genişletilmiş DNA analizi (EGA) ile yapılabilmektedir. Genin moleküler analizi farklı yöntemler ile gerçekleştirilmektedir. Multipleks Ligasyon Bağımlı Prop Amplifikasyonu (MLPA) yöntemi ve Kantitatif Flöresan Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QF-PCR) yöntemleri ile büyük delesyonlar ve duplikasyonlar saptanabilmektedir. (42)

4.8. Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması

Günümüzde yenidoğan KF taramasının ilk basamağını tüm protokollerde kuru kanda immün reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü oluşturmaktadır. IRT yanında pankreas ilişkili protein (PAP) ve DNA tabanlı genetik çalışmalar da kullanılmaktadır.

Kuru kanda IRT incelenmesi 1979 yılında Yeni Zelanda'da Crossley ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada KF tanılı hastaların yenidoğan döneminde alınan topuk kanlarında immunreaktif tripsinojen düzeylerinin yüksek bulunması sonucu değerlendirmeye alınmıştır.(43)

IRT; pankreatik bir proenzim olup pankreas fonksiyon bozukluğu olan bebeklerde hasarlı pankreas asiner hücrelerinden aktif formuna dönüşmeden kana salınmaktadır. IRT yüksekliği KF'li bebeklerin çoğunda; pankreas yetersizliği olmasa dahi görülmektedir. IRT yüksekliği sağlıklı yenidoğanlarda da görülebilmektedir. Yaşamın ilk haftasında duyarlılığı yüksek ama özgül olmayan bir testtir. Sağlıklı yenidoğanlarda başlangıçta yüksek olsa da uzun sürmemekte, yaklaşık dört haftalık sürede normale gelmektedir. IRT'de yalancı yüksekliğe sebep olan durumlar arasında doğumda asfiksi olması, konjenital anomaliler, trizomi 13, trizomi 18 gibi kromozom anomalileri yer almaktadır. IRT'nin negatifliği KF hastalığını dışlamamaktadır.

IRT seviyesi ile KF hastalığı arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir. Yüksek IRT düzeyinin ter klor düzeyi ile ilişkili olduğu ve muhtemelen KFTR genotipinden etkilendiği

düşünülmektedir.(7) Wisconsin programında IRT>180 ng/ml olan çocuklarda ter testi yapılması önerilmiştir. (44)

IRT/IRT protokolü IRT/DNA gibi genetik tetkik içeren protokollere göre ikinci bir topuk kanı alınması gerekliliği nedeni ile tanıda gecikmelere sebep olabilmekle birlikte düşük duyarlılık ve yüksek yanlış negatif oranlarına sahiptir.(40)

PAP da yenidoğan KF taramasında kullanılan bir proteindir. KF hastalığına özgü bir protein olmamakla birlikte pankreas hasarı ile kanda düzeyinde artış olmaktadır. IRT'ye göre kanda daha uzun süre kalmaktadır. Bazı ülkelerde (*Hollanda, Almanya, Avusturya, Katalonya*) yenidoğan taramasında ikinci basamak olarak kullanılmaktadır. IRT/IRT için hastadan ikinci bir topuk kanı alınması gerekmektedir. IRT/PAP protokolünde ilk alınan topuk kanı örneğinden çalışılarak ikinci basamak tarama testi olarak kullanılabilmesi IRT/IRT protokolüne kıyasla daha erken tanı koyulmasını sağlamaktadır. IRT/PAP protokolü; IRT/DNA protokolüne göre düşük duyarlılığa ve çok düşük pozitif prediktif değere sahiptir. PAP içeren protokoller çok ırklı ülkelerde taşıyıcılığı ve KFTR ilişkili metabolik sendromu daha az tespit ettiği için avantajlı olabilir. (45) Maliyetinin taramada genetik inceleme kullanılan protokollere göre daha düşük olması avantaj olarak görülebilir.

Belirlenmiş bir mutasyon paneli ile yapılan gen analizi (DNA) ya da KFTR-genişletilmiş gen analizi (EGA) tarama protokollerinde kullanılmaktadır. IRT/DNA kullanılan protokollerin duyarlılığı toplumdaki yaygın KFTR mutasyonlarına göre değişmektedir.(7) IRT/IRT kullanan protokollere göre duyarlılığı yüksek olsa da önemi olmayan varyantların da tespit edilmesi ikinci basamakta EGA kullanılan protokoller için dezavantaj oluşturmaktadır.(46)

4.8.1. Dünyada Yenidoğan Taraması

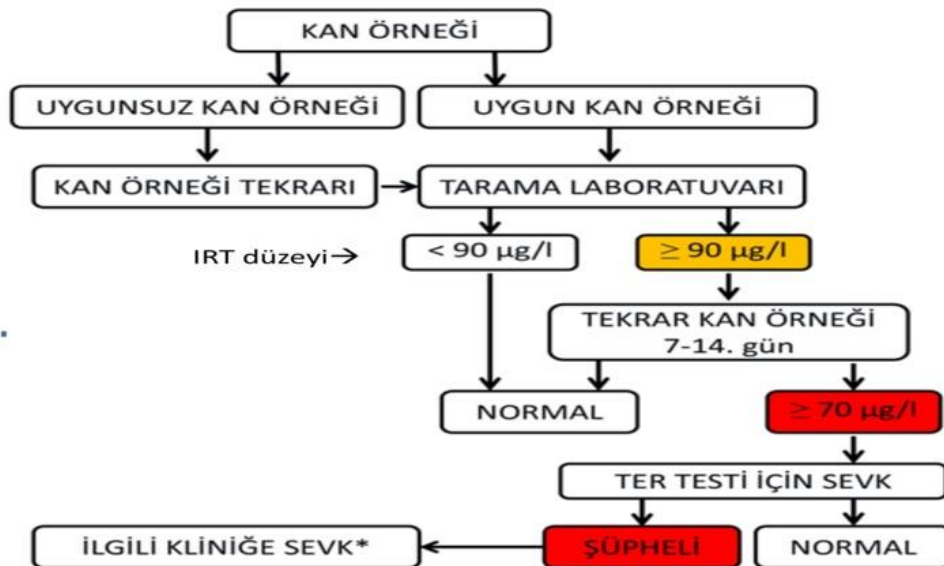
Yenidoğan taraması için dünya genelinde birinci basamak değerlendirme topuk kanından IRT ile yapılmaktadır. Test sonucu anormal görülen bebeklerde ikinci basamak tetkikler yapılmakta olup bu tetkik protokolleri ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkelerin ekonomik koşulları, genotipik heterojenitesi gibi faktörler uygulanan protokollerde rol oynamaktadır. İkinci basamakta IRT, PAP, DNA veya EGA kullanılmaktadır. Ülkelerin kullandığı bazı KF yenidoğan tarama protokolleri IRT/IRT, IRT/DNA, IRT/DNA/EGA, IRT/IRT/DNA, IRT/DNA/IRT, IRT/PAP/DNA, IRT/PAP/DNA/EGA olarak görülmektedir. Avusturya,

Portekiz, Rusya, Slovakya ve Türkiye IRT kullanmaktayken bazı ülkelerde PAP, DNA analizi veya EGA kullanılmaktadır.

Avrupalı KF nüfusunda yüksek delta F508 varyant oranı yenidoğan tarama testi olarak IRT/DNA(delta F508) yönteminin kullanılmasını kolaylaştırmıştır.(47) Danimarka’da delta F508 mutasyonu, KFTR mutasyonlarının yaklaşık %88’ini oluşturmaktadır. Amerika Wisconsin’de Rock ve ark. IRT/DNA (25 KFTR mutasyonu ile) protokolü ile yapılan yenidoğan taramasında duyarlılığın %99 olduğunu göstermiştir.(48)

4.8.2. Ülkemizde Yenidoğan Taraması

KF yenidoğan taraması, ülkemiz yenidoğan tarama programına Ocak 2015’te dâhil edilmiştir. Ülkemizde tarama topuk kanında bakılan IRT ile yapılmaktadır. IRT/IRT protokolü topuk kanında bakılan IRT düzeyi 2 kez yüksek bulunan bebeklerde ter testi yapılarak uygulanmaktadır. İlk topuk kan örneği doğumdan sonraki 3-7. günlerde alınmakta ve florometrik enzim immunoassay yöntemi kullanılarak IRT düzeyi belirlenmektedir. İlk IRT değeri 90ng/mL ve üzeri olan bebeklerden 7-14. günlerinde 2. kez topuk kanı alınmaktadır. Bu ölçümde 70ng/mL ve üzeri IRT düzeyine sahip olan bebekler KF yenidoğan taraması pozitif olarak kabul edilip ter testi için KF merkezlerine yönlendirilmektedir.



Şekil 4.2. Kistik Fibrozis yenidoğan tarama akış şeması

4.9. Tedavi

4.9.1. Akciğer Tedavisi

KF hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi akciğer hastalığıdır. Tedavide amaç akut alevlenmeleri kontrol altında tutmak, mukosilyer klirensi sağlamak dolayısıyla akciğer hasarını minimumda tutmaktır.

4.9.2. Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisi hem akut alevlenmede hem kolonizasyonun önlenmesinde önem taşımaktadır. Solunum yolundan izole edilen etkene yönelik uygun antibiyotik seçimi tedavinin önemli kısmıdır. Erken dönemde pseudomonas kolonizasyonunun engellenmesi, *Staphylococcus aureus* veya *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlerle kolonize bireylerde hastalık alevlenmesinin tedavisi, mortalite ve morbiditenin azaltılması, akciğer fonksiyonundaki düşüşün yavaşlatılması, hastalık alevlenmelerinde semptomların hafifletilmesi ve akciğer fonksiyonunun bazal değerlerine döndürülmesi için antibiyotik tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu süreçte antibiyotiklerin gelişigüzel kullanılmasından kaçınmak gereklidir.(49)

4.9.3. Mukolitik Tedavi

KF hastalarında viskozitesi artmış mukus sekresyonunu havayollarından temizlemek için osmotik tedaviler kullanılmaktadır. Dornaz alfa (rekombinant insan deoksiribonükleaz) ve hipertonic salin etkinliği kanıtlanmış mukolitik olarak kullanılmaktadırlar.

4.9.3.1. Dornaz Alfa

KF’de düşük dereceli kronik inflamasyon; yoğun nötrofil göçüne sebep olur. Bakterilerin nötrofiller tarafından yok edilmesi ile oksidanlar, proteolitik enzimler ve DNA salınır. Salınan DNA balgamın koyulaşmasına ve dayanıklı hale gelmesine neden olur. Dornaz alfa, hücre dışındaki DNA’yı parçalayarak balgam viskozitesini azaltır. Dornaz alfa tedavisi ile akciğer fonksiyonunda iyileşme, FEV1’de artış, alevlenmelerde azalma olduğu gösterilmiştir.

Hipertonik salin ve mannitol inhale tedavilerine üstünlüğünü değerlendirmek için yeterli kanıt yoktur. Altı yaş altında etkinliğine yönelik yeterli çalışma yoktur. Yan etki olarak döküntü ve ses değişikliğine sebep olabilmektedir.(50, 51)

4.9.3.2. Hipertonik Salin

Lümen tuz konsantrasyonu artışı ile su çekerek vizkositeyi azaltır. Yapılan çalışmalarda %5-7'lik hipertonik salinin mukosilyer temizlenmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir.(52) Ayrıca, %3 ve %7'lik hipertonik salin uygulaması çocuklarda güvenli bulunmuş olup solunum fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu düzelme dornaz alfaya göre daha az bulunmuştur. Olası bronkokonstrüksiyon yan etkisi nedeniyle öncesinde bronkodilatör tedavi verilmektedir.(53)

4.9.4. Bronkodilatör Tedavi

İnhale bronkodilatör tedavisi KF hastalarında göğüs fizyoterapisi ile kullanılmaktadır. İnhale hipertonik salin, inhale antibiyotik tedavilerinin kullanımı öncesinde olası bronkokostrüksiyonu azaltmak için kullanılmaktadır. Bronş hiperreaktivitesi olan hastalarda kullanılabilir. (13)

4.9.5. Anti-inflamatuvar Tedavi

KF'de akciğer hasarının temel sorumlusu kronik inflamatuvar yanıt olarak görülmektedir. Antiinflamatuvar tedavi önemli yer tutmaktadır.

2007 yılı Cochrane derlemesinin sonuçları; yüksek doz ibuprofenin KF'li çocuklarda akciğer hastalığının ilerlemesini yavaşlatabileceğini, hastane kalım süresini azaltmada etkili olabileceğini ve gastrointestinal koruma ile nispeten iyi tolere edildiğini göstermiştir. Yüksek dozda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımının uzun vadeli etkileri henüz belirlenmemiştir. (54)

KF hastalarında inhale veya oral steroid kullanımının akciğer hasarı ve alevlenmesi üzerine belirgin faydası gösterilmemiştir.(55, 56)

Makrolid grubu antibiyotiklerin sitokin üretiminde azalma ve PMNL fonksiyonunda bozulmaya sebep olarak kronik hava yolu inflamasyonunu azalttığı düşünülmektedir. KF’de seçilmiş hastalarda oral azitromisin antiinflamatuvar amaçlı kullanılır.

4.9.6. Fizyoterapi

Havayolu temizliği, mukus taşınmasında fayda sağlar. Hava yolu sekresyonlarının temizlenmesi için postural drenaj ve perküsyon, salgıları harekete geçirmek için hava yoluna *ossilasyon* yaptıran cihazlar, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) cihazları, yüksek frekanslı göğüs duvarı titreşim cihazları kullanılmaktadır. Geleneksel göğüs fizyoterapisinin diğer yöntemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Hastaların kendilerinin uygulayabileceği yöntemleri tercih etmesi muhtemeldir. Hastanın rahatlığı, uygulama kolaylığı göz önüne alınmalıdır. Çalışmalar egzersizin KF’li hastalarda faydalı olduğunu gösterse de havayolu temizlenmesine katkısına dair kanıt bulunmamaktadır.(57)

4.9.7. Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

Non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon, KF’li hastalarda ağır akut solunum yolu alevlenmelerinde önemli bir tedavidir. Uyku ve uyanıklık sırasında solunum kas yükünde ve solunum iş yükünde azalma, alveolar ventilasyonda artış, gaz değişiminde iyileşme sağlamaktadır. Göğüs fizyoterapisi sırasında desaturasyondan ve solunum kas yorgunluğundan korunmakta yardımcı olur. Yaşam süresi ve hayat kalitesinde üzerinde etkisi bilinmemektedir. (58)

4.9.8. Akciğer Nakli

Akciğer nakli çocukluk yaş grubunda ilk kez 1986 yılında yapılmıştır. (59) Son dönem hastalarda tercih edilebilen tedavi seçeneğidir. Nakil canlı vericiden lob nakli ya da kadavradan akciğer nakli şeklinde yapılmaktadır.

Akciğer naklinin endikasyonu ve zamanlaması çok önemli olmakla birlikte erişkin ve çocuklarda yaşam süresini uzatabilmektedir. Akciğer naklinde beş yıllık sağ kalım %50’nin

altındadır.(59) Akciğer nakli için ilk bir yaşta konjenital kalp hastalığı en sık endikasyonken daha sonrasında KF en sık endikasyondur. Adölesan dönem nakillerinin %72'sini KF hastaları oluşturmaktadır. (60) Optimal tedaviye rağmen ilerleyici akciğer hastalığı olan, FEV1<30 olan hastalar nakil açısından değerlendirilmelidir. Akciğer dağıtım skorlaması*'nın (*lung allocation score) geliştirilmesi beklenen yaşam süresindeki artış için önem taşımaktadır.(61)

4.9.9. Modölatör Tedavi

KFTR fonksiyonunun düzeltilmesine yönelik tedaviler son yıllarda önem kazanmıştır. Tedavi KFTR proteininin fonksiyonunu kısmi de olsa düzeltmeyi hedefler. Modölatör ilaçlar düzelticiler ve güçlendiriciler olarak sınıflanmaktadır. Hatalı proteinin transportunu düzenlemeye yardımcı ilaçlarda düzeltici, hücre zarında bulunan KFTR protein fonksiyonunu artıran ajanlar güçlendirici olarak adlandırılır.

Ivacaftor: Kullanılan ilk etkin güçlendirici modölatördür. Hücre yüzeyindeki kusurlu proteine bağlanır ve klor kanalını açık tutar.

Lumacaftor/Ivacaftor: Lumacaftor, düzeltici bir modölatördür. KFTR proteininin doğru katlanmasını ve hücre yüzeyine ulaşmasını sağlar. Lumacaftor ile KFTR proteininin yalnızca üçte biri hücre yüzeyine ulaşabilir. Ivacaftor gibi bir güçlendirici ile kombinasyon halinde kullanılarak KFTR proteini üzerindeki klorür kanalının açık tutulması hedeflenmiştir. En sık görülen KF mutasyonu olan F508del mutasyonunun iki kopyasına sahip kişiler için uygundur.

Tezacaftor/Ivacaftor: Tezacaftor, düzeltici bir modölatördür. Lumacaftor ile benzer şekilde etki eder. KFTR proteininin doğru katlanmasını, hücre yüzeyine ulaşmasını ve daha uzun süre stabil kalmasını sağlar. Tezacaftor/ivacaftor kombinasyonu lumacaftor/ivacaftor'dan daha az yan etkiye ve daha az ilaç etkileşimine neden olmaktadır.

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: Elexacaftor, en yeni düzeltici KFTR modölatörüdür. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, üçlü kombinasyon tedavi olarak kullanılmaktadır. (62) Üç KFTR modölatörünün birleştiren bu tedavi alevlenmelerin azaltılmasında, akciğer fonksiyon artışında ve KF hastalarının yaşam kalitesinin artırılmasında diğer tedavilerden daha etkili bulunmuştur. Yan etki olarak döküntü ve baş ağrısı en sık görülenlerdir. Kullanımında KCFT kontrolü önerilir.(63)

4.9.10. Gen Tedavisi

KF'de gen tedavisinde etkilenen dokulara DNA kopyasının gönderilmesi hedeflenmiştir. Gen tedavisi için in vivo çalışmalar olsa da genlerin akciğere etkili ve güvenli bir şekilde iletilmesini sağlamanın önünde çok sayıda engel vardır. (64)

4.9.11. Gastrointestinal Sistem Tedavileri

4.9.11.1. Pankreas Enzimi Tedavisi

KF'li hastaların yaklaşık %85'inde pankreas yetmezliği eşlik etmekte, ekzokrin pankreas yetmezliği tedavisinde pankreas enzim tedavisi kullanılmaktadır. Pankreas enzim replasmanı olarak lipaz, proteaz ve amilaz enzimleri kullanılmaktadır. Pankreas yetmezliği takibi klinik olarak ve fekal elastaz düzeyi ölçümü ile yapılmaktadır. Pankreas enzimi tedavisi yaşam boyu kullanılmaktadır.

4.9.11.2. Ursodeoksikolik Asit

Ursodeoksikolik asit toksik olmayan safra asididir. Karaciğer hasarı olan KF'li hastalarda kullanılır. Başlangıçta karaciğer hastalıklarında kolestaza karşı tedavi olarak bulunmuş olup antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri de gösterilmiştir. (65)

4.9.11.3. Beslenme ve Vitamin Desteği

KF hastaları beslenme açısından yakın değerlendirilmelidir. Büyüme ve gelişme geriliğini önlemek için yüksek kalorili ve yüksek yağ içeren diyet uygulanmalıdır. Pankreas yetmezliği nedeniyle yağların sindirimi ve emilimi bozulduğu için yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) desteği önemlidir. Belirli aralıklarla; elektrolitler, total protein-albümin, retinol ve retinol bağlayıcı protein, demir ve diğer mineral/eser element düzeyleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri ve koagülasyon parametreleri ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir. (66)

Terle Na kaybı arttığı için tuz desteği büyük önem taşımaktadır.(13)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğine 1 Ocak 2015-1 Temmuz 2024 tarihleri arasında yenidoğan tarama programı kapsamında topuk kanında IRT yüksekliği saptanması nedeniyle başvuran bebekler dâhil edildi. Ter toplanamadığı için ter testi yapılamayan hastalar ve bilgilerine ulaşılamayan hastalar araştırmaya dâhil edilmedi. Veriler retrospektif olarak incelendi.

Çalışmayla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından, 02.03.2023 tarihinde, i02-92-23 numaralı kararla onaylandı.

Başvuran bebeklerin cinsiyetleri; başvuru yaşları ve antropometrik ölçümleri; doğum haftaları; doğum ağırlıkları ve şekilleri; perinatal stres varlığı; prenatal dönemde yapılan ayrıntılı ultrasonografide hiperekojen bağırsak görünümü varlığı; ilk dışkı yapma zamanları; mekonyum ileus, pnömoni, uzamış sarılık, psödobartter, elektrolit bozukluğu, hastane yatışı, solunum desteği öyküsü; dışkıda yağ varlığı; fekal elastaz düzeyi; geldikleri şehirler; anne baba arasında akraba evliliği ve/veya ailede KF hastalığı varlığı; eşlik eden hastalıkları; IRT ve ter testi sonuçları; KFTR gen mutasyonları; KF tanısı alan hastaların aldıkları tedaviler kaydedildi.

Hastanemizde ter testi terde klor ölçümü tekniği ile yapıldı ve terde klor düzeyinin <30 mmol/L olması negatif, 30-59 mmol/L olması şüpheli, ≥ 60 mmol/L olması pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca başvuruların farklı merkezlerde kondüktivite yöntemi kullanılarak yapılan ter testi sonuçları da <50 mmol/L olması negatif, 50-89 mmol/L şüpheli ve ≥ 90 mmol/L olması pozitif olarak kabul edildi.

Başvuranların başvuru sırasındaki ağırlık ve boyları yaşa göre değerlendirildi. Ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre ağırlık persantilleri ve Z-skorumları Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre hesaplandı. Prematüre doğum (gebelik haftası <37) öyküsü olan başvurular düzeltilmiş yaşlarına göre değerlendirildi.

Dışkıda yağ saptanan ve varsa fekal elastaz düzeyi <200 ug/g olan hastalarda pankreas yetmezliği olduğu kabul edildi.

Pseudobartter sendromu, kan pH > 7,45, serum sodyum < 130 mmol/l ve serum klor < 90 mmol/l olan primer metabolik alkaloz olanlarda var olarak kabul edildi.

5.1. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirildi. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) ve medyan (minimum-maksimum) değerleri ile gösterildi. KF tanısı alan ve almayanların cinsiyete, anne-babaları arasında akrabalığa, mekonyum ileus tanısı alıp almamaya, hastalık öykülerinin olup olmamasına ve hastane yatışı ve cerrahi girişim öyküsü olup olmamasına göre karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulandı. Ortanca IRT1 ve IRT2 düzeylerinin cinsiyete, prematürelliğe, perinatal stres, mekonyum ileus ve pankreas yetmezliği varlığına göre karşılaştırılmasında, KF tanısı alan ve almayanların başvuru yaşlarının, antropometrik ölçüm değerlerinin, doğum haftalarının, IRT1, IRT2, terde klor düzeyi-1 ve terde klor düzeyi-2 değerlerinin karşılaştırılmasında; KF tanısı alanların cinsiyetlerine göre IRT ve terde klor düzeylerine ve tanı yaşlarına göre karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanıldı. Doğum haftası ile IRT1 ve IRT2 düzeylerinin birbirleriyle ilişkisinin ve IRT değerleri ile terde klor düzeylerinin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanıldı. KF tanısında kullanılacak IRT1 ve IRT2 değerlerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizildi.

Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

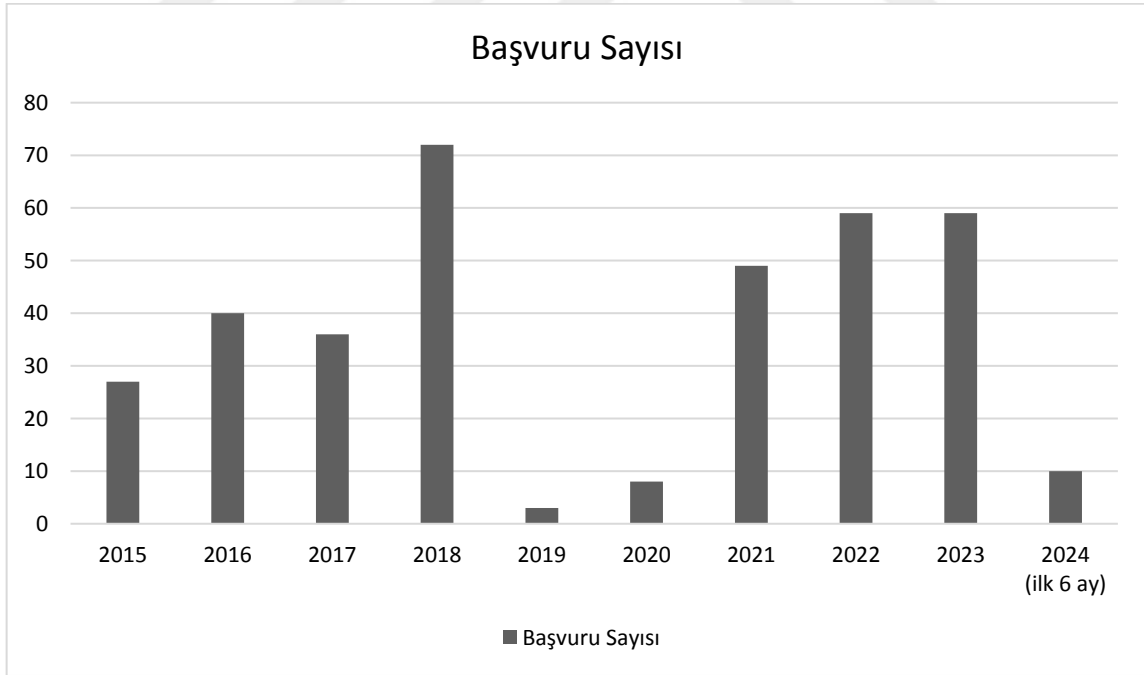
6. BULGULAR

Çalışmamızda 1 Ocak 2015-1 Temmuz 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne yenidoğan tarama programı kapsamında IRT yüksekliği nedeniyle başvuran 416 bebek retrospektif olarak incelendi. Toplamda 53 bebek (18'i ter testinin sonuçsuz kalması, 34'ü IRT sonuçlarına ulaşamaması ve 1'i tanı aşamasında takibi bırakması nedeniyle) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 363 bebek dâhil edildi (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Başvuranların cinsiyetleri

n=363		n	%
Cinsiyet	Erkek	155	42,7
	Kız	208	57,3

Başvuranların 264'ü (%72,7) Ankara'dan 99'u (%27,3) ise Ankara dışı illerden gelmekteydi. Yıllara göre başvuru sayısına bakıldığında en çok başvuru 71 başvuru ile 2018 yılında olmuştur. (Şekil 6.1)



Şekil 6.1. Yıllara göre başvuru sayısı

Başvuru yaşı ortalaması $40,50 \pm 67,07$ gün, ortancası 26 gün (9-1106) gündü (Tablo 6.2). En geç başvuru COVID-19 pandemisi döneminde ter testi yaptıramadığı için 1106 günlük (3 yaşında) olan ve ter testi normal sonuçlanan bir bebeğe aitti.

Başvuruda 30 (%8,3) bebeğin vücut ağırlığının ve 27 (%7,4) bebeğin de boya göre vücut ağırlığının -2SD altında olduğu görülmüştür. Bebeklerin başvuru antropometrik ölçümleri Tablo 6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 6.2. Başvuru antropometrik ölçümleri

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Başvuru yaşı (gün)	40,50±67,07	26,00 (9,00-1106,00)
Başvuru ağırlığı (gr)	4132,2±1125,8	4000,0 (1665-13500)
Başvuru ağırlığı persantil (%)	36,82±27,85	32,28 (,02-99,32)
Başvuru ağırlığı SDS	-0,54±1,14	-0,46 (-5,50-2,47)
Başvuru boy (cm)	53,57±4,97	53,0 (45-97)
Başvuru boy persantil (%)	41,43±32,88	36,70 (,02-99,98)
Başvuru boy SDS	-0,41±1,51	-0,34 (-5,68-2,87)
VKİ (kg/m²)	14,39±1,98	14,38 (9,23-23,65)
VKİ SDS	-0,32±1,36	-0,31 (-4,86-5,26)
VKİ persantil (%)	42,48±31,54	37,83 (,02-99,98)
Boya göre ağırlık SDS	0,14±1,72	-0,08 (-7,16-6,51)
Boya göre ağırlık persantil (%)	47,49±34,61	44,6 (,02-99,98)

Min-maks: Minimum-maksimum; **Ort:** Ortalama; **SS:** Standart sapma; **SDS:** Standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Bebeklerin doğum haftası ortalaması 38,3±2,2 (25,3-42) hafta; doğum ağırlığı ortalaması 3107,1±561,3 gr ve ortancası 3145(630-4300) gramdır. Bebeklerin 48’inin (%13,2) premature doğduğu, 14’ünde (%3,8) perinatal stres olduğu görülmüştür.

Başvuranların doğum özellikleri ve C/S nedenleri Tablo 6.3’te gösterilmiştir.

Tablo 6.3. Başvuranların doğum özellikleri ve C/S nedenleri

		Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Doğum haftası		38,3±2,2	39,0 (25,3-42,0)
Doğum ağırlığı (gr)		3107,1±561,3	3145,0(630-4300)
		n	%
Doğum şekli	C/S	187	51,6
	NYVD	176	48,4
C/S Nedeni (n=187)	Yok	118	63,1
	Mükerrer C/S	34	18,2
	Fetal distres	14	7,4
	İkiz gebelik	6	3,2
	Pelvik uyumsuzluk	4	2,1
	Preeklampsi	4	2,1
	Oligohidramniyoz	3	1,6
	Makrozomi	2	1,1
	Malpozisyon	1	,5
	Bebekte kardiyak anomali	1	,5

C/S: Sezaryen; **Ort:** Ortalama; **SS:** Standart sapma.

Bebeklerin 8'inde (%2,3) pnömoni öyküsü olup ortalama pnömoni yaşı $25,14 \pm 33,74$ (1-84) aydır. Bebeklerin 48'inde (%13,2) sarılık, 9'unda (%2,5) uzamış sarılık, 5'inde (%1,4) pankreas yetmezliği, 5'inde (%1,4) psödobartter sendromu, 7'sinde (%2) elektrolit bozukluğu, 6'sında (%1,7) hipoalbuminemi, 1'inde (%0,3) hiperekojen barsak vardır. (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Başvuranların hastalık öyküsü

	n	%
Pnömoni öyküsü	8	2,3
Sarılık	48	13,2
Uzamış sarılık	9	2,5
Pankreatik yetmezlik	5	1,4
Psödobartter Sendromu	5	1,4
Elektrolit bozukluğu	7	2,0
Hipoalbuminemi	6	1,7
Hiperekojen barsak	1	0,3

Bebeklerin 58'inde (%16) akrabalık var iken bunların 28'i (%48,3) kuzen ve 30'u (%51,7) uzaktan akraba veya aynı köydedir. Bebeklerin 1'inin (%0,3) ailesinde ölen bebek öyküsü ve 1'inin (%0,3) kardeşinde KF vardır (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Başvuranların soygeçmiş özellikleri

		n	%
Akrabalık	Var	58	16
Akrabalık derecesi (n:58)	Kuzen	28	48,3
	Uzaktan	30	51,7
Ailede ölen bebek	Var	1	0,3
Kardeşte kistik fibrozis	Var	1	0,3

Başvuran bebeklerin 91'i (%25,1) cerrahi dışı nedenlerle hastanede yatmıştır. Bu bebeklerin 27'si (%29,7) sarılık, 25'i (%27,5) yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı, 9'u (%9,9) prematürelilik, 6'sı (%6,6) pnömoni, 6'sı (%6,6) beslenememe, 6'sı (%6,6) erken neonatal sepsis (ENS), 3'ü (%3,3) hipoksemi, 2'si (%2,2) psödobartter sendromu, 2'si (%2,2) dehidratasyon, 1'i (%1) sepsis, 1'i (%1) omfalit, 1'i (%1) kardiyak anomali, 1'i (%1) annede madde kullanımı ve 1'i (%1) menenjit nedeni ile yatmıştır. Prematürelilik nedeni ile yenidoğan yatışı olan 7 (%7,7) bebeğe solunum sıkıntısı, 1(%1) bebeğe erken neonatal sepsis eşlik etmiştir. Bebeklerden 1'i (%1) pnömoni, ve 1'i (%1) psödobartter sendromu ile 2. kez hastaneye yatmıştır. Bebeklerin hastanede yatma süreleri incelendiğinde ilk yatışta ortalama $20,18 \pm 86,00$ (1-720) gün, ikinci yatışta ortalama $14,58 \pm 23,08$ (1-126) gün yatmıştır. Bebeklerin 336'sının (%92,5) solunum desteği ihtiyacı olmamıştır, 20'si (%5,5) noninvaziv ve 7'si (%2) invaziv solunum desteği almıştır (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Başvuran bebeklerin hastanede yatış özellikleri

		n	%
Cerrahi dışı nedenle hastane yatışı	Var	91	25,1
	Yok	272	74,9
Hastanede yatış nedenleri (n=91)	Sarılık	27	29,7
	Yenidoğan solunum sıkıntısı	25	27,5
	Prematürite	9	9,9
	Pnömoni	6	6,6
	Beslenememe	6	6,6
	ENS	6	6,6
	Hipoksi	3	3,3
	Psödobartter sendromu	2	2,2
	Dehidratasyon	2	2,2
	Sepsis	1	1,0
	Omfalit	1	1,0
	Kardiyak anomali	1	1,0
	Annede madde kullanımı	1	1,0
	Menenjit	1	1,0
Solunum desteği (n=27)	Non-invaziv	20	5,5
	İnvaziv	7	2,0
Hastane yatış yaşı (gün) (Ort±SS) (n=83)		20,18±86,00	1,00 (1,00-720,00)
Hastane yatış süresi (gün) (Ort±SS) (n=78)		14,58±23,08	7,00 (1,00-126,00)

Ort: Ortalama; **SS:** Standart sapma

Bebeklerin 11'inin (%3,1) cerrahi girişim öyküsü vardır. Bunların 3'ü (%27,3) mekonyum ileus, 2'si (%18,2) inguinal herni, 1'i (%9,1) duodenal atrezi, 1'i (%9,1) Hirshprung hastalığı, 1'i (%9,1) bilateral inmemiş testis, 1'i (%9,1) apendektomi, 1'i (%9,1) over torsiyonu, 1'i (%9,1) özefagus atrezisi nedeniyle ameliyat olmuştur (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Başvuran bebeklerin cerrahi girişim nedenleri

		n	%
Cerrahi girişim nedeni (n=11)	Mekonyum ileus	3	27,3
	İnguinal herni	2	18,2
	Duodenal atrezi	1	9,1
	Hirshprung hastalığı	1	9,1
	Bilateral inmemiş testis	1	9,1
	Apendektomi	1	9,1
	Over torsiyonu	1	9,1
	Özefagus atrezisi	1	9,1

Bebeklerin 17'sinde (%4,6) eşlik eden hastalık vardır. Beşinde (%29,4) astım/tekrarlayan bronşiolit, 3'ünde (%17,6) atopik dermatit, 3'ünde (%17,6) hipotiroidi, 1'inde (%5,9) Hirshprung hastalığı, 1'inde (%5,9) serebral palsi/hipoksik iskemik ensefelopati (CP/HİE), 1'inde (%5,9) TAR (Thrombocytopenia Absent Radius) sendromu, 1'inde (%5,9) dilate kardiyomiyopati, 1'inde (%5,9) trizomi 18, 1'inde (%5,9) mitokondrial hastalık eşlik etmektedir (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Başvuran bebeklerin eşlik eden hastalıkları

		n	%
Eşlik eden hastalık (n=17)	Astım/tekrarlayan bronşiolit	5	29,4
	Atopik dermatit	3	17,6
	Hipotiroidi	3	17,6
	Hirschsprung hastalığı	1	5,9
	CP/HİE	1	5,9
	TAR sendromu	1	5,9
	Dilate KMP	1	5,9
	Trizomi 18	1	5,9
	Mitokondrial hastalık	1	5,9

CP/HİE: Serebral palsi/hipoksik iskemik ensefelopati; **KMP:** Kardiyomiyopati; **TAR:** Thrombocytopenia Absent Radius

Başvuranların IRT1 ortalaması 118,97±41,64 ng/mL, ortancası 104,26 (82,10-457,50) ng/mL'dir. IRT2 ortalaması 91,30±34,93 ng/mL, ortancası 80,23 (21,84-288,76) ng/mL'dir. IRT3 ortalaması 99,70±57,41 ng/mL, ortancası 86,84 (31,21-209,00) ng/mL'dir (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Başvuranların topuk kanı IRT değerleri

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
IRT1 (ng/mL)	118,97±41,64	104,26 (82,10-457,50)
IRT2 (ng/mL)	91,30±34,93	80,23 (21,84-288,76)
IRT3 (ng/mL)	99,70±57,41	86,84 (31,21-209,00)

Ort: Ortalama; **SS:** Standart sapma. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen.

Ortanca IRT1 ve IRT2 düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldıklarında anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla p=0,427 ve p=0,743) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Başvuranların cinsiyete göre IRT1 ve IRT2 düzeylerinin karşılaştırılması

		IRT1 (ng/mL)	p*	IRT2 (ng/mL)	p*
		Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)	
Cinsiyet	Erkek	102,84 (90,00-265,00)	0,427	79,67 (24,84-288,76)	0,743
	Kız	105,20 (82,10-457,50)		80,40 (21,84-273,00)	

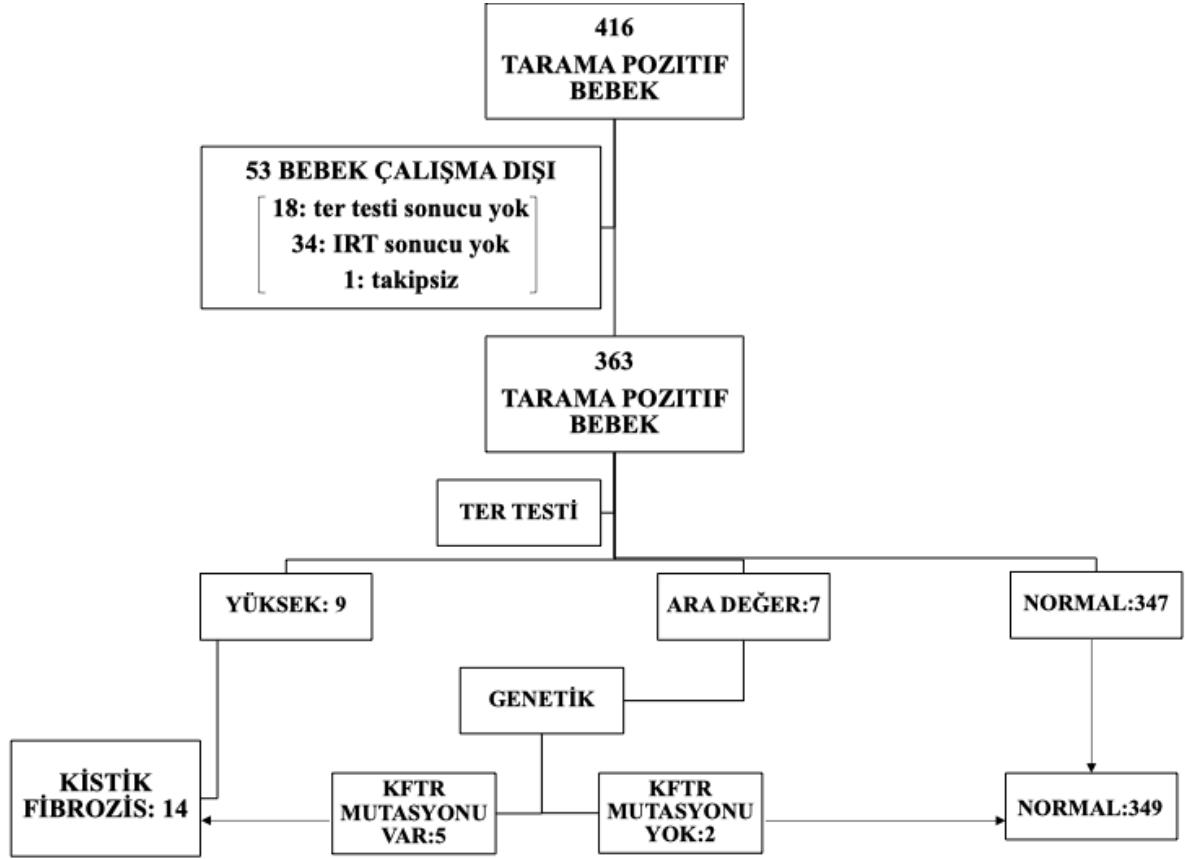
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen.

Başvuran bebeklerin tümüne ter testi uygulanmıştır. Bebeklerin ter testi sonuçlarına bakıldığında 9'u (%2,5) yüksek, 7'si (%1,9) ara değer ve 347'si (%95,6) normal olarak sonuçlanmıştır. Bebeklerin 16'sında (%4,4) KFTR genetik analizi mevcuttur. Başvuran bebeklerin 14'ü ter test ve genetik analiz sonuçlarına göre (%3,9) KF tanısı almıştır (Şekil 6.2). Bebeklerin son durumları KF ve normal olarak 2 grupta değerlendirilmiştir. Başvuranların ter testi sonuçları Tablo 6.11'de gösterilmiştir.

Tablo 6.11. Başvuranların ter testi sonuçları

	Ort±SS	Ortanca (min-maks)
Ter testi 1 (mmol/L Cl) (n=363)	14,44±11,94	11,4 (2,0-83,0)
Ter testi 2 (mmol/L Cl) (n=47)	18,78±17,90	13,00 (4,0-88,0)

Min-maks: Minimum-maksimum; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma



Şekil 6.2. Çalışma akış şeması

KF tanısı alan bebeklerin 6'sı (%42,9) erkek, 8'i (%57,1) kızdır. KF olan bebeklerin 6'sı (%42,9) Ankara'dan, 8'i (%57,1) Ankara dışından gelmektedir.

KF tanısı alanların başvuru yaşı ortancası 28 (20-130) gün, son durumu normal olanların başvuru yaşı ortancası 26 (9-1106) gün olup aralarındaki fark istatistiksel anlamlı değildir (p:0,990) (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Başvuranların KF varlıklarına göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		Kistik fibrozis		Normal		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	6	42,9	149	42,7	0,990*
	Kız	8	57,1	200	57,3	
Başvuru yaşı (gün) (Ortanca/minimum-maksimum)		28,0 (20,0-130,0)		26,0 (9,0-1106,0)		0,309**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

KF'lerde anne baba arasındaki akrabalık oransal olarak fazla görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı görülmemiştir (Tablo 6.13). Sadece KF tanısı alan 1 başvuranın kardeşinde de KF tanısı vardır.

Tablo 6.13. Başvuranların KF varlıklarına göre soy geçmişinin karşılaştırılması

		Kistik fibrozis		Normal		p*
		n	%	n	%	
Akrabalık	Var	3	21,4	55	15,7	0,478
	Yok	11	78,5	294	84,2	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

KF tanısı alan bebeklerin IRT-1, IRT-2 ve terde klor düzeylerinin ortancaları normal bebeklerin düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (her dört karşılaştırma için $p < 0,001$) (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Başvuranların KF varlıklarına göre IRT ve ter testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Normal		p*
	Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)		
IRT1 (ng/mL)	211,90 (115,00-457,50)		102,94 (82,10-346,39)		<0,001
IRT2 (ng/mL)	203,20 (67,13-273,00)		79,67 (21,84-288,76)		<0,001
Terde klor düzeyi-1 (mmol/L)	54,7 (36,7-83,0)		11,0 (5,0-50,0)		<0,001
Terde klor düzeyi-2 (mmol/L)	45,0 (28,8-88,0)		12,0 (4,0-41,0)		<0,001

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen.

KF tanısı alanların tanı yaşı ortalaması $81,79 \pm 66,14$ (15-255) gün, ortancası 67,5 (15-255) gündür. KF hastalarında cinsiyete göre IRT, ter testi ve tanı yaşı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. KF hastalarının cinsiyete göre IRT ve terde klor düzeyleri ve tanı yaşlarının karşılaştırılması

	Erkek	Kız	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
IRT1 (ng/mL)	188,51 (150,00-238,28)	211,90 (115,00-457,50)	0,998
IRT2 (ng/mL)	173,24 (82,00-215,00)	217,60 (67,13-273,00)	0,345
Terde klor düzeyi-1 (mmol/L)	48,1 (36,7-79,0)	72,5 (62,0-83,0)	0,181
Terde klor düzeyi-1 (mmol/L)	43,5 (28,8-85,5)	63,5 (39,0-88,0)	0,533
Tanı yaşı (gün)	82,5 (23,0-174,0)	60,0 (15,0-255,0)	0,950

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

KF tanısı alanlar ile son durumu normal olan bebeklerin başvuru antropometrik ölçümlerinin ortancaları karşılaştırıldığında; ağırlık persantili ve SDS'si, boy persantili ve SDS'si ve VKİ SDS'si KF'li bebeklerde düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,003, p=0,003, p=0,020, p=0,017 ve p=0,050) (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. Başvuranların kistik fibrozis tanısı alıp almamalarına göre antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis	Normal	p*
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Doğum ağırlığı (gr)	2880,0 (2415,0-3775,0)	3170,0 (630,0-4300,0)	0,141
Başvuru ağırlığı (gr)	3350,0 (2600,00-6300,0)	4000,0 (1665-13500,0)	0,069
Başvuru ağırlığı persantil	4,71 (0,03-83,15)	33,00 (0,02-99,32)	0,003
Başvuru ağırlığı SDS	-1,67 (-3,42-0,96)	-0,42 (-5,50-2,47)	0,003
Başvuru boy (cm)	52,5 (46,0-59,5)	53,0 (45,0-97,0)	0,735
Başvuru boy persantil	7,90 (0,07-99,76)	38,25 (0,02-99,98)	0,017
Başvuru boy SDS	-1,42 (-3,19-2,82)	-0,28 (-5,68-2,87)	0,018
VKİ (kg/m²)	12,95 (10,60-19,39)	14,39 (9,23-23,65)	0,150
VKİ SDS	-1,20 (-3,30-1,79)	-0,26 (-4,86-5,26)	0,050
VKİ persantil (%)	12,63 (0,05-96,33)	38,02 (0,02-99,98)	0,051
Boya göre ağırlık SDS	-0,61 (-3,43-2,35)	-0,06 (-7,16-6,51)	0,251
Boya göre ağırlık persantil (%)	27,28 (0,03-99,06)	45,81 (0,02-99,98)	0,247

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **SDS:** Standart sapma skoru, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

Başvuranların 3'ünde (%0,8) mekonyum ileusu görülmüş olup bunların 2'si KF tanısı almıştır. KF'li bebeklerde mekonyum ileusu görülme oranı (%14,3) normal bebeklerin oranından (%0,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,004) (Tablo 6.17). Mekonyum ileus olan 3 hasta dışında başvuruların hepsinde ilk 48 saatte dışkılama olmuştur.

Tablo 6.17. Başvuranların mekonyum ileus görülme durumlarının kistik fibrozis olup olmama durumuna göre karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Normal		p*
	n	%	n	%	
Mekonyum ileusu	2	14,3	1	0,3	0,004

*Kikare analizi

KF'lilerin doğum haftası ortancası 38,1 (36-40) hafta, son durumu normal olanlarda ise 39 (25,3-42) haftadır ve iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,168).

Son durumu normal olan bebeklerin 7 (%2,1)'sinde pnömoni öyküsü mevcuttur. KF tanısı alan bebeklerin hiçbirinde sarılık öyküsü bulunmamaktadır. KF olan bebeklerde elektrolit bozukluğu görülme oranı (%42,9) normal bebeklerde görülme oranından (%0,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001). (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Başvuranların kistik fibrozis olup olmamalarına göre hastalık öykülerinin karşılaştırılması

	Kistik fibrozis		Normal		p*
	n	%	n	%	
Pnömoni öyküsü	1	7,1	7	2,1	0,280
Sarılık	0	,0	48	13,7	0,231
Uzamış sarılık	0	,0	9	2,6	0,536
Elektrolit bozukluğu	6	42,9	1	,3	<0,001

*Kikare analizi

KF olan bebeklerde cerrahi girişim öyküsü oranı (%21,4) normal bebeklerin oranından (%2,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,007) (Tablo 6.19).

Tablo 6.19. Başvuranların kistik fibrozis olup olmamalarına göre hastane yatışı ve cerrahi girişim öyküsünün karşılaştırılması

		Kistik fibrozis		Normal		p*
		n	%	n	%	
Hastane yatışı		7	50,0	90	25,7	0,069
Cerrahi girişim öyküsü		3	21,4	8	2,4	0,007
Solunum desteği	Non-invaziv	0	,0	20	5,8	
	İnvaziv	1	7,1	6	1,7	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

KF tanısı konan 14 hastanın 11'ine (%78,6) tedavi başlanmış olup bu hastaların 11'ine (%100) multivitamin/beslenme, 5'ine (%45,5) pankreas enzimi, 3'üne (%27,3) inhale tedavi ve 1'ine (%9,1) modülör tedavi uygulanmıştır. Üç hastanın tedavi durumu bilgisine ise ulaşılamamıştır. (Tablo 6.20). KF tanısı alanların terde klor testi ve genetik sonuçları Tablo 6.21'de sunulmuştur.

Tablo 6.20. Kistik fibrozis tanısı alanların tedavi durumları

		n	%
Tedavi (n=14)	Var	11	78,6
	Bilinmiyor	3	21,4
Tedavi türü (n=11)*	Multivitamin beslenme	11	100,0
	Pankreatik enzim	5	45,5
	İnhale tedavi	3	27,3
	Modülör tedavi	1	9,1

*Birden fazla tedavi türü alan bebek vardır.

Tablo 6.21. KF tanısı alanların terde klor testi ve genetik sonuçları

KF tanısı alanlar	Terde klor testi sonucu (mmol/L)	Varyant cDNA ismi		Varyant Protein İsmi	Mutasyon Önemi
1	79	7T Polimorfizmi			KF'e neden olmayan varyant
2	77	c.1521_1523del 9T Polimorfizmi	Homozigot	p.Phe508del	Patojen varyant KF'e neden olmayan varyant
3	62	c.3909C>G c.3872A>G	Heterozigot Heterozigot	p.Asn1303Lys p.Gln1291Arg	Patojen varyant Muhtemel patojen varyant
4	65	c.1521_1523del	Heterozigot	p.Phe508del	Patojen varyant
5	83	c.1521_1523del c.3963+1	Heterozigot	p.Phe508del	Patojen varyant Patojen varyant
6	47,4	c.1521_1523del Ekzon11 delesyonu	Heterozigot Heterozigot	p.Phe508del	Patojen varyant Patojen varyant
7	76,5	c.1521_1523del	Homozigot	p.Phe508del	Patojen varyant
8	70,5	c.1521_1523del c.2125C>T	Heterozigot Heterozigot	p.Phe508del p. Arg709X	Patojen varyant Patojen varyant
9	70,8	c.2051_2052delinsG	Homozigot	p.Lys684SerfsX38	Patojen varyant
10	69,5	c.2052del	Homozigot	p.Lys684fsX38	Patojen varyant
11	36,7	c.3476C>T c.1000C>T	Heterozigot Heterozigot	p.Ser1159Phe p.Arg334Trp	Patojen varyant Patojen varyant
12	53	c.1521_1523del	Heterozigot	p.Phe508del	Patojen varyant
13	41,3	c.1521_1523del	Homozigot	p.Phe508del	Patojen varyant
14	48,9	c.254G>A c.1545_1546del	Heterozigot Heterozigot	p.Gly85Glu p.Tyr515	Patojen varyant Patojen varyant

Mekonyum ileusu olanların ortanca IRT1 değeri olmayanların değerinden anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,043). Pankreas yetmezliği olanların ortanca IRT1 ve IRT2 değerleri olmayanların değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (her ikisinde de p<0,001) (Tablo 6.22).

Tablo 6.22. IRT1 ve IRT2 düzeylerinin prematürelilik, perinatal stres, mekonyum ileusu ve pankreas yetmezliği varlığına göre karşılaştırılması

		IRT1 (ng/mL)	p*	IRT2 (ng/mL)	p*
		Ortanca (min-maks)		Ortanca (min-maks)	
Prematürelilik	Var	101,05 (90,00-250,52)	0,171	83,44 (67,13-246,40)	0,053
	Yok	105,20 (82,10-457,50)		79,31 (21,84-288,76)	
Perinatal stres	Var	122,26 (90,44-250,52)	0,546	87,11 (70,00-246,40)	0,055
	Yok	104,00 (82,10-457,50)		79,67 (21,84-288,76)	
Mekonyum ileusu	Var	140,00 (126,44-238,28)	0,043	202,42 (67,13-210,00)	0,347
	Yok	103,74 (82,10-457,50)		80,06 (21,84-288,76)	
Pankreas yetmezliği	Var	219,55 (208,83-457,50)	<0,001	255,41 (198,51-273,00)	<0,001
	Yok	103,44 (82,10-346,39)		79,67 (21,84-288,76)	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen; **min-maks:** Minimum-maksimum.

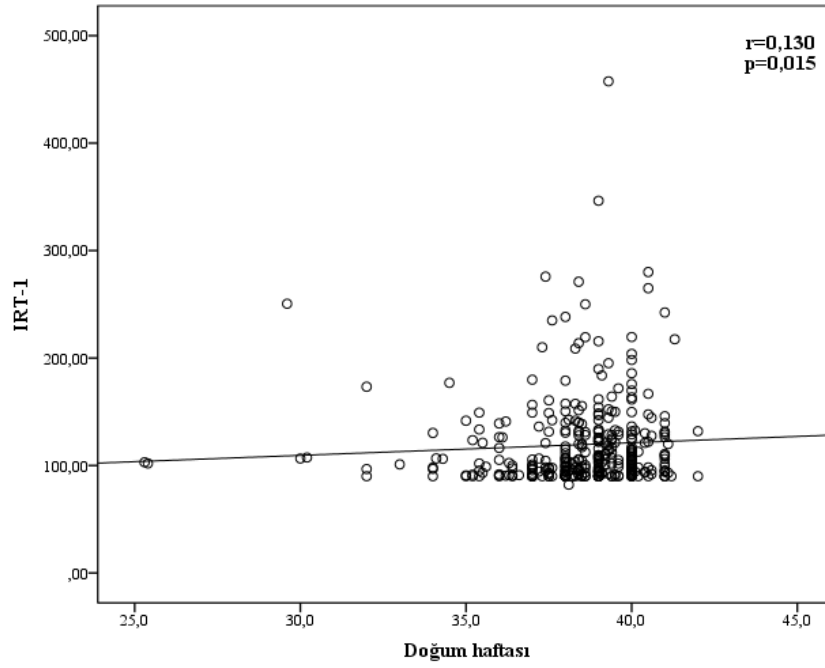
Doğum haftası ile IRT1 arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 6.23, Şekil 6.3).

IRT2 ile doğum haftası arasında negatif korelasyon görülmüş olup istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Doğum ağırlığı ile IRT1 arasında pozitif, IRT2 arasında negatif korelasyon görülmüş olup istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (Tablo 6.23).

Tablo 6.23. Doğum haftası ve doğum ağırlığının IRT değerleri ile korelasyonu

		IRT1 (ng/mL)	IRT2 (ng/mL)
Doğum haftası	r	0,130	-0,102
	p	0,015	0,063
	n	0348	0331
Doğum ağırlığı (gr)	r	0,088	-0,102
	p	0,106	0,067
	n	0336	0320

IRT: İmmün reaktif tripsinojen



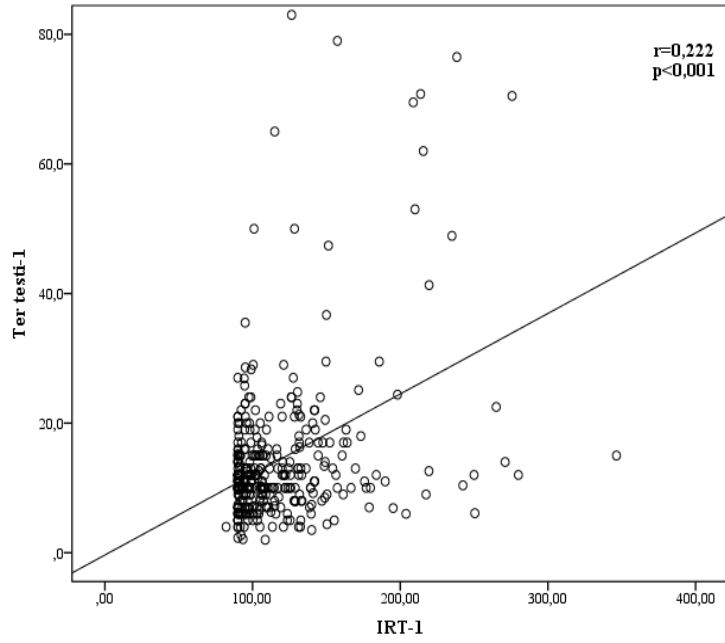
Şekil 6.3. Doğum haftası ile IRT1 düzeyleri korelasyonu. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen

IRT değerleri ve terde klor düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde IRT1 değerleri ile birinci ve ikinci terde klor düzeyleri arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür (Tablo 6.24, Şekil 6.4).

Tablo 6.24. IRT değerleri ile terde klor düzeylerinin korelasyonu

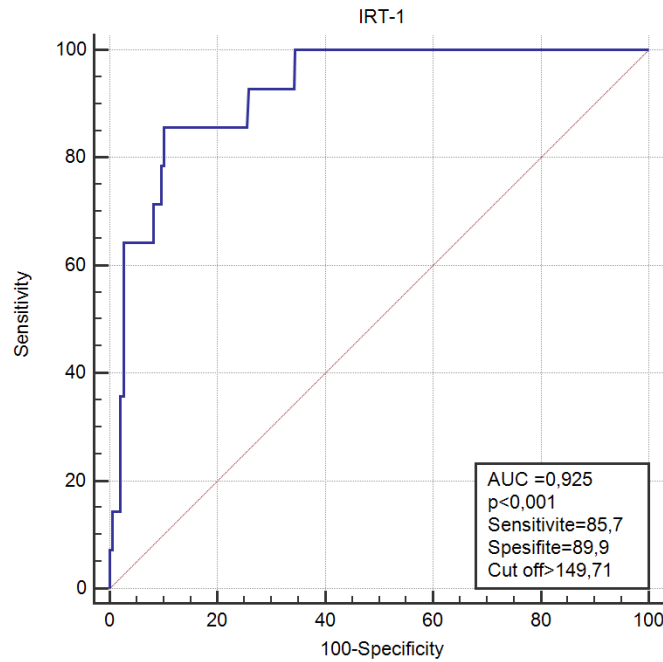
		IRT1 (ng/mL)	IRT2 (ng/mL)	IRT3 (ng/mL)
Terde klor düzeyi-1 (mmol/L)	r	0,222	0,066	0,048
	p	<0,001	0,227	0,910
	n	359	341	8
Terde klor düzeyi-2 (mmol/L)	r	0,313	0,236	-
	p	0,034	0,115	-
	n	46	46	1

IRT: İmmün reaktif tripsinojen.



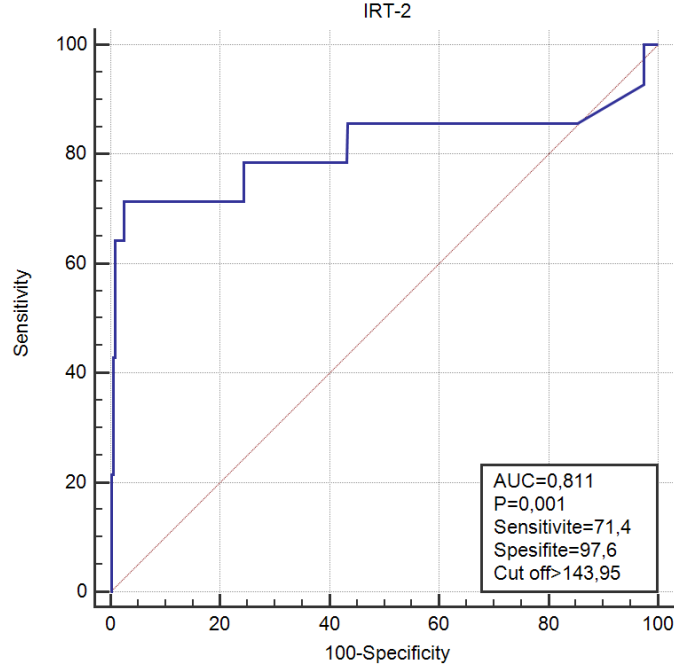
Şekil 6.4. IRT1 ile ter testi-1 korelasyonu. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen

IRT1 değerlerinin KF’i predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve eşik değerleri belirlenmiştir. IRT1 için eşik değer 90 alındığında duyarlılık %100, özgüllük %15,7 ve pozitif prediktif değer %4,6 olarak bulunmuştur. IRT1 için 149,71 değeri eşik olarak alındığında %85,7 duyarlılık, %89,9 özgüllük saptanmış ve pozitif prediktif değer %25,5 iken negatif prediktif değer ise %99,4 bulunmuştur (Şekil 6.5).



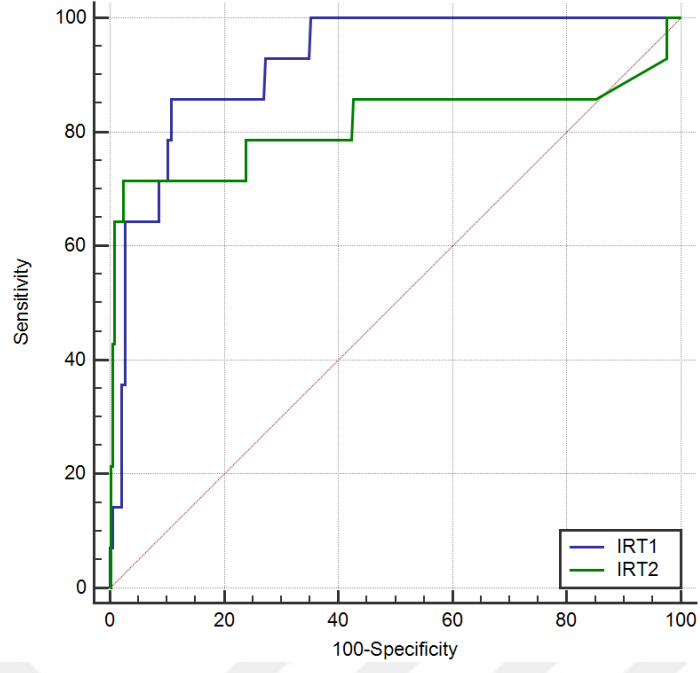
Şekil 6.5. Kistik fibrozis için IRT1 değerinin ROC eğrisi. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen

IRT2 değerinin KF'i predikte edebilmeleri ROC analizi ile araştırılmış ve eşik değerleri belirlenmiştir. IRT2 için eşik değeri 70 aldığında duyarlılık %85,7, özgüllük %14,7, pozitif prediktif değer %4,1 olarak bulunmuştur. IRT2 için 143,95 değeri eşik olarak alındığında %71,4 duyarlılık, %97,6 özgüllük saptanmış ve pozitif prediktif değer %55,6 iken negatif prediktif değer ise %98,8 bulunmuştur (Şekil 6.6).



Şekil 6.6. Kistik fibrozis için IRT2 değerinin ROC eğrisi. **IRT:** İmmün reaktif tripsinojen

IRT1 ve IRT2 KF tanısını ayırt edebilme yetenekleri karşılaştırıldığında her ikisinin de ayırt edebilme gücünün yüksek olduğu ve birbirlerinden farklı olmadıkları gözlenmiştir ($p=0,096$) (Şekil 6.7).



Şekil 6.7. Kistik fibrozis için IRT1 ve IRT2 değerinin ROC Eğrisi. **IRT**: İmmün reaktif tripsinojen

7. TARTIŞMA

KF tüm sistemleri etkileyen otozomal resesif geçişli, kalıtsal bir hastalıktır. KFTR adlı klor kanalının kusuru sonucu oluşmakta ve tüm ekzokrin bezleri etkilemektedir. KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk epitel hücrelerinin plazma membranında klor transportunun bozulmasına neden olur. KF sıklığı beyaz ırkta yaklaşık 2000-3500 canlı doğumda 1 olup taşıyıcılık oranı 1/25 olarak bildirilmiştir. Akraba evliliğinin sık olduğu ülkemizde net sıklığı bilinmemektedir. İç Anadolu'da yapılan çalışmada sıklığının 1/3400 olduğu gösterilmiştir. Hastalık sıklığı ile KF tüm dünyada da önem taşıyan bir hastalıktır. Yenidoğan taraması uygun maliyetli ve önemli bir halk sağlığı stratejisidir. Tarama programı hastalıkta erken tanıya imkân vermektedir. Hedefe yönelik modülatör tedavilerin artması ile hastaların erken tanı alması giderek daha fazla önem taşımaktadır.(67)

Yenidoğan KF taraması ülkemizde topuk kanında bakılan IRT ile yapılmaktadır. IRT bir proenzim olup, kuru kanda IRT incelenmesi 1979 yılında KF tanılı hastaların yenidoğan döneminde alınan topuk kanlarında IRT yüksek bulunması sonucu değerlendirmeye alınmıştır. Yaşamın ilk günlerinde KF olmayan yenidoğanlarda da IRT yüksekliği görülebilmekte olup sonrasında hızla azalmaktadır. Bu nedenle yükseklik saptanan yenidoğanlarda testin tekrarı gerekmektedir. (68)

Tüm yenidoğan tarama protokollerinde ilk basamakta yaşamın ilk haftasında bakılan IRT kullanılmaktadır. Pozitif prediktif değeri artırmak için sonraki basamaklarda farklı yaklaşımlar vardır. Ülkemizde IRT/IRT protokolü uygulanmaktadır. Topuk kanında bakılan IRT değeri 2 kez yüksek bulunan bebekler ter testi yapılması için uygun merkezlere yönlendirilmektedir. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS) IRT tarama testi için pozitif prediktif değerinin %30'un, duyarlılığın %95'in üzerinde olmasını önermektedir. Çalışmalar sonucunda IRT/IRT protokolü kullanan ülkelerde IRT1 ve IRT2 için eşik değerleri ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde kabul edilen bu değerler IRT1 için 90 ng/mL, IRT2 için 70 ng/mL'dir.

Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS)' ne göre yenidoğan taraması pozitif olan bebeklerin 35-58. günler arasında KF merkezine başvurmuş ve değerlendirilmiş olmaları gerekmektedir. Çalışmamızda başvuru yaşı ortalaması 40,50±67,07, ortancası 26 (9-1106) gündür. Ailesel nedenler, COVID-19 pandemisi, hastane yatışları nedenlerine bağlı olarak geç başvurular olabilmekte ama mevcut haliyle taramanın etkin uygulandığı gözlenmektedir.

Çalışmamızdaki 363 başvuranın 155'i (%42,7) erkek ve 208'i (%57,3) kız olup erkek/kız oranı 0,75'tir. Başvuranların 14'ü (%3,8) KF tanısı almıştır. KF tanısı alanların 6'sı (%42,8) erkek, 8'i (%57,2) kızdır. KF tanısı alanların da erkek/kız oranı 0,75 olup UKKS 2023 verilerinde KF'lilerde erkek/kız oranı 1,13 bulunmuştur. (69)

Hastanemizde 2019 yılında yapılmış olan çalışmada tarama pozitifliği ile 4 yıllık süreçte başvuran 184 bebek değerlendirilmiştir. Erkek/kız oranı 0,62, başvuru yaşları ortancası 26 (9-98) gün olarak bulunmuştur; 184 bebekten 2'si KF tanısı almış, 4'ü de olası KF olarak toplamda 6 hasta izleme alınmıştır. (70)

Çalışmamızda KF tanısı alanların tanı yaşı ortalaması $81,79 \pm 66,14$ (15-255) gün, ortancası 67,5 (15-255) gündür. Cinsiyete göre tanı yaşında anlamlı farklılık görülmemiştir. UKKS 2017 verilerinde 1170 KF'linin tanı yaşı ortancası 1,7 yıl olarak verilmiş olup 2023 verilerinde tanı yaşı ortancası 3,96 aydır, cinsiyete göre farklılık yoktur. Yıllara göre farklılığa bakıldığında taramanın erken tanıya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. IRT/IRT protokolü kullanan diğer ülkelere bakıldığında KF yenidoğan taraması pozitif olan hastaların tanı alma yaşı Kuzey Makedonya'da 29 gün, Rusya'da 69 gün olarak bulunmuştur.(71, 72)

Gürsoy ve arkadaşlarının yenidoğan tarama programını değerlendirdiği ülkemizden bildirilen çalışmada yenidoğan tarama programı ile tanı alan ve tarama yapılmadan tanı alan KF hastaları değerlendirilmiştir. Tarama ile tanı alanların daha erken tanı aldığı, vücut ağırlık Z skorlarının daha iyi olduğu ve kronik Staphylococcus Aureus enfeksiyonunun daha düşük oranda olduğu gözlenmiştir.(73) Çalışmamız tarama yapılmadan tanı alan KF'lileri içermemekte ama tanı yaşları geç olmamasına rağmen KF'lilerin başvuru boy, ağırlık ve VKI z skorları son durumu normal olanlara göre anlamlı düşük bulunmuş olup boya göre ağırlıkta anlamlı farklılık görülmemiştir.

Akrabalık oranı ülkemizde yaklaşık %25'tir. Karakoç ve arkadaşları Marmara Üniversitesi'nde takip edilen KF hastalarında akrabalık oranını %38,3 bulmuştur. Çalışmamızda akrabalık oranı %15,9 ve KF tanısı alanların akrabalık oranı %21,4'tür. Akrabalık oranında KF tanısı alan ve normal grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

Mekonyum ileus sıklıkla hastalığın ilk bulgusu olup %15-20 hastada görülmektedir. Çalışmamızda mekonyum ileusu 3 vakada görülmüş olup bunlardan 2'si KF tanısı almıştır. KF tanılılar arasında mekonyum ileus %14,2 oranında görülmüştür. Psödobartter sendromu KF tanısı alan hastaların 5'inde (%35,4) görülmüştür. UKKS ilk verilerinde hastaların %5,5'inde mekonyum ileusu tespit edilmiştir. En sık görülen komplikasyon ise psödobartter sendromu olup %10 hastada görülmüştür. (74)

IRT düzeyi etnik köken, yaş, cinsiyet, KFTR genotipinden etkilenmektedir.(75) IRT yüksekliği; prematürelilik, trizomiler, perinatal stres varlığı, taşıyıcılık durumunda da görülebilmektedir. Çalışmamızda 1 (%0,3) hastada trizomi, 1 (%0,3) hastada TAR sendromu, 1 (%0,3) hastada mitokondrial hastalık olan kişi tespit edilmiştir. Bebeklerin 48'inde (%13,2) prematürelilik, 14'ünde (%3,8) perinatal stres olduğu görülmüştür. Prematüreliliğin IRT üzerine etkisi istatistiksel anlamlı saptanmamıştır. Perinatal stres varlığında da IRT daha yüksek görülmüş ama istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Bilinenin aksine mekonyum ileusu olanlarda IRT düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. KF tanısı alanlarda IRT1 ve IRT2 değerleri son durumu normal olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gürsoy ve arkadaşlarının 3 merkez ve 6 yıllık izlemi içeren çalışmasında da benzer şekilde anlamlı yükseklik görülmüştür.(76)

Çukurova Üniversitesi'nin tarama pozitifliği ile başvuran 184 bebek ile yapılan çalışmasında Erkek/kız oranı 0,89'dur. Başvuranların IRT ortalamaları çalışmamıza benzerlik göstermekte olup IRT1 ortancası 101,8 ng/L (90-368), IRT2 ortancası 80,1 ng/L (70-259) bulunmuştur ve 12 (%6,5) bebek KF tanısı almıştır. (77)

Çalışmamızda IRT1 için 90 ng/mL ve IRT2 için 70 ng/mL eşik değerleri alındığında IRT-1 için duyarlılık %100, özgüllük %15,7 ve pozitif prediktif değer %4,6 olarak bulunmuştur. IRT-2 için duyarlılık %85,7, özgüllük %14,7, pozitif prediktif değer %4,1 olarak bulunmuştur. Ülkemizde kullanılan eşik değerler kabul edildiğinde çalışmamızda duyarlılık yüksek olmasına rağmen hem özgüllük hem de pozitif prediktif değerlerin ECFS standartlarına göre düşük olduğu görülmektedir. IRT1 için 149,71 değeri eşik değer olarak alındığında %85,7 duyarlılık, %89,9 özgüllük saptanmış ve pozitif prediktif değer %25,5 iken negatif prediktif değer ise %99,4; IRT2 için 143,95 değeri eşik değer olarak alındığında %71,4 duyarlılık, %97,6 özgüllük saptanmış ve pozitif prediktif değer %55,6 iken negatif prediktif değer ise %98,8 olup hastalık için belirleyici olduğu görülmüştür.

Hacettepe Üniversitesi'nin 5 yıllık tarama deneyimini aktaran çalışmasına 683 bebek dâhil edilmiştir. Bunların %11,4'ü KF tanısı almıştır. Tarama testinin duyarlılığı %84,9 ve pozitif prediktif değeri %9,4 olarak bulunmuştur. Düşük duyarlılık ve pozitif prediktif değerler nedeniyle yeni eşik değerlerine ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. (78)

Gürsoy ve arkadaşlarının yaptığı 3 merkezin 6 yıllık deneyimini paylaşan çalışmada tarama pozitif çocukların verileri değerlendirilmiş, 815 çocuktan 58'ine (%7,1) KF tanısı konulmuştur. Birinci ve ikinci IRT'lerin ortanca değerleri 157,2 (103,7–247,6) ve 113,0 (84,0–201,5) µg/L'dir. Mevcut protokolda kullanılan IRT değerlerinde birinci IRT için duyarlılık %96,6, özgüllük %17,2, ikinci IRT için duyarlılık %96,6, özgüllük %20,5 olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değer %7,1 olarak bulunmuştur. IRT1 için eşik değeri 116,7 µg/L olarak hesaplandığında duyarlılık %69,0, özgüllük %69,6, IRT2 için eşik değeri 88,7 µg/L olarak belirlendiğinde duyarlılık %69,0 ve özgüllük %69,0 ve pozitif prediktif değer %4,3 olarak verilmiştir. Taramanın duyarlılığı yüksek olmasına rağmen pozitif prediktif değeri KF tarama programlarından beklenenden oldukça düşük bulunmuş, yanlış pozitif tarama sonuçları tarama stratejisinin revize edilmesiyle aşılabilir şekilde öneri getirilmiştir.

Özdemir ve arkadaşlarının 2019'da yayımlanan Mersin'de yapılmış çalışmasında KF yenidoğan taraması pozitif gelen bebekler değerlendirilmiştir. Tarama yapılan 82.273 yenidoğandan 512 bebek pozitif saptanmış, bunlardan 9'u (%1,7) KF tanısı almış, 3 yıllık KF görülme sıklığı yaklaşık 1/9300 bulunmuştur. KF'yi tanımlamak için IRT testinin duyarlılığı %90,0 ve özgüllüğü %99,4 pozitif prediktif değeri %1,8, olarak bulunmuştur.(79)

Diğer ülkelere baktığımızda KF yenidoğan tarama programı ulusal olarak ilk olarak 1980 yılında İngiltere'de uygulamaya başlanmıştır. 2004 yılına kadar IRT-IRT, 2004'ten sonra IRT-DNA-IRT protokolü uygulanmıştır. Güncel eşik değerleri IRT1 ve IRT2 için 70 ve 60 ng/mL olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerleri ile özgüllük değeri %96,0, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %67,3 ve %82,2 olarak bulunmuştur. (80)

Brezilya'da KF, yenidoğan taramasına 2001 yılında dâhil edilmiştir ve IRT/IRT protokolü kullanılmaktadır. Dört yıllık incelemeyi içeren bir çalışma duyarlılığı %79,6, özgüllüğü %99,9, pozitif prediktif değeri %6,1 bulunmuştur. IRT1 ve IRT2 için eşik değeri 70 ng/mL kullanılmakta olup IRT2'nin 90'a çıkarılmasının uygun duyarlılık ve özgüllük ile sonuçlanırken yanlış pozitifliği azalttığı gösterilmiştir.(81)

KF yenidoğan taraması, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılından itibaren tüm eyaletlerde uygulamaya başlanmıştır. Eyaletlere göre IRT/IRT, IRT/DNA ve IRT/IRT/DNA gibi farklı tarama programları kullanılmaktadır. Rock ve arkadaşlarının 2005'te yayımlanmış olan makalesinde IRT eşik değeri 170 olarak alınmış, IRT ve 25 KFTR geninin kullanıldığı DNA tarama programı ile duyarlılık %99 ve Wisconsin'de KF insidansı 1/3983 olarak bulunmuştur.(48)

Tarama protokollerinde IRT/DNA bile kullanılsa yanlış negatiflikler olabilmektedir. İtalya'da 2002'de yapılan çalışmada tarama negatif KF hastaları değerlendirilmiştir. On yıllık süreçte IRT/IRT, IRT/IRT/F508del, IRT/IRT/DNA protokolleri kullanılmış olup 196 KF'ten 15 (%7,6)'inde tarama yanlış negatif sonuçlanmıştır. Bu hastaların klinikleri hafif seyretmiş, akciğer tutulumları olmamıştır ve F508Ddel, D1152H, R1066C, R334W, G542X ve N1303K mutasyonları saptanmıştır. IRT/DNA analizi IRT/IRT'den ve sadece F508del bakmaktan daha anlamlı görülmüştür. (82) Çalışmamızda tanı alan bir KF hastasının IRT1 düzeyi (126,44 ng/mL) yüksek olmasına rağmen IRT2 düzeyi 67,1 ng/mL'dir. Taramadan kaçabilecek bir hasta olup genetik mutasyonu F508del ve c.3963+1 heterozigot olarak bulunmuştur. Özgeçmişinde mekonyum ileusu, psödobartter sendromu ve hipovolemik şok nedeni ile hastane yatışı ve yoğun bakım izlemi olan bir hastadır.

Çalışmamızda 14 KF hastasının 8 (%57,1)'inde en az bir F508del mutasyonu bulunmuştur. Avrupa'da F508del en sık görülen KFTR mutasyonudur, yaklaşık %80 hastada en az 1 alelde mutasyon görülmektedir.(83) Ülkemizde genetik çeşitlilik fazladır. UKKS 2023 verilerine göre 2258 hastanın 266'sı (%11,7) F508del homozigot mutasyonuna sahip olup en az bir alelde F508del mutasyonu olan hasta sayısı 349'dur (%15,45). Bunu N1303K, 1677delTA ve 2789+5G>A mutasyonları izlemektedir.

Genetik çeşitlilik gösteren toplumlarda belirli bir genetik panel oluşturmaktaki zorluk genetik analizi tarama programına dâhil etmeyi zorlaştırmaktadır. KF'ye neden olan varyantların çeşitli olduğu bazı ülkelerde tarama programında ikinci basamakta EGA yer almaktadır.(84) Bazı ülkelerde IRT1 eşik değerleri dışında belli IRT düzeyinin üzerindeki bebekler direkt KF merkezine yönlendirilmekte ve EGA uygulanmaktadır. Uygulanan bu yaklaşım 'Safety net' olarak tanımlanmaktadır. Bu uygulama pozitif prediktif değeri artırmaktadır ama KF tarama pozitif kesin olmayan tanı vakalarında artışa neden olmaktadır.(46)

Danimarka F508del mutasyonun yüksek görüldüğü bir ülke olup KF yenidoğan taramasına 2016 yılında başlamıştır. KF'lilerin yaklaşık %96'sı en az bir F508del mutasyonuna sahiptir. Tarama protokolü olarak IRT/DNA/EGA kullanılmaktadır. IRT düzeyi 50 ng/mL üzerinde olan bebeklerde F508del mutasyonuna bakılmakta, tek bir F508del mutasyonu varsa veya IRT düzeyi 145 ng/mL'nin üzerindeyse KFTR EGA yapılmaktadır. (85)

İsviçre'de IRT/DNA/IRT protokolü uygulanmaktadır. IRT1 için eşik değeri 70 ve üzeri olan bebeklere DNA analizi (18 varyant) yapmakta olup mutasyon bulunamamışsa veya IRT1>100 ise "safety net" olarak 3. Basamakta IRT2>70 ng/mL kullanılmaktadır. İngiltere Galler bölgesinde IRT/DNA (8 varyant) protokolü 1996'da kullanılmaya başlanmıştır. IRT1 eşik değeri 52 ng/mL olarak belirlenmiştir, ama IRT1>170 ise varyant bulunamadıysa bile ter testi yapılması önerilmektedir. Katalonya bölgesinde IRT/DNA (50 varyant)/IRT protokolü 1999'dan beri uygulanmaktadır. IRT1 eşik değeri 60'tır. IRT1>150 ve DNA analizinde 0 veya 1 mutasyon varsa IRT (eşik değer: 35 ng/mL) tekrar bakılmaktadır. Norveç 2012 yılından beri IRT/DNA (152 varyant)/EGA protokolü ile tarama uygulamaktadır. IRT1 eşik değeri 40 ng/mL'dir. IRT1>120 ve DNA analizi ile varyant saptanamadıysa ise EGA yapılmaktadır.(84)

Avrupa Survey çalışması sonucunda Türkiye ve Rusya'da ulusal tarama programının başarıyla kullanıldığı, bunun KF hastaları üzerine olumlu etkisinin olduğu ama ailelerin takipten kaybolması durumunun sorun olduğu belirtilmiştir. Benzer bir durum da Almanya'da tarama pozitif vakaların uzmana danışma sorumluluğu ailelere bırakılmış olduğu için yaşanmaktadır. (84) Çalışmamızda başvuran 416 bebekten ter testi ara değer olan 1 bebek ve ter testi yetersiz sonuçlanan 18 bebek hastanemizde takipten çıkmış olup 5 bebek dışında diğerlerinin farklı merkezlerde ter testi yaparak normal sonuçlar edindiği öğrenilmiştir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya 155'i (%42,7) erkek ve 208'i (%57,3) kız olan 363 bebek dâhil edilmiştir. Erkek/kız oranı 0,75'tir.
2. Başvuru yaşı ortancası 26 gün (9-1106 gün) gündür.
3. IRT1 ortancası 104,26 ng/mL (82,10-457,50), IRT2 ortancası 80,23 ng/mL (21,84-288,76)'tür.
4. IRT1 ve IRT2 düzeylerinde cinsiyete göre anlamlı farklılık görülmemiştir. (p:0,427, p:0,743)
5. Başvuranların terde klor düzeyi ortancası 11,4 mmol/L (2-83)'tür.
6. Başvuranların 14'ü (%3,8) KF tanısı almıştır.
7. KF tanısı alanların 6'sı (%42,9) erkek, 8'i (%57,1) kızdır.
8. KF tanısı alan bebeklerin IRT1, IRT2 ve terde klor değerleri normal bebeklerin değerlerinden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (hepsinde $p < 0,001$).
9. KF hastalarında cinsiyete göre IRT ve terde klor düzeyleri ile tanı yaşında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).
10. KF tanısı alanlar ile son durumu normal olan bebeklerin başvuru antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; ağırlık, boy ve VKİ SDS değerleri KF'li bebeklerde anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,003$, $p = 0,017$ ve $p = 0,050$).
11. KF tanısı alan bebeklerin 8'inde (%57,1) en az bir F508del mutasyonu mevcuttur.
12. IRT1 ile terde klor düzeyleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur ($r:0,22$).
13. IRT1 için eşik değeri 90 ng/mL alındığında duyarlılık %100, özgüllük %15,7 ve pozitif prediktif değer %4,6 olarak bulunmuştur.

14. IRT2 için eşik değeri 70 ng/mL alındığında duyarlılık %85,7, özgüllük %14,7, pozitif prediktif değer %4,1 olarak bulunmuştur.
15. Duyarlılık değeri beklenene yakinken pozitif prediktif değerler olması gerekenden oldukça düşük bulunmuştur.
16. IRT1 için 149,71 ng/mL değeri eşik değer olarak alındığında %85,7 duyarlılık, %89,9 özgüllük saptanmış ve pozitif prediktif değer %25,5 iken negatif prediktif değer ise %99,4 olup iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür.
17. IRT2 için 143,95 ng/mL değeri eşik değer olarak alındığında %71,4 duyarlılık, %97,6 özgüllük saptanmış ve pozitif prediktif değer %55,6 iken negatif prediktif değer ise %98,8 olup hastalık için iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür.
18. Safety net kullanan bazı ülkelerde IRT 145 ng/mL üzerinde ise genişletilmiş KFTR gen analizi yapılmaktadır. Bu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda bulunan IRT değerleri; duyarlılık istenenden düşük olduğu için tarama eşik değeri olmasa da KF belirleyiciliği için önem taşımaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. QUINTON PM. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. *Physiological Reviews*. 1999;79(1):S3-S22.
2. ANDERSEN DH. CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS AND ITS RELATION TO CELIAC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY. *American Journal of Diseases of Children*. 1938;56(2):344-99.
3. Quinton PM. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)*. 2007;22:212-25.
4. ANDERSEN DH, HODGES RG. CELIAC SYNDROME: V. Genetics of Cystic Fibrosis of the Pancreas With a Consideration of Etiology. *American Journal of Diseases of Children*. 1946;72(1):62-80.
5. DI SANT'AGNESE PA, DARLING RC, PERERA GA, SHEA E. ABNORMAL ELECTROLYTE COMPOSITION OF SWEAT IN CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS : Clinical Significance and Relationship to the Disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-63.
6. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5):475-82.
7. Paracchini V, Seia M, Raimondi S, Costantino L, Capasso P, Porcaro L, et al. Cystic fibrosis newborn screening: distribution of blood immunoreactive trypsinogen concentrations in hypertrypsinemic neonates. *JIMD Rep*. 2012;4:17-23.
8. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450-3.
9. Hangül M, Pekcan S, Köse M, Acıcan D, Şahlar TE, Erdoğan M, et al. The Incidence of Cystic Fibrosis in the Central Region of Anatolia in Turkey Between 2015 and 2016. *Balkan Med J*. 2019;36(3):179-83.
10. Rosenow T, Oudraad MC, Murray CP, Turkovic L, Kuo W, de Bruijne M, et al. PRAGMA-CF. A Quantitative Structural Lung Disease Computed Tomography Outcome in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1158-65.
11. Coverstone AM, Ferkol TW. Early Diagnosis and Intervention in Cystic Fibrosis: Imagining the Unimaginable. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8.
12. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46(1):133-41.
13. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı Ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*. 2011;12(2).
14. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117-33.
15. Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell*. 2003;115(7):837-50.
16. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059-65.

17. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-80.
18. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
19. Çobanoğlu N, Özçelik U, Çakır E, Şişmanlar Eyüboğlu T, Pekcan S, Cinel G, et al. Patients eligible for modulator drugs: Data from cystic fibrosis registry of Turkey. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(9):2302-6.
20. The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2) [cftr2.org](http://www.cftr2.org) [Available from: <http://www.cftr2.org>].
21. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):662-74.
22. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
23. Cohen-Cymerknoh M, Kerem E, Ferkol T, Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax*. 2013;68(12):1157-62.
24. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(2):C218-30.
25. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, Shea JC, Ollero M, Hopper IK, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med*. 2004;350(6):560-9.
26. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):199-201.
27. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, Mostafa OA. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1066-9.
28. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatol*. 2007;7(5-6):447-50.
29. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, Wasserfall CH, Campbell-Thompson ML, Theriaque DW, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*. 2006;55(7):1939-45.
30. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):35-49.
31. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(6):529-36.
32. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
33. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:467-91.
34. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-31.
35. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros*. 2021;20(5):810-9.

36. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007;56(8):1153-63.
37. Elder DA, Wooldridge JL, Dolan LM, D'Alessio DA. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with cystic fibrosis and no prior history of diabetes. *J Pediatr*. 2007;151(6):653-8.
38. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1888-96.
39. Bayav S, Çobanoğlu N. Kistik Fibroziste yenidoğan taraması ve tanı süreci. *Türkiye Klinikleri Çocuk Gastroenterolojisi*. 2023;1. Baskı(Kistik Fibrozis ve Gastrointestinal Sistem):13-8.
40. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr*. 2017;181s:S33-S44.e2.
41. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği*.
42. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(1):51-65.
43. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*. 1979;1(8114):472-4.
44. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr*. 2003;143(6):707-12.
45. Sommerburg O, Hammermann J. Pancreatitis-Associated Protein in Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Strengths and Weaknesses. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(2):28.
46. Bergounoux A, Lopez M, Girodon E. The Role of Extended CFTR Gene Sequencing in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Int J Neonatal Screen*. 2020;6(1):23.
47. Gregg RG, Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Hassemer D, Mischler EH. Application of DNA analysis in a population-screening program for neonatal diagnosis of cystic fibrosis (CF): comparison of screening protocols. *Am J Hum Genet*. 1993;52(3):616-26.
48. Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S73-7.
49. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-51.
50. Yang CL, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:65-7.
51. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.
52. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):Cd001506.
53. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1100-6.

54. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):Cd001505.
55. Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1997;77(2):124-30.
56. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, McNamara S, Waltz DA, Gibson RL. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. *Chest.* 2007;132(4):1212-8.
57. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir Med.* 2006;100(2):191-201.
58. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(1):39-46.
59. Faro A, Mallory GB, Visner GA, Elidemir O, Mogayzel PJ, Jr., Danziger-Isakov L, et al. American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(2):285-92.
60. Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report-2005. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(8):968-82.
61. Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(6):589-94.
62. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(7):334-41.
63. Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, et al. Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29359.
64. Pickles RJ. Physical and biological barriers to viral vector-mediated delivery of genes to the airway epithelium. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(4):302-8.
65. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36 Suppl 1:S3-12.
66. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):246-59.
67. Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):653-61.
68. Travert G, Heeley M, Heeley A. History of Newborn Screening for Cystic Fibrosis-The Early Years. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(1):8.
69. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2023 Yılı Verileri: Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği; [Available from: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2024/11/2023-UKKS-2.pdf>].
70. ÇULLAS İLARSLAN NE, ÖZCAN G, YILDIRIM DN, GÜNAY F, ÇOBANOĞLU N. Evaluation of Patients Referred Following Cystic Fibrosis Newborn Screening: Four Year Experience of A Single-Center. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastaliklari Dergisi.* 2019;13(4).

71. Fustik S, Anastasovska V, Plaseska-Karanfilska D, Stamatova A, Spirevska L, Pesevska M, et al. Two Years of Newborn Screening for Cystic Fibrosis in North Macedonia: First Experience. *Balkan J Med Genet.* 2021;24(1):41-6.
72. Sherman V, Kondratyeva E, Kashirskaya N, Voronkova A, Nikonova V, Zhekaite E, et al. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Russia: A Catalyst for Improved Care. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(2):34.
73. Ramasli Gursoy T, Aslan AT, Asfuroglu P, Sismanlar Eyuboglu T, Cakir E, Cobanoglu N, et al. Clinical findings of patients with cystic fibrosis according to newborn screening results. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14888.
74. Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Cinel G, et al. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):541-8.
75. Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C. False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):813-8.
76. Ramasli Gursoy T, Asfuroglu P, Sismanlar Eyuboglu T, Aslan AT, Yilmaz AI, Unal G, et al. Evaluation of specificity and sensitivity of IRT/IRT protocol in the cystic fibrosis newborn screening program: 6-year experience of three tertiary centers. *Eur J Pediatr.* 2023;182(3):1067-76.
77. Şaşıhüseyinoğlu A, Altıntaş DU, Bişgin A, Doğruel D, Yılmaz M, Serbes M. Two years of newborn screening for cystic fibrosis in Turkey: Çukurova experience. *Turk J Pediatr.* 2019;61(4):505-12.
78. Nayir Buyuksahin H, Emiralioglu N, Ozsezen B, Ademhan Tural D, Sunman B, Guzelkas I, et al. Cystic fibrosis newborn screening: Five-year experience from a tertiary care center. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(2):403-10.
79. Özdemir A, Doğruel D. Newborn Screening for Cystic Fibrosis in Mersin Province: Yearly Assessment of the National Program. *Turk Thorac J.* 2020;21(2):100-4.
80. Calvin J, Hogg SL, McShane D, McAuley SA, Iles R, Ross-Russell R, et al. Thirty-years of screening for cystic fibrosis in East Anglia. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1043-7.
81. Godoy C, Brito PP, Amorim T, Souza EL, Boa-Sorte N. IRT/IRT as a newborn cystic fibrosis screening method: optimal cutoff points for a mixed population. *Cad Saude Publica.* 2024;40(7):e00150623.
82. Padoan R, Genoni S, Moretti E, Seia M, Giunta A, Corbetta C. Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2002;91(1):82-7.
83. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893-9.
84. Munck A, Berger DO, Southern KW, Carducci C, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. European survey of newborn bloodspot screening for CF: opportunity to address challenges and improve performance. *J Cyst Fibros.* 2023;22(3):484-95.
85. Skov M, Baekvad-Hansen M, Hougaard DM, Skogstrand K, Lund AM, Pressler T, et al. Cystic fibrosis newborn screening in Denmark: Experience from the first 2 years. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):549-55.