

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



KİSTİK FİBROZİSLİ ÇOCUKLARDA
FEKAL KALPROTEKTİN DÜZEYLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Damla GÖKÇEER AKBULUT

(Tez Danışmanı: Prof.Dr. Özlem DURMAZ)

İSTANBUL-2015

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof.Dr. Mübeccel Demirkol başta olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Özlem Durmaz'a,

Tez çalışmamın konusunun belirlenme aşamasında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Vildan Ertekin'e, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Prof.Dr. Zeynep Tamay'a,

Tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mustafa Serdar Cantez'e,

Çalışma örneklerimin analizlerinde yardımcı olan Çocuk Gastro Eser Element Laboratuvarı sorumlusu Sayın Doç.Dr. Tülin Özden'e ve tüm çalışanlarına, genetik alanında bilgilerinden faydalandığım Sayın Sonay Temurhan'a, tezim süresince emeği geçen İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, bana inanan aileme ve yanımda olan eşime sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Damla GÖKÇEER AKBULUT

Kasım 2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
ŞEKİL LİSTESİ.....	İV
TABLO LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Tanım ve Tarihçe	7
2.2. Epidemiyoloji ve Genetik	8
2.2.1. Kistik Fibrozis Transmembran Regulatorü (KFTR).....	8
2.3. Patogenez ve Prognoz	13
2.4. Klinik Bulgular	14
2.4.1. Kistik Fibroziste Akciğer Tutulumu.....	16
2.4.2. Kistik Fibroziste Gastrointestinal Sistem Tutulumu	17
2.4.3. Kistik Fibroziste Hepatobiliyer Sistem Tutulumu	23
2.4.4. Kistik Fibroziste Kardiyak Tutulum	23
2.4.5. Kistik Fibroziste Genitoüriner Sistem Tutulumu.....	24
2.5. Tanısal Yaklaşım.....	24
2.5.1. Prenatal Tanı	25
2.5.2. Yenidoğan Tarama Programı	25
2.5.3. Klasik Tanı Yöntemleri	26
2.5.4. Moleküler-Genetik Tanı Yöntemleri	27
2.6. Tedavi.....	29
2.6.1. Semptoma Yönelik Tedavi Yaklaşımları.....	30
2.6.2. Gen Tedavisi	32

2.7. Kistik Fibrozis ve İntestinal İnflamasyon İlişkisi	33
2.8. Fekal Kalprotektin	34
2.9. Kistik Fibrozis ve Kalprotektin İlişkisi	37
3. HASTA VE YÖNTEMLER	38
3.1. Etik Kurul Onayı	38
3.2. Hasta Grubu	38
3.3. Kontrol Grubu	42
3.4. Gaita örneklerinin alınması ve saklanması	42
3.5. Kalprotektin ölçümü	43
3.6. İstatistiksel Yöntem	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Genel Değerlendirmeler	45
4.2. Hasta Olgularına İlişkin Değerlendirmeler	50
4.3. Genetik Mutasyon Tiplerine Göre Fekal Kalprotektin Düzeyleri	58
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER	89
Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği	89
Hasta Takip Formu Örneği	94
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu	97
9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	98
Genel	98
Eğitim	98
Kurs ve Kongreler	99
Yurtdışı Rotasyonu	99
Poster Sunumları	100
Yayınlar	100

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. KFTR proteini yapısı [2].....	9
Şekil 2. KFTR proteininin hücre zarındaki görünümü.....	9
Şekil 3. KFTR mutasyonları [38].....	11
Şekil 4. Gruplardaki yaşa göre boy, kilo ve VKİ ölçümlerinin Z skorları dağılımı.....	46
Şekil 5. Gruplardaki yaşa göre boy, kilo ve VKİ ölçüm medyanlarının Z skorları dağılımı ...	47
Şekil 6. Gruplara göre Z skoru düzeylerine ilişkin dağılım	47
Şekil 7. Gruplara göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı.....	49
Şekil 8. Çocukların genetik mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar	56
Şekil 9. Fekal kalprotektin ortalamasının mutasyonlara göre dağılımı.....	59
Şekil 10. Genetik mutasyon tipine göre tüm mutasyonları taşıyanların dağılım şeması	59
Şekil 11. Ter testi ile fekal kalprotektin düzeyleri ilişkisi.....	61
Şekil 12. Pulmoner alevlenme varlığına göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı.....	62
Şekil 13. Pankreas fonksiyonu durumuna göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı	64
Şekil 14. Pankreatik enzim replasmanı varlığına göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı .	65

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Kistik fibrozis komplikasyonları [8]	15
Tablo 2. Kistik fibroziste akciğer hastalığı tedavisi [1]	30
Tablo 3. Kistik fibroziste besin gereksinimleri [85]	31
Tablo 4. Fekal kalprotektin düzeyi yüksek saptanan hastalıklar.....	36
Tablo 5. Relatif tartıya göre beslenme durumunun değerlendirilmesi [163]	39
Tablo 6. Gruplara göre büyüme gelişmeye ilişkin yaş ve cinsiyet ile birlikte tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi.....	45
Tablo 7a. Gruplara göre fekal kalprotektin düzeylerinin değerlendirilmesi	48
Tablo 7b. Gruplara göre fekal kalprotektin düzeylerinin dağılımı.....	48
Tablo 8. Hasta grubun tanımlayıcı özelliklerine ilişkin dağılımlar.....	50
Tablo 9. Eşlik eden morbiditelerin dağılımı.....	50
Tablo 10. İlaç kullanımına ilişkin dağılımlar	51
Tablo 11. Semptom ve dışkılama özellikleri ve pankreatik fonksiyonlarına ilişkin dağılımlar	52
Tablo 12. Laboratuvar bulgularının dağılımı	53
Tablo 13. Hastaların ter testi 1 ve 2 değerleri dağılımı.....	54
Tablo 14. Hastalarda fekal elastaz-1 düzeylerinin dağılımı	55
Tablo 15. Hastaların dışkı kimotripsin aktivitesinin dağılımı	55
Tablo 16. Hastaların steatokrit düzeylerinin dağılımı	55
Tablo 17. Genetik mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar.....	56
Tablo 18. Genetik mutasyonlardan diğer mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar.....	57
Tablo 19. Genetik mutasyon tiplerine göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı	58
Tablo 20. Tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar sonuçları ile fekal kalprotektin ilişkisi	60
Tablo 21. Tanımlayıcı özellikler ile fekal kalprotektin ilişkisi	61

Tablo 22. Semptomatoloji ile fekal kalprotektin ilişkisi	62
Tablo 23. Laboratuvar bulguları ve pankreatik fonksiyon ile fekal kalprotektin ilişkisi	63
Tablo 24. İlaç kullanımları ile fekal kalprotektin ilişkisi	64
Tablo 25. Eşlik eden morbiditeler ile fekal kalprotektin ilişkisi	66

KISALTMALAR

Δ	: Delta
μgr	: Mikrogram
μL	: Mikrolitre
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
ABC	: Adenozin trifosfat bağlayan kaset proteinleri
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABPA	: Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ARMS	: Multipleks amplifikasyon refrakter mutasyon
ASP	: Allel spesifik polimeraz zincir reaksiyonu
ATP	: Adenozin trifosfat
bp	: Baz çifti
cDNA	: Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit
Cl	: Klor
CRP	: C-reaktif protein
DAMPs	: Hasar ilişkili moleküller
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DİOS	: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
ELISA	: İmmun assay yöntemi
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalı
ER	: Endoplazmik retikulum
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FEV ₁	: Zorlu ekspiryumun 1.saniyesinde çıkarılan gaz volümü
FKP	: Fekal kalprotektin
gr	: Gram
HCO ₃	: Bikarbonat
ICAM-1	: Hücreler arası adezyon molekülü
IL	: İnterlökin
IRT	: İmmunreaktif tripsinojen
İBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
kb	: Kilo baz

kDa	: Kilo dalton (ağırlık birimi)
KF	: Kistik fibrozis
KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mRNA	: Haberci RNA
MFL	: Mikroflovmetre
MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
MRP-8	: Myeloid ilişkili protein-8
Na	: Sodyum
NBD	: Nükleotid bağlayan bölge
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NSAİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
ORCC	: Dışarı doğru uzanan klor kanalları
PAGE	: Poliakrilamid jel elektroforezi
PaO ₂	: Parsiyel arteriel oksijen basıncı
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PERT	: Pankreatik enzim replasman tedavisi
PKA	: Protein kinaz A
RDA	: Sağlıklı kişiler için önerilen günlük doz
ROMK	: Böbrek dış medulla potasyum kanalı
RNA	: Ribonükleik asit
SD	: Standart sapma
SIBO	: İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz kan hücresi (lökosit)

ÖZET

GÖKÇEER D, Kistik Fibrozisli Çocuklarda Fekal Kalprotektin Düzeyleri. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2015.

Fekal kalprotektin (FKP); başlıca inflamatuvar bağırsak hastalıklarında olmak üzere, bağırsak duvarındaki lökosit döngüsünün ve bağırsak lümeni içerisine nötrofil migrasyonunun arttığı durumlarda dışkıda yüksek konsantrasyonda bulunabilen bir belirteçtir.

Kistik fibrozis (KF); beyaz ırkta en sık görülen, otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalık olup en önemli mortalite ve morbidite nedeni akciğerlerde görülen inflamasyondur. Akciğer inflamasyonunun yanısıra hastalarda intestinal inflamasyon da gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyon görüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada kistik fibrozis tanılı hastalarda fekal kalprotektin değerlerinin belirlenmesi ve fekal kalprotektin düzeyine etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme ve/veya Çocuk Allerji Bilim Dalı'ndan takip edilen kistik fibrozis tanılı 1-18 yaş arası 45 hasta (19 kız, 26 erkek, medyan:8 yaş, yaş ortalaması 8.6 ± 4.6 yıl) ve bilinen sağlık sorunu olmayan 45 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu (24 kız, 21 erkek, medyan:7 yaş, yaş ortalaması 7.1 ± 3.9 yıl) dahil edildi. Hastaların tanı aldığı yaş, dışkı örneğinin verildiği tarih, cinsiyet, etnik kökeni, boyu, kilosu, relatif tartısı ve malnütrisyon düzeyi, vücut kitle indeksi (normal, aşırı kilolu, obez), fekal kalprotektin testi için dışkı örneği verilen tarihteki şikayetleri (karın ağrısı, gaz distansiyonu, kusma, ateş, pulmoner alevlenmeler), dışkılama durumu (sıklık, kıvam), ter testi sonuçları, enfeksiyon geçirme sıklığı (yılda kaç kez geçirildiği), hastane yatış öyküsü, morbidite öyküsü (mekonyum ileusu, ameliyat geçirme, bağırsak operasyonu, distal intestinal obstrüksiyon sendromu), fekal kalprotektin testi için dışkı örneği verilen tarihteki antibiyotik kullanım öyküsü (inhaler, oral, intravenöz) ve hastaya pankreatik enzim replasmanı yapıp yapılmadığı, hastanın pankreatik fonksiyonu ve dosyasında kayıtlı laboratuvar sonuçlarından fekal kalprotektin testi için örnek verme zamanı öncesi veya sonrası 1-6 ay süre içinde bakılmış olan beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein değerleri ayrıca genetik mutasyonu, tam dışkı analizi, fekal elastaz-1 düzeyleri, dışkı kimotriptik aktivite düzeyi oluşturulmuş hasta takip formuna ve poliklinik dosyalarından elde edilen verilere uygun şekilde kaydedildi. Bu değişkenler ile fekal kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı. Hastaların 2009-2014 tarihleri arası poliklinik

dosya kayıtları ile hastanemiz otomasyon sistemi aracılığı ile geçmiş laboratuvar sonuçlarından faydalanıldı. Araştırmaya katılan çocuklara ve ailelerine sorular sorularak bilgiler alındı. Ulaşılamayan veriler, otomasyon sistemindeki kayıtlı telefon numaralarından ailelere ulaşılarak tamamlandı. Katılımcılardan 1 kez dışkı örneği alınarak fekal kalprotektin düzeyleri immunotest yöntemi olan *PhiCal*® Calprotectin ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile ölçüldü.

Çalışmamızda kistik fibrozis tanılı hasta ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, boya göre tartı, cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$; $p<0.01$). Hasta ve kontrol grubunda fekal kalprotektin düzeyleri ortalaması sırasıyla 177.8 ± 3 (19-1913) $\mu\text{g/g}$ ve 53.7 ± 2.2 (13-253) $\mu\text{g/g}$ dışkı olarak bulundu ($p<0.001$). Hasta çocukların fekal kalprotektin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Karın ağrısı ve gaz şikayetleri olup olmaması, hastaların C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, fekal elastaz, dışkı kimotripsin aktivitesi, steatokrit, boğaz kültürü sonuçları, dışkıda yağ varlığı, tanı alma yaşları, yıllık enfeksiyon geçirme sıklığı, hastanede yatış sayıları, hasta kardeş öyküsü ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Antibiyotik kullanımına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptanmıştır ($p=0.074$; $p>0.05$); antibiyotik kullanımı olan çocukların fekal kalprotektin düzeylerinin, kullanmayanlardan yüksek olması dikkat çekici düzeyde saptandı.

Pankreas fonksiyonu yetersiz olan çocukların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.007$; $p<0.01$). Ayrıca pankreatik enzim replasmanı alan çocukların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.005$; $p<0.01$).

Kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyon görülmekle birlikte fekal kalprotektin değerleri enfeksiyon, pulmoner alevlenme gibi durumlarda artış gösterebilmektedir. Kistik fibroziste intestinal inflamasyonun varlığını göstermede fekal kalprotektin spesifik olmamakla birlikte, inflamasyonun olduğu durumlarda artabilen bir belirteç olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, fekal kalprotektin, çocukluk çağı

SUMMARY

GÖKÇEER D, Fecal Calprotectin Levels of Children with Cystic Fibrosis. Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. İstanbul, 2015.

Fecal calprotectin (FC) is an indicator that can be found in high concentrations in the feces in different conditions, mainly including inflammatory bowel disease, where leukocyte turnover on the intestinal wall and neutrophil migration in intestinal lumen increase.

Cystic Fibrosis is the most common autosomal recessive genetic disorder in Caucasians. Major cause of mortality and morbidity in cystic fibrosis is the inflammation seen in the lungs. Besides lung inflammation, the patients may develop intestinal inflammation. In the studies, it has been demonstrated that intestinal inflammation is seen on the patients with cystic fibrosis. In this study, the objective is identification of fecal calprotectin values in the cystic fibrosis patients determination of factors influencing fecal calprotectin levels.

In our study 1-18 years old, 45 patients (19 female, 26 male, median: 8 years old, mean age: 8.6 ± 4.6 years) diagnosed with cystic fibrosis, followed from Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and / or Pediatric Allergy, and a healthy control group consisting of 45 people without known health problems (24 female, 21 male, median: 7 years old, mean age: 7.1 ± 3.9 years) were included. The patients' age at diagnosis, the date when stool samples were given, gender, ethnic background, height, weight, relative weight and severity of malnutrition, body mass index (normal, overweight, obese), symptoms when stool samples were given (abdominal pain, gas distention, vomiting, fever, pulmonary exacerbations), defecation status (frequency, consistency), the sweat test results, the frequency of infection (how many times in a year), hospitalization story, cystic fibrosis related complications (meconium ileus, having operation, bowel surgery, distal intestinal obstruction syndrome), antibiotic use when stool samples were given (inhaled, oral, intravenous) and whether the patient had pancreatic enzyme replacement or not, the patient's pancreatic function and depending on the laboratory results recorded in the patient's file, white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein results which were recorded before and after 1-6 months when stool sample was taken and also genetic mutation, complete stools test results, fecal elastase-1 levels, stool chymotryptic activity level were generated and recorded. The correlation between these variables and the fecal calprotectin levels was investigated.

Clinical file records of the patients between 2009-2014 and historical laboratory results from the automation system of our hospital were utilized. Information has been obtained from the children participating to the study and their families by asking questions. Inaccessible data were completed by reaching the families from the phone numbers recorded in the automation system. Taking one stool sample from each participant, fecal calprotectin levels are measured with *PhiCal*® Calprotectin ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) method, which is an immunoassay method.

In our study, no statistically significant difference existed in terms of gender, age, height, weight, weight for height, body mass index between the children diagnosed with cystic fibrosis and the control group. However, statistically significant differences in levels of fecal calprotectin were found between the study and control groups ($p = 0.001$; $p < 0.01$). Mean fecal calprotectin level in cystic fibrosis group and control groups were found as 177.8 ± 3 (19-1913) $\mu\text{g/g}$ and 53.7 ± 2.2 (13-253) $\mu\text{g/g}$ of feces, respectively ($p < 0.001$). Fecal calprotectin levels of cystic fibrosis patients were found to be significantly higher than the control group.

No statistically significant correlation has been determined between the fecal calprotectin levels and presence and absence of abdominal pain and gas complaints, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate of the patients, leukocyte, fecal elastase-1, stool chymotrypsin activity, steatocrit, throat culture results, stool fat, diagnosis age, annual infection frequency, number of hospitalizations and diseased sibling story ($p > 0.05$).

According to the use of antibiotics, although not statistically significant, nearly significant differences were found in fecal calprotectin levels of the children ($p = 0.074$; $p > 0.05$); fecal calprotectin levels of the children using antibiotics were found to be significantly higher than those who did not.

Fecal calprotectin levels of the children with inadequate pancreatic function were found to be significantly higher ($p = 0.007$; $p < 0.01$). In addition, fecal calprotectin levels of the patients with pancreatic enzyme replacement were significantly higher ($p = 0.005$; $p < 0.01$).

Besides observation of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis, fecal calprotectin is elevated under conditions such as infections and pulmonary exacerbations. Although fecal calprotectin is not specific as a marker of intestinal inflammation in cystic fibrosis, it can serve as an indicator which increases in the presence of inflammation.

Keywords: Cystic fibrosis, fecal calprotectin, childhood

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF); beyaz ırkta en sık görülen, birçok sistemi etkileyen, genetik geçişi otozomal resesif olan bir hastalıktır. Solunum yolu, pankreas, safra, vas deferens kanalı, ince ve kalın bağırsak epitellerindeki fonksiyon bozukluğu patolojik bulgu ve komplikasyonlara neden olur ve bu bozukluktan kistik fibrozis transmembran regülör (KFTR) mutasyonları sorumludur. Yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan tek bir lokusta meydana gelen 1500'den fazla mutasyonun bu hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. KFTR ile ilgili gen mutasyonları epitel hücrelerinde iyon transportu işlevinin bozulmasına neden olur [1].

Kistik fibroziste en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer hastalığının ilerlemesinde inflamasyon kritik rol oynamaktadır. Artmış visköz mukus sekresyonu havayolu obstrüksiyonuna yol açar. Havayolunun patojenik bakteriler ile kolonizasyonu, hava yolu hasarına neden olur. Bu hasar sonucu havayolunda nötrofil artışı görülür [2].

Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistemde, akciğerdekine benzer şekilde kronik inflamasyon olabilir. Kistik fibroziste ekzokrin pankreas yetersizliği intestinal semptomların en iyi bilinen nedeni olsa da intestinal inflamasyon, gastrointestinal belirtilerin gelişmesine yol açabilir. Ayrıca çevresel etkenler de bağırsak florasındaki içerik ve dengeyi değiştirmektedir [3].

Kalprotektin; immunmodülör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliği olan, kalsiyum bağlayıcı nötrofilik sitozolik bir proteindir. İnflamasyon ve malign durumlarda beyin omurilik sıvısı, sinoviyal sıvı, idrar, dışkı ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda ölçülebilmektedir [4]. Çocuklarda fekal kalprotektinin intestinal inflamasyonun saptanması ve izlenmesinde kullanılabilecek basit, ucuz, duyarlı, özgül ve girişimsel olmayan bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar vardır [5]. Kistik fibrozis mukozal inflamasyonun görüldüğü bir hastalık olup, bu hastalarda dışkıda fekal kalprotektinin intestinal inflamasyonu ölçmedeki yeri ve önemi ile ilgili daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır [6].

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniğinden ve/veya Çocuk Allerji Polikliniğinden takip edilen 1-18 yaş arasındaki kistik fibrozis tanılı 45 çocuk ve 1-18 yaş arasındaki bilinen sağlık sorunu olmayan 45 çocuktan oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın başlangıcında 1.ve 2. gruptaki çocuklardan dışkı örneği alınarak fekal kalprotektin düzeyleri ölçüldü. Kistik fibrozisli hastalarda C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre gibi inflamasyonun diğer göstergelerine ilave olarak fekal

kalprotektinin sistemik ve intestinal inflamasyon değerlendirilmesi amacı ile kullanılması hedeflendi. Hastaların kan laboratuvar sonuçları hastane otomasyon sistemi ve poliklinik dosyalarından faydalanılarak elde edildi.

Bu çalışmanın planlanırken kistik fibrozisli çocuklarda intestinal inflamasyon varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İntestinal mukozal inflamasyonu belirlemenin altın standart tanı yöntemi endoskopi ve biyopsidir ancak girişimsel ve pahalı bir işlem olduğundan uygulanması her zaman mümkün olmamaktadır. Fekal kalprotektinin doğrudan intestinal inflamasyonu ölçen girişimsel olmayan bir ölçüm testi olması, intestinal inflamasyonun belirlenmesinde kullanım alanını arttırmaktadır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında mukozal inflamasyonun gösterilmesinde geçerli bir yöntem olan fekal kalprotektin düzeyi ölçümü ile kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyon görülüp görülmediği saptanmaya ve bu sonuca etkili başka faktörler olup olmadığı belirlenmeye çalışılacaktır.

Çalışmamızda kistik fibrozisli hastalarda demografik özellikler, hastaların kliniği ve laboratuvar değerleri ile fekal kalprotektin düzeyinin ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Kistik fibrozis, beyaz ırkta en sık görülen hayatı tehdit eden otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır [2]. Yedinci kromozomun uzun kolunda yer alan tek bir lokusta meydana gelen 1500'den fazla mutasyonun bu hastalığa neden olduğu gösterilmiştir. Bu gen “kistik fibrozis transmembran regülör” (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator -CFTR- gene) adlı proteinin sentezini kodlamaktadır. CFTR epitelyal hücrelerde eksprese olup cAMP aracılığı ile iyon transportunu düzenler. Bu genin mutasyonları epitel hücrelerde iyon transportunun bozulmasına yol açar. Kuzey Avrupa ülkelerinde en sık görülen mutasyon deltaF508 ($\Delta F508$) olup, fenilalanin aminoasidini kodlayan 508. kodonun delesyonu anlamını taşımaktadır. Hastaların yaklaşık %50'sinde $\Delta F508$ mutasyonu homozigot olarak görülmektedir. Bu hastaların %70'inden fazlası da en az bir $\Delta F508$ mutasyonu taşımaktadır. Diğer hastalarda çok sayıda gen mutasyonu saptanabilmektedir [1].

Kistik fibrozisteki temel bozukluk; ter ve tükürük bezleri, trakeobronşiyal ağaç, kalın bağırsak ve pankreasa ait ekzokrin glandlardan anormal sekresyonların oluşumundan kaynaklanır [7]. Hastalığın başlıca klinik özellikleri; kronik obstrüktif/süpüratif akciğer hastalığı, ekzokrin/endokrin pankreas yetmezliği, terde yüksek sodyum ve klor kaybına bağlı gelişen hipokloremik alkaloz ve erkeklerde infertilite görülmesidir. Ayrıca tuz eksikliği, nazal polipozis, pansinüzit, rektal prolapsus, pankreatit, kolestaz ve insülin bağımlı diyabetes mellitus gelişebilir [8].

Kuzey Avrupa'da kistik fibrozis ile ilgili ilk öngörüler 1857 yılında, öpüldüğünde teri tuzlu olan çocukların öleceği şeklinde olmuştur. Modern tanım ile tuzlu ter, hastalık hali ve erken ölümün habercisidir. “Kistik fibrozis” tabiri 1930'lu yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Paul di Sant'Agnese tarafından kistik fibrozisli hastalarda 1953 yılında terde yüksek tuz içeriği saptanmıştır. Kistik fibrozis geninin 7. kromozomda olduğunun bulunmasından sonra 1985 yılında Lap-Chi Tsui ve arkadaşları tarafından bu kromozomdaki hatalı gen lokusu saptanmıştır [9]. Steatore, mekonyum komplikasyonları ve pankreatik hadiselerle bağlı 19.ve 20. yüzyıla ait kayıtlar bulunmaktadır [10]. Landsteiner, kistik fibrozis ile ilişkili mekonyum ileusunun ilk modern tanımını 1905 yılında yapmıştır [11]. Akciğer hastalığı ile birlikte görülen ishal ve pankreas fonksiyon bozukluğu 20. yüzyılda konjenital familial steatore olarak rapor edilmiştir [12]. Bronkopulmoner komplikasyonlar görülmesine rağmen, pankreatik tutulum ve steatore üzerine yoğunlaşmış, Andersen bu hastalığın çölyak

hastalığının bir formu olduğunu düşünmüştür [13]. Fanconi ve ark. “bronşiektazinin eşlik ettiği konjenital kistik fibrozis” tanımını ilk olarak 1936 yılında yapmıştır [14]. Andersen, 1938 yılında “pankreasın kistik fibrozisi” terimini kullanmıştır [13]. Farber, 1945 yılında “mucoviscidosis” terimini kullanarak Andersen’in pankreas üzerine yoğunlaştığı terimin yerine farklı bir adlandırma yapmıştır [15]. İlk kez 1946 yılında Andersen ve Hodges, kistik fibrozisin genetik bir hastalık olduğunu ve otozomal resesif bir mutasyondan kaynaklandığını ifade etmişlerdir [16]. Amerika Birleşik Devletleri New York eyaletinde 1948 yılında, çocuklarda dehidratasyona bağlı hastanelere başvuruların artması ile Colombia Hastanesi’nden di Sant’Agnese ve arkadaşları yaptıkları gözlemler sonucunda, KF hastalarının terinde tuz miktarının dehidratasyona bağlı olarak artmış olduğunu bildirmişlerdir [17]. Daha sonraki 5 yıl içinde son yıllarda yapılabilen genetik analiz dışındaki en güvenilir tek parametre “ter testi” olarak kabul edilmiştir [18]. Tsui, Riordan, Collins ve arkadaşları 1989 yılında, kistik fibroziste mutasyona uğrayan geni tespit etmişler ve geni “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator” (CFTR) olarak isimlendirmişlerdir. Sonraki yıllarda bu hastalığa dair yapılan araştırmalar ve klinik bilgi giderek artmıştır [9].

2.2. Epidemiyoloji ve Genetik

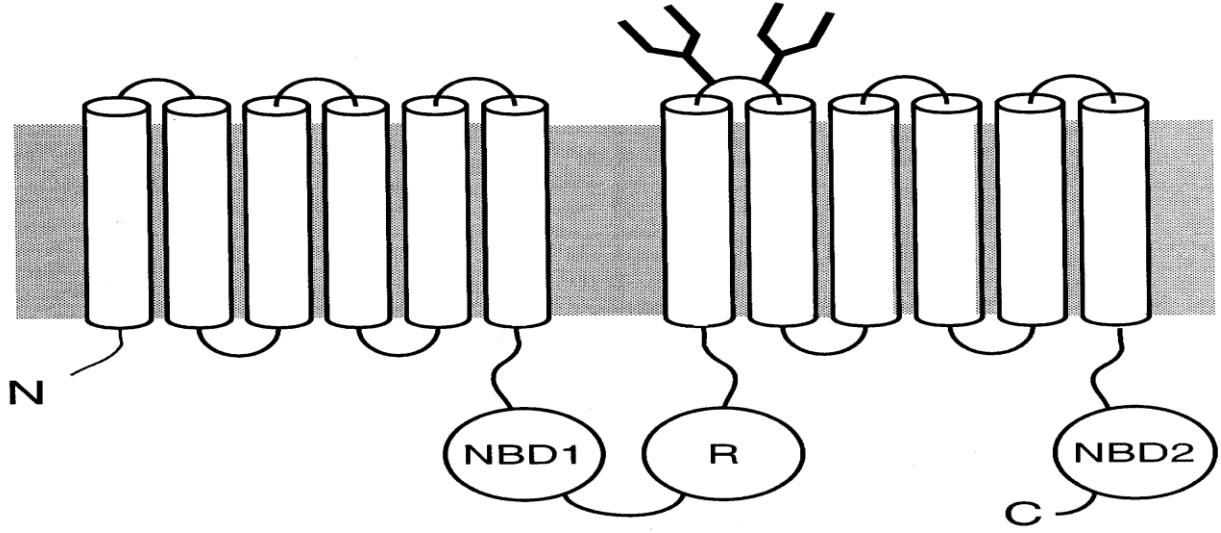
Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesif olup, görülme sıklığı 1/3.500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir [8]. Cinsiyet baskınlığı yoktur. Beyaz ırk dışında sık değildir. Ayrıca hastalık Amish’de (Ohio) yaklaşık 1/500, Kuzey Amerika yerlileri ve Hawaiiilerde 1/90.000 oranında görülmektedir. Siyah ırktan Amerikalılarda daha az sıklıkta (1/17.000) görülür ve siyah Afrikalılarda ise hemen hiç görülmez. Vakaların, %80’ine 5 yaşından önce tanı konulmakta; %10’una ergenlik çağına kadar tanı konulamamaktadır. Az sayıdaki ve/veya hafif hastalıklı bazı olgulara 40-50 yaşına kadar tanı konulmamış olabilir [19].

2.2.1. Kistik Fibrozis Transmembran Regulatorü (KFTR)

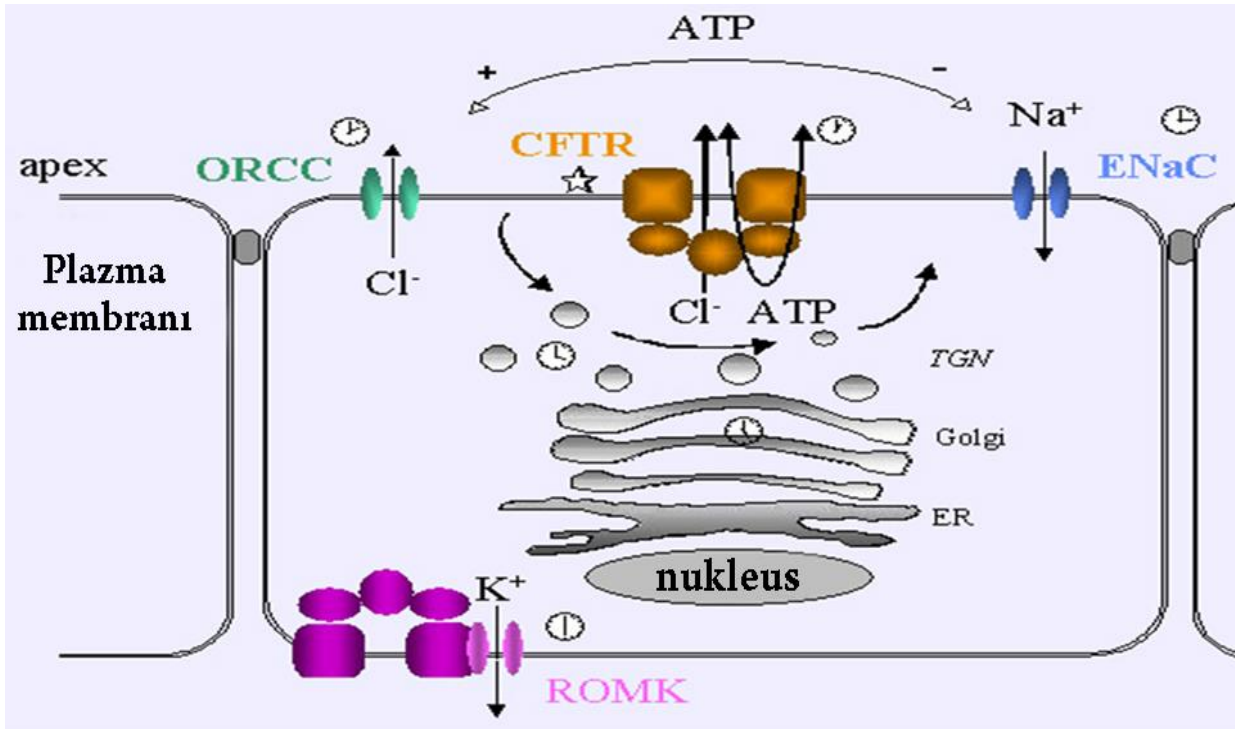
Kistik fibrozis hastalığının oluşumundan sorumlu KFTR geninin ürünü KFTR proteini olarak bilinir. KFTR proteini 168 kDa moleküler ağırlığında ve 1480 aminoasit (aa) uzunluğunda bir integral proteindir. Hücre membranında çapa şeklinde iki transmembran alandan oluşur. ATP bağlanan iki nükleotid bağlanma kıvrımı (NBD) ve bir düzenleyici (R) alan, birkaç fosforilasyon bölgesine sahip olan bir proteindir [2,20].

KFTR proteini epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden birisidir [21]. Havayolları, gastrointestinal kanal

(pankreatik ve safra kanalları dahil), ter bezleri ve genitoüriner sistemdeki epitelyal hücrelerde KFTR proteinini üretilmektedir [8].



Şekil 1. KFTR proteinini yapısı [2]



Şekil 2. KFTR proteininin hücre zarındaki görünümü

Schwiebert ve arkadaşları, 1999 - Pascale Fanen

Başlangıçta KFTR proteinin bir klorür kanalı olarak hareket ettiği düşünülmekteyken, bugün hem Cl transportundan hem de müsin sekresyonundan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir [22].

KFTR proteininin nükleotid bağlanma bölgesine bağlanan ATP'nin hidrolizi ile R domaini fosforlanmakta böylelikle kanalın açılıp kapanması sağlanmaktadır [23]. KFTR proteininin kanal aktivitesine göre hastalığın fenotipik ifadesinde farklılıklar görülmektedir [24].

Şimdiye kadar tanımlanmış, birçoğu kişisel mutasyonlar olan 1000'den fazla KFTR geni mutasyonu vardır [25,26]. Bazı mutasyonlarda daha belirgin olmakla birlikte, mutasyonlardaki dağılım oranları değişik ülke ve bölgelere göre farklılık göstermektedir [27,28,29]. Türkiye'de bilinen 15 mutasyona ilave olarak 3172delAC, P1013L ve M1028I'dan oluşan üç yeni mutasyon saptanmıştır [30].

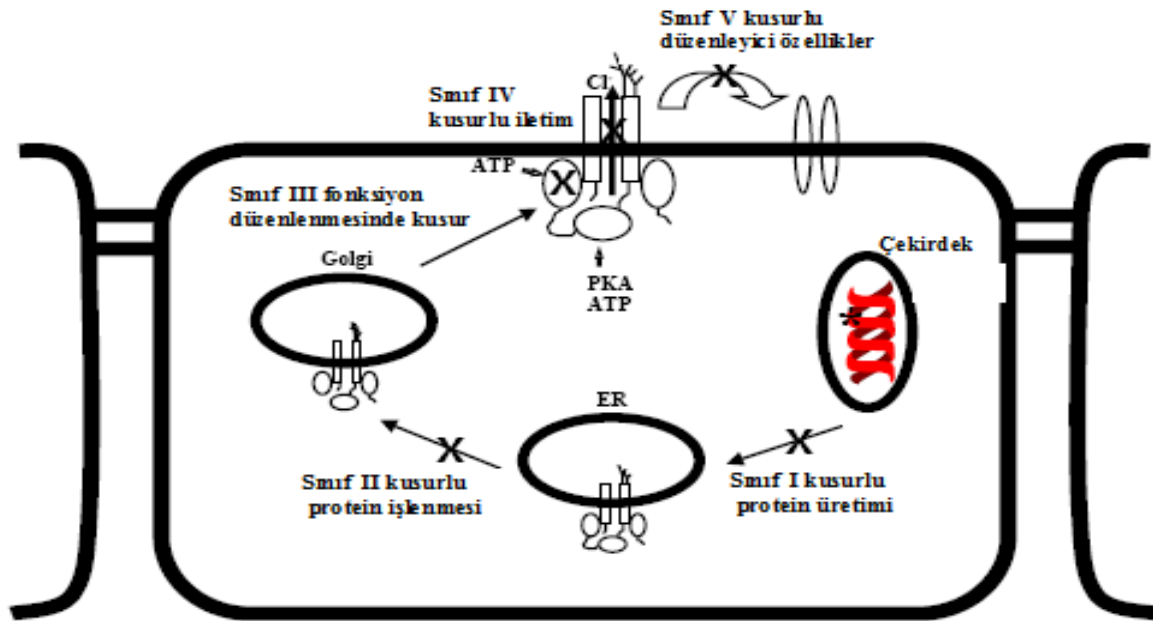
Tüm ülkeler için yaklaşık %70 sıklıkla en yaygın mutasyon olan $\Delta F508$, KFTR'nin değişmiş glikolizasyonu ve yanlış lokalizasyonu sonucu oluşur. Δ : delesyon için, F: fenilalanin için kullanılan bir simgedir [2,27]. $\Delta F508$ mutasyonu iki bitişik kodonu etkilediği için kodonun okunma çerçevesi değişir. 10. ekzondaki CTT'nin delesyonu nedeniyle yeni füzyon kodonu ATT oluşur. Delesyon sonucu fenilalanini kodlayan kodon kalkar yeni füzyon kodonu ATT ile KFTR geninin protein ürünü olan izolösin 508 pozisyonunda kodlanır. Bu $\Delta F508$ mutasyonu olarak adlandırılır [31]. Normal bireylerden 10. ekzonun amplifikasyonu 98 baz çift (bp)'lik bir fragment üretir. Homozigot etkilenmiş bireylerden 10. ekzonun amplifikasyonu daha küçük ve daha hızlı hareket eden 95 bp fragment üretir. Klasik kistik fibrozis için heterozigot bireylerde $\Delta F508$ olarak bilinen hem 98 bp hem de 95 bp fragmentler karakteristik çift heliks yapıda fragmentlerdir [31,32]. Diğer KFTR mutasyonları çok nadirdir ve sıklıkları %1'in üstünde olan sadece 4 mutasyon (G542X, N1303K, G551D ve W1282X) vardır [7,19].

Herhangi bir KFTR genotipi ile klinik fenotip arasındaki ilişki karmaşıktır ve tek bir kişi için öngörülmesi mümkün değildir. Modifiye edici gen polimorfizmleri, farklı klinik tablolardan ve akciğer hasarının farklı derecelerde olmasından sorumludur. Bazı nadir mutasyonları olan hastalarda tipik klinik tabloya karşın ter testi normal olabilmektedir. Bazen her iki KFTR geninde mutasyonu olan nadir hastalarda ergenlik, hatta erişkin yaşlarına kadar kistik fibrozis bulguları saptanmaz, hastalık daha sonra değişik klinik tablolar ile ortaya çıkar. Çok nadiren bazı kişiler iki KFTR mutasyonu taşımasına karşın hiçbir klinik problem olmayabilir [1]. Bir örnek üzerinde uygulanan analizin tipi ve kapsamı test edilen kişinin aile öyküsüne bağlıdır. Örneğin, bir ailede kistik fibrozisi doğrulamak için onun iki mutant allelini tanımlamak gereklidir. Oysa ailesel kistik fibrozis öyküsü olmayan kişilere daha az kapsamlı testler uygulanmaktadır. Kistik fibrozisteki genotip-fenotip ilişkisi iyi tanımlanmamış

olmasına rağmen, belli klinik durumlarla daha sık birliktelik gösteren mutasyonlar vardır. Örneğin ılımlı akciğer hastalığı (uzun yaşam süresi ile ilişkilidir), pankreatik yeterlilik ve normal ter Cl düzeyi, sıklıkla kistik fibrozis sebeplerinden biri olan uçbirleştirme (splicing) mutasyona -[3849+10kb (C>T)]- sahip bireylerde daha sık bildirilmiştir [33,34]. Diğer bir örnek mekonyum ileusu ile sık birliktelik gösteren $\Delta F508$ ve G542X mutasyonlarıdır [27].

Kuzey Avrupa ülkelerinde en sık görülen mutasyon delta F508 noktasında fenilalanin delesyonudur. Hastaların yaklaşık %50'sinde $\Delta F508$ mutasyonu homozigot olarak görülmektedir [1].

Kistik fibrozis transmembran regülör mutasyonları, KFTR proteini üretim ve fonksiyonunu farklı mekanizmalarla bozar. Welsh ve Smith bu mutasyonları dört sınıfta toplamışlardır [35]. Bu sınıflandırmanın temelde yeterli olduğu kabul edilmesine rağmen, belirli KFTR mutasyonlarına bağlı olarak farklı kistik fibrozis fenotiplerinin ve KFTR'nin başka iyon kanalları üzerindeki düzenleyici etkisinin anlaşılması sınıf sayısını günümüzde altıya çıkarmıştır [36,37].



Şekil 3. KFTR mutasyonları [38]

- 1) **Sınıf I mutasyonlar:** Sınıf I mutasyonlar grubunda yer alan KFTR mutasyonları dur kodonlarının oluşmasına neden olduklarından kısa KFTR protein sentezine neden olurlar. Tam olmayan KFTR proteininin klor kanal aktivitesi ya çok azdır ya da hiç yoktur [19]. Sınıf I mutasyonları anlamsız gen değişikliği (nonsense; örneğin Türkiye’de üçüncü sıklık sırasında görülen G542X mutasyonu), çerçeve kayması

(frameshift; örneğin ülkemizde sırasıyla ikinci ve dördüncü sıklık sırasında görülen 1677delTA ve 2183AA→G) ve dilimlenmiş (splicesite; örneğin 621+1G→T) mutasyonları içermektedir.

- 2) **Sınıf II mutasyonlar:** Hücre içindeki işleyişe bağlı hatalardan sorumludurlar. Kistik fibrozisli hastalarda en sık görülen mutasyon olan $\Delta F508$ bu sınıfın içinde yer alır. Bu tip mutasyonlar sonucunda uygun bir şekilde olgunlaşmamış mutant protein, hücre yüzeyindeki yerine ulaşmadan sitosollerde bulunan 26S proteozomlarda parçalanır. Bir şekilde buradan kaçıp plazma membranına ulaşabilenler ise stabil olmayan yapılarından dolayı yabancı tipine oranla 5 - 20 kat daha hızlı bir şekilde parçalanırlar.
- 3) **Sınıf III mutasyonlar:** KFTR'nin ATP ve/veya fosforilasyona bağımlı olan düzenlenmesinde hataların ortaya çıkmasına neden olur. Buna örnek olarak bir yanlış anlamlı (missense) mutasyonu olan G551D verilebilir.
- 4) **Sınıf IV mutasyonlar:** KFTR proteini hücrenin apikal yüzeyine ulaşmakta fakat kanal aktivitesi tam değildir.
- 5) **Sınıf V mutasyonlar:** Gen promotor ve intronlarında mutasyonlar oluşur. Aktif KFTR miktarında azalma görülür. Bu grup mutasyonlar aynı anda hem normal hem de anormal transkriptlerin oluşmasına neden olur. Bunların oranı hastadan hastaya ve aynı hastanın organları arasında farklılık gösterir. Sınıf V mutasyona sahip KF hastaları göreceli olarak hafif fenotipe sahiptir. İki taraflı doğumsal vas deferens yokluğu, idyopatik pankreatit gibi izole hastalıklar gelişir. KFTR geninde yer alan mutasyonlar sadece kistik fibroze neden olmaz; aynı zamanda sperm kanalının iki taraflı konjenital yokluğu, obstrüktif azospermi, yaygın bronşektazi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, hipertripsinemi ve kronik pankreatit gibi kistik fibrozisin kısmi fenotipik özelliklerini gösteren hastalıklara da yol açabilmektedir. Bu mutasyonlar genellikle sınıf V'in içinde yer almaktadır.
- 6) **Sınıf VI mutasyonlar:** KFTR'nin düzenleyici özelliklerini etkileyen nükleotit değişikliklerini içine alır.

Sınıf I-III mutasyonlar en sık görülen mutasyonlar olup pankreatik yetersizlikle ilişkilidirler. Daha nadir görülen sınıf IV-V mutasyonlara sahip hastalarda tipik olarak pankreatik yetersizlik görülmez, FEV₁ ("forced expiratory volume in 1 second", 1. saniyedeki

zorlu ekspiryum hacmi), boya göre vücut ağırlığı değerleri daha iyi, mortalite oranları daha düşüktür [1,39,40].

2.3. Patogenez ve Prognoz

Kistik fibrozis epitelyal bir hastalıktır. Hastalığın özelliği ekzokrin salgılarda viskozite artmasıdır. Viskozitesi artmış sekresyonların birikmesi ile kanallarda tıkanma ve yapısal bozukluklar ortaya çıkar [7]. Kistik fibrozisli kişilerde, sık olarak etkilenen organlar akciğer ve pankreasır. Solunum sisteminin tüm düzeyleri etkilenebilir. Nazal polip, sinüzit ve alt solunum yolları hastalıkları yaygındır. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle hemen hemen tüm hastalarda solunum sisteminin kronik ilerleyici obstrüktif hastalığı gelişmektedir [41,42].

Kistik fibrozis, ekzokrin salgı bezlerindeki fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalığın önemli karakteristik özellikleri; solunum yolunun kronik tıkanıklığı ve enfeksiyonu, ekzokrin pankreas yetersizliği ve terde yükselen elektrolit seviyeleridir. Bunların başında özellikle akciğerleri tutan kronik solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Solunum yolundaki nemli epitel hücrelerinde kontrolden çıkan tuz ve su akışının etkisiyle oluşan visküz mukoid salgı özellikle bronşiyolleri tıkayarak kronik akciğer hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Hastaların akciğerlerinde görülen bu fizyopatolojik değişim, bu hastaların özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu sık tekrarlanan ve kalıcılık gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır [43].

Kistik fibrozis olgularının çoğunda sindirim sistemi belirtilerine de rastlanmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde pankreasta meydana gelen fonksiyon bozukluğu sonucunda; tripsin, amilaz ve lipaz gibi enzimler salgılanamadığı için, besinlerin sindirimi tam olarak gerçekleşmemektedir. Neonatal dönemde olguların % 10'unda "mekonyum ileusu" yani bağırsağın yoğunlaşmış mekonyum ile tıkanıldığı görülmektedir. Hastaların % 2-5'inde portal hipertansiyon, splenomegali ile beraber seyreden, ağır, yaygın bir biliyer siroz oluşmaktadır. Erkeklerin % 95'inden fazlasında azospermi, sperm kanallarının atrofiye olması, fibroza uğraması veya tamamen kaybolması görülmektedir. Kistik fibrozisli hastalarda görülen bir diğer önemli bulgu ise terdeki Cl^- , Na^+ , K^+ konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Bu hastaların terlerinde saptanan klorür konsantrasyonu 60 mEq/L'den fazladır [43].

Kistik fibrozis hastaları için ortalama yaşam süresi 30-33 yıldır (ABD'de 31.3, Kanada'da 31 ve İngiltere'de 31 yıl) ve bazı hastalar nadiren 40-50 yıl yaşar. Ancak az sayıda veya hafif hastalıklı bazı hastalar 50 yaşından fazla yaşayabilir [44,45].

Kistik fibroziste kronik hava yolu enfeksiyonları ve nötrofillerin baskın olduğu kronik hava yolu inflamasyonu, ilerleyici akciğer hastalığına yol açar. Kistik fibrozisli hastaların kanında inflamatuvar belirteçlerin (IL-1 β , IL-8, ECP, nötrofil elastaz) düzeylerinde anlamlı yükseklikler olduğu belirlenmiştir. Morbidite ve mortalitenin ana sebebi, ilerleyici bronşektaziye ve sonuçta solunum yetmezliğine neden olan kronik bronkopulmoner enfeksiyon ve inflamasyonlardır [3].

Bakteriyel ve inflamatuvar hücrelerden elastaz ve oksidanlar (serbest oksijen radikalleri) gibi inflamatuvar, proteolitik ve toksik ajanların serbestleşmesi de tabloda önemli rol oynar. Kistik fibrozisli hastalarda, solunum epitelinin oksidanlara karşı en önemli savunma mekanizması olan glutatyon düzeyleri ile obstrüktif göstergeler (FEV₁) arasında ters bir ilişki bulunmuştur [46,47].

2.4. Klinik Bulgular

Kistik fibrozis, çocukluk çağında görülen ekzokrin pankreas yetersizliğinin büyük kısmından sorumludur. Ayrıca çocuklarda kronik akciğer hastalığına yol açan temel hastalıklardandır. Tuz eksikliği, nazal polipozis, pansinüzit, rektal prolapsus, pankreatit, kolelitiazis ve insülin bağımlı diyabet, büyüme gelişme geriliği, siroz ve diğer hepatosit fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Bu nedenle, kistik fibrozis birçok hastalığın ayırıcı tanısına girmektedir [8]. Tablo 1’de kistik fibroziste görülen komplikasyonlar belirtilmiştir.

Tablo 1. Kistik fibrozis komplikasyonları [8]

Kistik Fibrozis Komplikasyonları
Solunum Sistemi Tutulumu
Bronşiektazi, bronşit, bronşiolit, pnömoni Atelektazi Hemoptzi Pnömotoraks Nazal polipozis Sinüzit Reaktif havayolu hastalığı Kor pulmonale Solunum yetmezliği Mukus tıkaçı Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis(ABPA)
Gastrointestinal Tutulum
Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaçı(yenidoğan) Mekonyum peritoniti(yenidoğan) Distal intestinal obstrüksiyon sendromu(neonatal dönem dışı obstrüksiyon) Rektal prolapsus İnvajinasyon Volvulus Fibrozan kolonopati(striktürler) Apandisit İntestinal atrezi Pankreatit Bilier siroz(portal hipertansiyon: özefagus varisleri, hipersplenizm) Neonatal obstrüktif sarılık Hepatik steatoz Gastroözefageal reflü Kolelityazis İnguinal herni Büyüme geriliği(malabsorbsiyon) Vitamin eksikliği(A,D,E,K) İnsülin direnci, semptomatik hiperglisemi, diyabet Malignite(nadir)
Diğer
İnfertilite Gecikmiş puberte Ödem, hipoproteinemi Dehidratasyon Hipertrofik osteoartropati Çomak parmak Amiloidoz Palmoplantar keratoderma

2.4.1. Kistik Fibroziste Akciğer Tutulumu

Kistik fibroziste önde gelen klinik belirtiler kronik obstrüktif akciğer hastalığına ait bulgular (hemen bütün vakalarda değişik derecelerde bulunur) ve pankreatik yetersizliktir (hastaların %80-90'ında mevcuttur)[7].

En erken pulmoner değişiklikler küçük hava yolları obstrüksiyonudur. Bronşiyal glandların hipertrofisini izleyerek muköz tıkaçlar oluşur. İnflamasyon süreci, bronşiyolit ve endobronşiyal hastalığın sentripedal ilerlemesi sonucu kronik bronşit, bronşektazi ve peribronşiyal inflamasyonla sonuçlanır [7,41].

Ölümün en yaygın sebebi, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlardır [41]. Enfeksiyon, yaşamın 6. haftası kadar erken dönemde başlayabilir veya klinik tanısı akciğer hasarı oluncaya (erişkin yaşlara) kadar gecikebilir [48]. Üç majör bakteriyel organizma kistik fibrozisli hastanın hava yolunu infekte eder ya da kronik olarak kolonize olur. “*Staphylococcus aureus*” ve “*Haemophilus influenzae*”, hastaların az bir kısmında balgamdan elde edilir ve “*Pseudomonas aeruginosa*” (özellikle mukoid formları), kistik fibrozisli hastaların %90'ından fazlasında saptanır [2]. Hastalık ilerledikçe ve yaygın antibiyotik kullanımına bağlı olarak özellikle “*P. aeruginosa*” etken olmaya başlar ve kistik fibrozis hastaları *P. aeruginosa* enfeksiyonundan ciddi olarak etkilenir [1,2]. Kistik fibrozisli hastaların akciğerlerinde baskın hale gelen *P. aeruginosa*'nın neden olduğu kronik enfeksiyonlar, hastaların % 80'inden fazlasının akciğerlerinde ilerleyici nitelikte fonksiyon kaybına ve erken ölüme neden olmaktadır [49].

Burkholderia cepacia, kistik fibrozisli hastalardan izole edilen bir diğer önemli patojendir [50]. *B. cepacia*'nın önemli özelliği, diğer etkenlerden farklı olarak oluşturduğu akciğer enfeksiyonlarının ardından septiseminin gelişmesine neden olabilmesi, enfeksiyonların uzun süreli aminoglikozit kullanımından sonra ortaya çıkması ve dolayısıyla birçok antibiyotiğe karşı dirençli olması, kistik fibrozisli olgular arasında bulaşma riskinin yüksek olmasıdır [51,52]. Bunların dışında; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium avium* gibi bakteriler, *Aspergillus fumigatus* başta olmak üzere *Candida* türleri gibi mantarlar ve bazı solunum yoluyla bulaşan virüsler değişen oranlarda kistik fibrozisli hastalardan izole edilen mikroorganizmalar arasında yer almaktadır [53]. Kistik fibrozisli hastaların aile üyeleri bu organizmalarla kolonize olmaz [41].

Hastaların balgamından izole edilen ve kistik fibrozis için klinik önem taşıyan mikroorganizmaların bulunması (*Pseudomonas aeruginosa*'nın mukoid formu gibi) ya da obstrüktif pulmoner hastalık varlığı ile birlikte infertil erkek, erişkin dönemde öncelikle tanısı konulmamış kistik fibrozisi düşündürmelidir [41].

Kistik fibrozisli hastalarda sürfaktan bileşimi ve fonksiyonları önemli ölçüde değişebilir [54].

Son yıllarda, kistik fibrozis ile uyumlu tipik klinik belirtileri olmayan ve ter testi normal olan, ergenlik çağına kadar tanısı gecikebilen ve bronkodilatatörlere iyi yanıt vermeyen düşük FEV₁ değerine sahip astım belirtileri gösteren ve astım tanısı alan, daha sonra bilateral nazal polip ve bronşektazi gelişen kistik fibrozis olguları bildirilmiştir [55].

Kistik fibrozis hastaları arasında atopi ve astım sıklığı genel nüfusa göre daha yüksektir. Birçok hasta, çeşitli alerjenlere karşı Tip I ve Tip III aşırı duyarlılık reaksiyonları gösterir. Kan IgE ve IgG düzeyleri, periferik eozinofil düzeyleri, bronş aşırı duyarlılığı ve çeşitli alerjenlere karşı deri testi yanıtlarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yükseklik olduğu gösterilmiştir. Bu tür bulgulara sahip hafif derecede kistik fibrozislilerde, tanı gecikmesi ve karışıklığı olabilir [7].

2.4.2. Kistik Fibroziste Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Kistik fibroziste gastrointestinal sistem tutulumu esas olarak yapışkan ve luminal sekresyonlara bağlı gelişmekte olup, gastrointestinal, pankreas ve karaciğer tutulumu ön plandadır.

Kistik fibroziste sadece solunum sisteminde değil, aynı zamanda gastrointestinal kanalda da inflamatuvar değişiklikler olur [56]. KF'te bağırsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine, hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak etkilenir ve malabsorpsiyona ait klinik belirtiler ortaya çıkar. Bununla birlikte, bağırsak mukozasında KFTR defekti sonucu iyon transport anormallliği de ortaya çıkar [57]. KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileusu ve obstrüktif bağırsak hastalığı oluşur [58].

KF'li hastalarda; yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı karın şişliği, yağlı ve büyük hacimli gaita yapma, büyüme geriliği, yağda eriyen vitamin (A,D,E,K) eksikliği, esansiyel yağ asidi ve mineral (selenyum, çinko) eksikliği görülür. Ayrıca gastrointestinal sistem kanserleri, *Clostridium difficile* koliti, hipoproteinemi, ödem, anemi, giardiazis, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı da gelişebilmektedir [59].

2.4.2.1. Kistik Fibroziste Pankreas Tutulumu

Pankreas tutulumu ve KFTR genotipi arasında sıkı bir ilişki vardır ve ağır olarak nitelendirilen sınıf I, II, III mutasyonları ile birlikte pankreatik yetmezlik daha sık gözlenir [60,61,62]. Özellikle sınıf I ve II mutasyonu olan kişilerde hayatın ilk aylarında pankreatik yetmezlik bulgularının ortaya çıktığı bildirilmektedir [61].

KF’te koyu ve yapışkan sekresyonların duktusları tıkaması sonucunda pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Duktus lumeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon gelişmesine ve duktusta genişlemeye neden olur. Daha sonra ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir [63].

Pankreas tutulumunda; pankreatik yetmezlik, pankreatik kist ve pankreatit görülmektedir. Pankreatik hastalık intrauterin dönemde başlar. Ekzokrin pankreatik yetmezlik yenidoğan döneminde %40-50, bir yaşında %85-90 oranında görülürken zamanla pankreasın endokrin fonksiyonları da bozularak diyabet gelişebilmektedir (%8-18). Patolojisinde “pankreasın kistik fibrozisi” mevcut olup, koyulaşmış eozinofilik sekresyonlara bağlı pankreatik kanallarda obstrüksiyon ve fokal dilatasyon ile asiner hücrelerde yaygın hasar, yerini yağ ve fibröz doku alır [63,64,65].

Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucu insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür [62]. Adacık hücre hasarından sorumlu olan bir başka mekanizma da, KF’deki artmış inflamatuvar süreçtir ve hiperglisemi de bu sürece katkıda bulunur [66].

Pankreatit, sıklıkla adölesan ve erişkinlerde görülmektedir. Klinikte epigastrik, sol üst kadran ağrısı, iştahsızlık, kusma ve serum amilaz ve lipaz yüksekliği görülür. Kronik pankreatit ile KFTR gen mutasyonu arasında ilişki mevcut olup, kronik pankreatitli hastalarda KFTR gen mutasyonunun gösterilmesi, KFTR disfonksiyonunun kronik pankreatite yatkınlığa yol açması, KF hastalığının tek bulgusunun pankreatit olabilmesi bu ilişkiyi desteklemektedir [63,67,68].

Kistik fibrozisli hastalarda sık görülen pankreatik kist tipik olarak mikroskopik veya küçük (1-3 mm çap) olup, nadiren 1cm’yi geçer. Pankreasın tümüyle kistle kaplanması ise nadir olarak görülür [64,65,69].

Sağlam ya da kısmi ekzokrin fonksiyonu olan hastalarda tekrarlayıcı akut pankreatit olabilir. Pankreasın endokrin fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşan diabetes mellitus gelişme

insidansı yaş ile artar, orta derecededir, kolay kontrol edilebilir; ketoz, retinopati ve nöropati görülmez [41].

Kistik fibrozisli kişilerde, pankreatik duktusun obstrüksiyonuna bağlı azalmış enzim sekresyonuyla pankreatik fonksiyon yetersizliği sonucu[42]; yağ ve protein malabsorpsiyonu, yağda çözünen vitaminlerin (A,D,E,K) yetersizliği, kalori açığı, büyüme ve gelişme geriliği ve rektal prolapsus olur [7,20,41,42].

Pankreatik yetmezlikte genotip-fenotip ilişkisi belirgindir. Her iki allelde fonksiyon kaybına yol açan mutasyon (sınıf 1-3) varsa %95'in üzerinde pankreatik yetmezlik gelişir (Δ F508, G542X, R553X vb). Parsiyel fonksiyon gösteren mutasyon varsa (sınıf 4-5) pankreas yeterlidir (R117H, R334W, A455E, R347P vb)[70].

2.4.2.2. Kistik Fibroziste İntestinal Tutulum

2.4.2.2.1. Malabsorpsiyon

Kistik fibroziste intestinal malabsorpsiyon erken başlangıçlıdır ve 7 haftalık bebeklerde %59, 6 aylıkta %79, 1 yaşında ise %92 oranında malabsorpsiyon gelişmektedir [71].

Malabsorpsiyona yol açan faktörler; pankreatik duktusta anormal KFTR fonksiyonu, pankreatik enzimlerin eksikliği, pankreatik bikarbonat (HCO_3) eksikliği gibi pankreası ilgilendiren daha önce sözü edilen mekanizmalara ek olarak safra tuzlarının dışkı ile kaybının artması, glisin ve taurin ile konjuge safra tuz oranının değişmesi, ince bağırsak motilitesinin artması ve ince bağırsaktan geçiş zamanında uzama olmasıdır [57].

Yağ ve protein malabsorpsiyonunun yanısıra hastalarda karbonhidrat (laktoz ve sükroz) malabsorpsiyonu da gelişebilmektedir. Klinik olarak karın şişliği, yumuşak, yağlı ve büyük hacimli gaita yapma ve büyüme gelişme geriliği gözlenir [57,59].

KFTR defektine bağlı olarak inflamatuvar cevabın bozulmasına ikincil olarak KF'li hastalarda intestinal inflamasyon gelişebilir [3,72].

Hastalarda probiyotik kullanımının intestinal inflamasyon ve pulmoner alevlenmeleri azaltması intestinal inflamasyonda bakterilerin rolü olduğunun önemli bir kanıtıdır [73].

2.4.2.2.2. Mekonyum İleusu

Koyulaşmış mekonyuma bağlı intestinal obstrüksiyon olmasıdır. Mekonyum tıkaç sendromu olan hastaların %25'inde neden kistik fibrozistir [74]. Mekonyum ileusu en erken bulgudur [75,76].

Kistik fibrozisli yenidoğanların %10-15 kadarında, intrauterin yaşamda proteolitik enzimlerin eksikliği ile birlikte intestinal goblet hücrelerinden anormal mukoproteinlerin salınımına bağlı olarak terminal ileumda mekonyum tıkaçı oluşur (mekonyum ileusu). Hastaların %10'unda da bağırsak sekresyonlarının koyu olması, pankreatik enzim eksikliği ve intestinal geçiş zamanının uzamış olması gibi etkenler sonucu yineleyen kısmi ya da tam bağırsak tıkanması atakları görülür. Bu ataklar sırasında özellikle çekum bölgesinde büyük fekal kitleler palpe edilebilir. Komplikasyon olarak volvulus ya da invajinasyon gelişir [1]. Ayrıca perforasyon ve mekonyum peritonitine yol açabilir. Hastalarda çomak parmak görülebilir [1,20,41].

Suda eriyen kontrast madde ile lavman uygulanması hem tanı hem tedavide yararlıdır. Bu şekilde düzelme olmaz ise cerrahi tedavi gereklidir [59].

Gastrointestinal tutulumda intestinal obstrüksiyona yol açan veya açmayan çeşitli klinik tablolar görülmektedir [64].

İntestinal obstrüksiyona neden olan tablolar:

- Mekonyum ileusu
- Jejunal veya ileal atrezi, ileal stenoz, volvulus
- Mekonyum tıkaç sendromu
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
- İnvajinasyon
- Fibrozan kolonopati

İntestinal obstrüksiyona neden olmayan tablolar:

- Gastroösefageal reflü
- Duodenogastrik reflü
- Gastrit, duodenit, ülser
- Apandisit
- Rektal prolapsus
- Malabsorpsiyon
- Pnömotozis intestinalis

2.4.2.2.3. Mekonyum Tıkacı Sendromu

Koyulaşmış mekonyuma bağlı kolonda obstrüksiyon olmasıdır. Mekonyum tıkaç sendromu olan hastaların %25'inde neden kistik fibrozistir [74]. Ayrıca Hirschprung hastalığı, prematürite ve maternal magnezyum sülfat ($MgSO_4$) tedavisinde de mekonyum tıkaç sendromu gelişebilmektedir. Kontrastlı grafilerde kolon kalibrasyonu normal olup, mekonyum tıkaçlarına bağlı kolonda dolma defektleri görülür. Kontrast madde ile lavman sırasında tıkaçlar yer değiştirerek obstrüksiyon açılabilir [64].

2.4.2.2.4. Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu

Kistik fibrozisli büyük çocuklar ve genç erişkinlerde %10-20 oranında görülmekte olup, yapışkan ve koyulaşmış gaitaya bağlı gelişen distal intestinal obstrüksiyondur. Koyulaşmış intestinal sekresyonlar, pankreatik yetmezlik, sindirilmemiş gıda artıkları, dehidratasyon ve fekal staza bağlı gelişmektedir. Klinik olarak abdominal distansiyon ve gaz, kabızlık, tekrarlayan kramp tarzında sağ alt kadranda ağrısı, sağ alt kadranda kitle (terminal ileum-çekum), tam obstrüksiyon gelişirse akut bir tablo ve safralı kusma ile karakterizedir [65]. Suda çözünen kontrast madde ile kolon grafisi tanı ve tedavide yararlıdır. Tam obstrüksiyon bu şekilde düzelmez ise cerrahi tedavi gereklidir [77].

2.4.2.2.5. İnvaginasyon

Genelde ileokolik olup, terminal ileumda yapışkan fekal artık ve büyümüş lenfoid folliküllere bağlı gelişmektedir. Yine kronik genişlemiş, ödemli apendiks de invaginasyona yol açabilir. Klinikte aralıklı, kramp tarzında karın ağrısı ve kanlı gaita görülür. Tedavide floroskopi eşliğinde hava veya kontrast madde ile redüksiyon uygulanır. Düzelmeyen hastalarda cerrahi tedavi gereklidir [65].

2.4.2.2.6. Fibrozan Kolonopati

Kistik fibrozisli hastalarda ilk olarak 90'lı yıllarda kronik karın ağrısı olan kolonik striktür ve fibrozis tanımlanmıştır [78]. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte yüksek doz pankreatik enzim tedavisi (>10.000 İU lipaz/kg/gün) suçlanmaktadır [79,80]. Sağ kolon tutulumu mevcut olup, klinik olarak karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık, ishal ve kanlı gaita ile karakterizedir [81]. Radyolojik olarak; mukozal düzensizlik, kolonda kısılma, daralma ve normal haustral yapının kaybı ile kolon duvarında kalınlaşma mevcuttur. Histolojide şiddetli submukozal inflamasyon, fibrozis ve muskularis mukoza kaybı görülür [64]. Tedavide pankreatik enzim dozu ayarlanmalı; 2.500 İU lipaz/kg/doz veya 10.000 İU lipaz/ kg/gün'ün altında tutulmalıdır. Düzelmeyen vakalarda ise cerrahi tedavi gereklidir [81].

2.4.2.2.7. **Rektal Prolapsus**

Kistik fibrozisin tanı koydurucu ilk bulgusu olabilir. Görülme sıklığı yaklaşık %20 olup, 3 yaşın altında en sıktır. Anal kanaldan dışarı çıkan koyu kırmızı, mukuslu bazen kanlı bir kitle görünümündedir (sadece mukoza ya da tüm duvar). Nedenleri; pankreatik yetmezliğe bağlı sık ve büyük hacimli gaita yapma, kas tonusunda azalma, malnütrisyon, öksürük ve defekasyon sırasında karın içi basıncın artması ve gaita tutma alışkanlığıdır [64]. Tedavide enzim dozunun ayarlanması, laksatifler, lif takviyesi, redüksiyon ya da rektuma sklerozan madde enjeksiyonu kullanılmaktadır [59].

2.4.2.2.8. **Gastroözofageal Reflü**

Gastroözofageal reflü KF'li hastalarda sık (%26.5-50) görülmektedir. Öksürük ile abdominal basıncın artması, uygulanan postural drenaj-fizyoterapi ve kullanılan ilaçlar gastroözofageal reflü gelişimini kolaylaştırmaktadır [82]. Tedavide reflüyü arttıran yiyeceklerden ve ilaçlardan kaçınma, H₂ reseptör antagonisti ya da proton pompa inhibitörleri kullanılmakta olup, düzelme sağlanamazsa cerrahi tedavi uygulanmaktadır [59].

2.4.2.2.9. **Gastroduodenal Hastalık**

Kistik fibrozisli hastalarda duodenal bikarbonat (HCO₃) sekresyonundaki azalmaya bağlı olarak gastrit, duodenit, ülser ve duodenal anormallikler (mukozal kalınlaşma, mukozal nodüler yapılar, uzun ve biçimi bozulmuş duodenal segmentler) görülebilir [64].

2.4.2.2.10. **Apandisit**

Kistik fibrozisli hastaların çoğunda apendikste koyulaşmış mukoid sekresyon birikmesine bağlı distansiyon görülür. Hastalarda inflamasyon bulgusu veya lokal hassasiyet olmadan genişlemiş apendikse rutin sonografilerde sık rastlanmaktadır. Bununla birlikte kistik fibrozisli hastalardaki sık antibiyotik kullanımı ve apandisit belirtilerinin distal intestinal obstrüksiyon sendromuna (DİOS) veya invajinasyona benzemesi sıklıkla tanı gecikmesi, perforasyon veya abse gelişmesine yol açmaktadır [83].

2.4.2.2.11. **Diğer Gastrointestinal Bulgular**

Kistik fibrozisli hastalarda, gastrointestinal sistem kanserleri (özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, rektum, karaciğer, safra yolları, pankreas), Clostridium difficile koliti, hipoproteinemi, ödem, anemi, giardiazis, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı da gelişebilmektedir [59].

2.4.3. Kistik Fibroziste Hepatobiliyer Sistem Tutulumu

Kistik fibroziste karaciğer hastalığı erken gelişen bir komplikasyon (ilk 10-15 yılda) olup, insidansı %27-35 arasında değişmektedir. KF mortalitesinin % 2.5'unu oluşturur ve pulmoner nedenler dışındaki en önemli ölüm nedenidir [84,87].

KF'te karaciğer hastalığına anormal KFTR'nin biliyer sistemde bulunması neden olmaktadır. KFTR, sadece intra ve ekstrahepatik safra kanallarını ve safra kesesini döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur. Hepatosit ve diğer karaciğer hücrelerinde KFTR bulunmamaktadır [88].

KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalığında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur [89].

KFTR fonksiyonunun olmaması veya azalması, safranin akışkanlığını ve alkalinizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmasına ve safra ile tıkanmasına, toksik safra asitleri ve sitokinlerin açığa çıkmasına, hepatosit zedelenmesi ve sonuçta biliyer fibrozis gelişmesine yol açmaktadır [89].

Biliyer siroz portal hipertansiyona ve özefagus kanamalarına neden olabilir [90,91,92]. Portal hipertansiyon, kistik fibroziste karaciğer hastalığının en sık ve en ağır komplikasyonudur. Özefagus varisleri, splenomegali, hipersplenizm ve karın ağrısına neden olur. Varis kanaması, portal hipertansiyonun en korkulan komplikasyonudur ve tedavisi kistik fibrozis olmayan hastalardaki gibidir. Dekompanse siroz ve hepatik sentez yetmezliği gelişen hastalar karaciğer nakli yönünden deneyimli bir merkeze yönlendirilmelidir [59,93,94].

2.4.4. Kistik Fibroziste Kardiyak Tutulum

Ciddi kistik fibrozisli erişkin hastalarda, spesifik sol ventrikül anormallikleri bulunmadan sağ ventrikülün önemli sistolik ve diyastolik fonksiyon kaybı oluşabilmektedir [95].

Akut ve kronik hava yolu ve akciğer parankimindeki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler, hava yolu obstrüksiyonu, aşırı havalanma, yaygın fibrozis, doku kaybı ve ventilasyon perfüzyon bozukluğuna yol açar. İlerlemiş respiratuvar hastalıklı olgularda pulmoner ve bronşiyal vasküleritede sekonder değişiklikler hemoptiziye yol açar. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu ve hipoksemisi olan kistik fibrozis hastalarında sıklıkla pulmoner hipertansiyon gelişerek, ilerleyici sağ ventrikül yetmezliği ile sonuçlanır. Düşük PaO₂ düzeyi

miyokardın kontraksiyonlarını da etkileyerek geç dönemde sol ventrikül fonksiyonlarını da bozabilir [7,41].

2.4.5. Kistik Fibroziste Genitoüriner Sistem Tutulumu

KF'li hastaların Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödobartter Sendromu) eğilimleri vardır, idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar derişiminde bozukluk olabilir. Böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada KFTR mRNA ekspresyonu olduğu bilinmektedir ve KFTR, proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. Ayrıca, KFTR'in proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri Emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri Emiliminde sorun olduğu öne sürölmektedir [96].

Kistik fibrozisli erkeklerin %98'inden fazlası infertildir. Ciddi oligo ve azospermili infertil erkeklerde saptanan genetik anormallikler içerisinde KFTR gen mutasyonlarının da olduğu bildirilmiştir [7].

Erkek kistik fibrozis hastalarında epididim, vas deferens ve seminal kanallarda bilateral atrofi vardır [20].

Kadınlarda seksüel gelişme, menstrüel siklus ve fertilité daha az etkilenir [41]. Kistik fibrozisli kadın gebe kalabilir ve sağlıklı bebek doğurabilir [97].

Kistik fibrozisli hastalarda böbrek taşları ve ileriki dönemlerde böbrek yetmezliği görölebilir [98].

2.5. Tanısal Yaklaşım

Kistik fibrozisli hastaların çoğuna bebeklik ya da çocukluk çağında tanı konulabilir, ancak bazılarının tanısı erişkin döneme kadar gözden kaçabilir [7]. Kistik fibrozis tanısı için kantitatif ter testinin pozitif olması ile birlikte tipik kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ekzokrin pankreas yetersizliği ve aile öyküsünde kistik fibrozis bulgularından bir veya fazlasının varlığı gereklidir. Aile öyküsünde kistik fibrozis olan hastalar mutlaka değerlendirilmelidir. Laboratuvar testleri, olası bir kistik fibrozis tanısını dışlayamaz [27].

Kistik fibrozis tanı kriterleri;

Bir veya daha fazla karakteristik fenotipik özellik

veya

Kistik fibrozis olan kardeş öyküsü

veya

Yenidoğan döneminde pozitif tarama testi sonucu

+

≥ 2 kez terde yüksek klor konsantrasyonu saptanması

veya

İki kistik fibrozis mutasyonunun gösterilmesi

veya

Anormal nasal potansiyel farkı [1]

2.5.1. Prenatal Tanı

Kistik fibrozisin prenatal tanısı genellikle, gebeliğin ilk trimesterinde koriyonik villuslardan alınan örneklerle konulur. Moleküler analizler için, amniyosentez örnekleri veya bunların 10-14 günlük kültürlerinden sağlanan amniyositler de kullanılabilir [27].

Kistik fibrozisli hastalarda bağırsakta bulunan alkalen fosfataz gibi mikrovillus enzimlerin düşük olmasından yola çıkarak 16-18. gebelik haftalarında alınan amniyon sıvısında bu enzimlerin düzeyleri ölçülerek de tanı konulabilir [99,100].

Kistik fibrozis öyküsü olan ailelerde kullanılan yöntemlerden biri de 15. gebelik haftasından itibaren ultrasonografi ile fetusta artmış mekonyum dansitesinin gösterilmesi, genişlemiş barsak luplarının ve mekonyum peritonitinin saptanmasıdır [100,101].

2.5.2. Yenidoğan Tarama Programı

Son 10 yılda KF hastalarında birçok ülkede yenidoğan tarama programı uygulamaya konulmuştur. KF yenidoğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında immunreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilir. Bununla birlikte IRT değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler bir

kaç haftada normale döner. Yenidoğan taramasının özgülüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Birçok yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanmaktadır. Her iki gende mutasyon taşıyan bebeklere KF tanısı konulmaktadır (ter testi ile tanı doğrulanabilir). Bir mutasyon taşıyan bebeklerde ter testi yapılarak taşıyıcılar hastalardan ayırđedilir [102,103]. Kistik fibrozisle ilgili ölkemizde yapılmayan yenidoğan tarama testi, 2015 yılından itibaren Türkiye'de de yapılmaya başlanmıştır.

2.5.3. Klasik Tanı Yöntemleri

2.5.3.1. Ter Testi

Ekrin ter bezi fonksiyonundaki Na ve Cl iyon emilim anormallığı, kistik fibrozis için yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlarına rağmen, halen ter testi tanımlayıcı bir test olarak kabul edilmektedir [27,41]. Ter testi iki yöntemle yapılabilmektedir;

1. Gibson Cooke yöntemi
2. Macroduct yöntemi

Kantitatif pilokarpin iyontoforez yöntemi ile yapılan ter testi [55], terde klor konsantrasyonunun artmasının gösterilmesine dayanır ve standart tanı yöntemidir. Yeterli miktarda ter içinde klor iyonunun kantitatif ölçümü yapılır. Terde klor miktarının saptanabilmesi için toplanan ter miktarının en az 100 mg olması gereklidir. Gibson Cooke yöntemi ile yapılan ter testinde klor konsantrasyonu 60 mEq/L 'den fazla ise pozitif kabul edilir; 40-60 mEq/L arası değerler sınırda kabul edilir. Öykü, fizik muayene ve/veya laboratuvar bulguları ile birlikte en az iki pozitif ter testi sonucu tanının doğrulanması için gereklidir. Bazı faktörler test sonuçlarının yorumlanmasını etkileyebilir. Ter klor düzeyi yaşla artar. Malnütrisyon, adrenal yetersizlik, herediter nefrojenik diyabetes insipidus, ektodermal displazi, hipogamaglobulinemi ve fukosidoz gibi KF dışı durumlarda ter klor konsantrasyonunun artmasına neden olabilir [1].

2.5.3.2. Nazal Potansiyel Farkının Ölçülmesi

Burun mukozasından “transepitelyal potansiyel farkı”nın ölçülmesi, kistik fibrozis transmembran regülör (KFTR) proteinin aktivitesinin değerlendirildiği elektrofizyolojik bir testtir [104,105].

Gastrointestinal tutulum açısından tanıda kullanılan testler;

- Direkt pankreas stimülasyon testleri (sekretin, kolesistokinin uyarısı sonrası duodenal sıvıda volüm, HCO₃ ve enzim tayini)
- 72 saatlik dışkıda yağ tayini (artma olması)
- Fekal kimotripsin tayini (azalmış olması)
- Fekal elastaz -1 tayini (azalmış olması)
- Serum immün reaktif tripsinojen düzeyidir.
 - Yenidoğan bebeklerde tarama (artma olması)
 - 7-10 yaşından sonra pankreatik yetmezlik (azalma olması)

2.5.4. Moleküler-Genetik Tanı Yöntemleri

KFTR geninin 1989 yılında keşfinden beri moleküler genetik laboratuvarlarında, kistik fibrozisli kromozomların popülasyonlarındaki mevcut mutasyonları tanımlamak için hibridizasyon deneyleri ya da restriksiyon enzim analizi gibi moleküler tanı yöntemleri kullanılmaktadır [33,106].

Kistik fibroziste etkilenmiş dokulardan cDNA araştırması ve çapraz hibridizasyon yöntemi ile kistik fibrozis geni izole edilmiştir. Bu gen yaklaşık 250 000 bp ve 27 ekzon içeren bir genomik bölgeden oluşur. Özgül olarak kistik fibrozis geni içeren akciğer ve pankreas gibi dokulardan elde edilen DNA, 500 kb’a kadar daraltılarak bu segmentteki genlerin ekspresyonuna bakılabilir [20,31].

Şüpheli bir kistik fibrozis vakasında yaygın bulunan mutasyonların kanıtlanamaması durumu, halen potansiyel bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir ve bu durum tanıyı dışlamaz. Farklı moleküler-genetik tanı yöntemlerinin kullanımıyla, bu tür vakalarda moleküler tanı duyarlılığının artırılabilceği bildirilmektedir. İki mutasyon belirlenen kistik fibrozisli hastaların kardeş vakaları hariç, klinisyenlerin bu testleri kesin tanı yöntemi olarak kullanma konusunda fazla cesur olmamaları gerektiği vurgulanmaktadır. Ancak, yenidoğanın klinik olarak anlamlı kistik fibrozis şüphesi taşıması durumunda, sık bulunan kistik fibrozis

mutasyonlarını araştırmanın daha uygun olacağı belirtilmektedir. Tek mutasyon belirlenmesi kistik fibrozise yönelik bir bulgu olabilmesine rağmen, kesin tanı desteği sağlayamaz. Bu nedenle, daha fazla kanıt sağlanabilmesi için nadir rastlanan mutasyonların da daha ileri analizleri önerilmektedir [27,107].

Kistik fibroziste genetik analizler PCR'yi temel alarak yapıldığı için, olguların büyük bir çoğunluğunda DNA'nın küçük bir miktarı yeterli olmaktadır. Geniş analizler planlanmadıkça, ağız yıkama suyu örneği (veya bebeklerde yanak mukoza örneği) yeterli olmaktadır. Ağız yıkama suyu örneği, araştırılacak kişinin kendisi tarafından alınabilir (10 ml %4 sukroz solüsyonu kullanılarak) ve posta ile gönderilebilir [27,107].

Multipleks DNA amplifikasyonu PCR ile eşzamanlı olarak farklı DNA sekansını amplifiye eder. Her bir PCR farklı büyüklükte bir fragment üretir ve multiplex amplifikasyon refrakter mutasyon sistemi (ARMS) tekniği ile birlikte kullanıldığında, küçük delesyonların ya da nokta mutasyonların tanımlanmasına olanak verir [31,108].

Kistik fibrozisin prenatal tanısı genellikle, gebeliğin ilk trimesterinde koriyonik villuslardan alınan örneklerle konulur. Moleküler analizler için, amniyosentez örnekleri veya bunların 10-14 günlük kültürlerinden sağlanan amniyositler de kullanılabilir. Bir mutasyonun araştırılmasında PCR veya ARMS multipleks testi kullanılabilir. Fakat maliyet ve etkinlik açısından en uygun şekil PCR ve bunu takiben poliakrilamid jel elektroforezinin (PAGE) birlikte kullanılmasıdır. Fazla sayıdaki mutasyonların araştırılmasında birçok test tekniği birlikte denenebilir. Allel spesifik PCR (ASP) ve mikroflavmetre (MFL) tekniklerinin birlikte kullanılmasının, tek nükleotid polimorfizmi veya bilinen mutasyonların basit, duyarlı ve ekonomik olarak belirlenmesini sağladığı da bildirilmektedir [27,86].

Kistik fibrozisli çocuğun ailesine yukarıdaki prenatal moleküler tanı yöntemleriyle doğrudan mutasyonel DNA analizleri uygulanır. Etkilenmiş çocukta, mutasyonlardan bir ya da fazlası kanıtlanamamışsa bağlantı (linkaj) analizi ile ailesel allel geçişinin saptanması amacıyla prenatal tanı önerilir [27].

Kistik fibrozis için iki farklı prenatal yaklaşım önerilmektedir. Bir modelde gebe kadına KFTR geni mutasyonunun araştırılması için test önerilir ve negatif bulunursa gebelikte düşük bir riske sahip olduğu sonucuna varılır. Eğer bir mutasyon tanımlanırsa, kadınların eşleri aynı alleller için test edilir. Eşlerin her ikisinde de mutasyon tanımlandığında, etkilenmiş sütçocuğu riski 1/4 oranındadır. Alternatif model çift taramasında tanımlanmıştır. Risk birimi çiftlerde eşittir ve mutasyon her iki çiftte tanımlandığında yüksek risk durumundan bahsedilir.

Her iki çiftin negatif, bir eşin pozitif, diğerinin negatif bulunduğu durumlar düşük risk grubunu oluşturur [33,109].

Bir hasta üzerinde uygun testlerin yürütülmesi için;

- Ailede kistik fibrozis öyküsü olup olmadığı
- Ailede kistik fibrozis öyküsü varsa, etkilenmiş kişinin genotipi
- Test edilen kişinin etnik kökeni bilinmelidir.

Gen haritalaması için tek seçenek, polimorfik belirteçlerle hastalığın ayırım çalışmasına dayanan bağlantı analizi tekniğini kullanmaktır [20]. 1985'te lokus pozisyonel klonlama tekniği ile kromozom 7q31-7q32'ye haritalanmıştır [25,32]. Kısa zaman sonra MET ve D7S8 olarak bilinen iki polimorfik DNA lokusunun kistik fibrozis lokusuna yakın bağlı ve yanında olduğu gösterilmiştir [27,110].

Güçlü linkaj eşitsizliği (yakın odaklara bağlanmış iki veya daha fazla allelin beklenenden daha sık birlikteliği olarak tanımlanır) nedeniyle, toplumdaki çoğu kistik fibrozis mutant kromozomları atasal sekansın büyük bir kısmını paylaşabilir. Fenotipik olarak normal bireylerin %3-4'ünde $\Delta F508$ mutasyonu mevcuttur (onları taşıyıcı –heterozigot– olarak adlandırırız). $\Delta F508$ mutasyonu homozigot olan bireyler daha ciddi olarak etkilenmişlerdir. Linkaj eşitsizliğinin güçlü göstergeleri olan XV2.c ve KM19 belirteçleri, kistik fibrozis taşıyıcılık riskini tarif etmek için genetik danışmanlık da kullanılmaktadır. Bir eşin heterozigot olduğu bilinen ve diğerinin durumu bilinmeyen çiftlerde en değerli tekniktir [25,31].

Bir kistik fibrozis hastasında yoğun testlerden sonra tanımlanmamış iki mutasyon saptandığında, prenatal tanı amacıyla kistik fibrozis taşıyan kromozomları tanımlama prosedürü olan intragenik belirteçlerin kullanımına başvurmak gerekebilir [33].

Hem allel spesifik oligonükleotid probamada hem de farklı restriksiyon enzim kesiminde normal ve mutant alleller arasındaki tam sekans farkını bilmek gereklidir. Bu bilgi, incelenen bölgenin seçilmiş amplifikasyonu için PCR primerlerinin tasarımına olanak sağlar [31].

2.6. Tedavi

Kistik fibrozisli hastalarda tedavi planı kapsamlı olmalı, hastalar yakın izlenmeli ve erken tedavi edilmelidir.

2.6.1. Semptoma Yönelik Tedavi Yaklaşımları

2.6.1.1. Kistik Fibroziste Akciğer Hastalığı Tedavisi

Kistik fibrozisli hastalarda tanı konulur konulmaz temel değerlendirmeler yapıldıktan sonra hastalar ve ailelerine gereken eğitim verilmeli, hastada akciğer tutulumu varsa erken tedavi başlanmalıdır. Hastaların tanı aldığı yaşa bağlı olarak 1-3 ay aralıklar ile hastalar takip edilmelidir. Her muayenede verilebiliyorsa balgam kültürü alınmalıdır. Hastanın balgam kültürü üremelerine göre uygun antibiyoterapi verilmeli, hastaya solunum fizyoterapisi yapılmalıdır. Hemşire, solunum fizyoterapisti, sosyal hizmetler görevlisi, psikolog eşliğinde ekip olarak yaklaşım ile hastaların günlük bakım planı yapılmalıdır [8].

Kistik fibrozis tanılı hastalar bol mukuslu sekresyon birikimi olduğu için sıvı kaybının fazla olduğu durumlarda oral hidrasyon artırılmalı gerektiğinde intravenöz sıvı tedavisi verilmelidir [8].

Tablo 2. Kistik fibroziste akciğer hastalığı tedavisi [1]

Mukosiliyer temizlik
Göğüs fizyoterapisi Mukolitik tedavi Rekombinant insan DNazı Hipertonik tuzlu su Diğer mukolitikler
Antiinflamatuvar tedavi
Bronkodilatatörler
Antibiyoterapi
Profilaktik tedavi Akut alevlenme tedavisi Allerjik bronkopulmoner aspergilloz tedavisi
İlerlemiş akciğer hastalığı tedavisi
Oksijen Non-invazif ventilasyon Kor pulmonale tedavisi Akciğer nakli

2.6.1.2. Kistik Fibroziste Gastrointestinal ve Nutrisyonel Tedavi

Ekzokrin pankreas yetersizliği olan kistik fibrozis tanılı hastalarda beslenme durumunun düzeltilmesi için her beslenme sırasında enterik kaplı çok küçük tabletler şeklinde pankreatik enzim tedavisi uygulanır. Pankreatik enzim tedavisinde olağan doz, 500-1500 IU/ lipaz /kg /öğün arasında değişir. Bu dozlarla yanıt alınamıyorsa, asit supresyon tedavisi ile duodenal pH yükseltilmeye ve pankreatik enzimlerin etkinliği için en uygun ortam sağlanmaya çalışılır. Günlük enzim dozu 10 000 IU/ lipaz/ kg ' ı aşmamalıdır. Yüksek dozda enzim tedavisi fibröz kolonopatiye yol açabilir [85].

Ekzokrin pankreas yetersizliğinden bağımsız olarak, kistik fibrozisli hastaların bazal enerji gereksinimleri artmıştır. Sağlıklı kişiler için önerilenin %120-140'ı kadar kalori ve özellikle esansiyel yağ asidi eksikliğinin önlenmesi için yeterli miktarda yağ içeren diyet almaları sağlanmalıdır. Ekzokrin pankreas yetersizliği olan kistik fibrozisli hastaların nutrisyonel gereksinimleri Tablo 3'te görülmektedir [85].

Tablo 3. Kistik fibroziste besin gereksinimleri [85]

Enerji:	RDA* x 1.3
Protein:	RDA
Esansiyel yağ asitleri:	Toplam kaloringin %3-5'ini sağlayacak şekilde
Vitaminler:	
A	5000-10 000 IU/gün
D	400-800 IU/gün
E	100-200 IU/gün
K	5 mg/haftada iki kez
Suda eriyen vitaminler:	RDA x 2
Çinko	15 mg/gün
Demir	RDA

*RDA= Sağlıklı kişiler için önerilen günlük doz

2.6.1.3. Kistik Fibroziste Hepatobiliyer Komplikasyonların Tedavisi

Kistik fibrozisin hepatobiliyer komplikasyonlarına yönelik olarak ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisi araştırma aşamasındadır. Bu tedaviyle karaciğer fonksiyon testlerinde biyokimyasal düzelme bildirilmiştir. Karaciğer yetersizliği gelişen kistik fibrozisli hastalarda

karaciğer nakli (bazı vakalarda akciğer nakli ile birlikte) uygulanmaktadır. Akciğer fonksiyon bozukluğunun çok ağır olmadığı çocuklarda karaciğer naklinden sonra solunum fonksiyon testlerinde de düzelme bildirilmiştir [85].

Kistik fibrozisli hastaların %10'unda safra taşı oluşumu görülür. Pankreatik enzim replasman tedavisi ile steatorenin düzeltilmesiyle safra kesesi taşı gelişimi azaltılabilir [85].

2.6.2. Gen Tedavisi

Laboratuvarda rutin olarak akciğer hücre kültür yöntemleri olmadığı için *in vivo* gen terapisi yöntemleri benimsenmiştir. İlk adenovirüs aracılı protokol 1993'te başlamıştır ve hazırlayıcı veri *in vivo* respiratuar epitel içinde gen transferini doğrulamasına rağmen işlemin güvenilirliği hakkında büyük kaygı oluşmuştur. Gen terapisi denemelerinde, adenovirüs vektörler ya da lipozomlar, KFTR minigen transferi için nazal kavite yoluyla ve bronkoskop aracılığıyla kullanılmıştır [25].

KFTR geni ya da KFTR cDNA'sı uygun bir vektör içine yerleştirilebilirse (adeno grubu virüslerle) aerosol tekniği ile alıcı epitel hücrelerine penetre olur ve uygun bir protein ekspresyonunu başarır [31].

Retroviral vektörler de, konak hücre genomuna bağlanabilme yetenekleri nedeniyle, kistik fibrozisin gen tedavisi için uygun ve çekici vektörlerdir. Bu şekilde, uzun süreli ekspresyonu ve belki de tedaviyi yönlendirebilirler. Bununla birlikte, hava yolu epiteline gen transferi için yapılan retroviral uygulamalar, proliferen olan hücre gerekliliği ve düşük titreler ile sınırlandırılmıştır. Retroviral ürünlerle ilgili anlamlı gelişmeler titre ile ilgili bazı endişeleri gidermiştir. Lentiviral vektörlerin gelişimi de retroviral uygulamalar ile gen tedavisinin, bölünmeyen hücrelerde uygulanabilirlik şansını belirlemede yardımcı olmuştur. Bu gelişmelere rağmen hava yolu epitelinin apikal membranı gen transferi için önemli bir bariyer oluşturmaya devam etmektedir [111].

KFTR geni için hedef hücreler olan solunum epiteli ve özellikle de submukozal bez hücrelerine postnatal gen transferi çabalarında karşılaşılan güçlükleri aşmada yeni yöntemler denenmektedir. Yeni bir çalışmada, adenovirüs vektörlerle insan fetal trakeal organ kültürlerinde solunum epiteli ve submukozal bez hücrelerine gen transferinin 4 haftalık sürede mükemmel şekilde ve yüksek etkinlikle başarıldığı bildirilmiştir. Bu sonucun, fiziki bariyerlerin daha az ve hedef hücreye ulaşımın daha kolay olmasından kaynaklandığı vurgulanmıştır. Kistik fibrozis gibi doğumsal hava yolu hastalıklarının tedavisi amacıyla,

adenovirüs vektörler aracılığıyla fetal trakeal epitele yönelik gen transferi uygulamasının daha etkin gen transferi sağladığı bildirilmektedir [112].

2.7. Kistik Fibrozis ve İntestinal İnflamasyon İlişkisi

Kistik fibrozisli hastalarda intestinal kanal boyunca, KFTR geni ekspresyonu olmakla beraber en yüksek oranda KFTR mRNA ekspresyonu olan bölüm duodenumdur [113].

Kistik fibrozisli hastalarda bağırsaklar da dahil olmak üzere etkilenmiş tüm epitelyal hücrelerde, KFTR genindeki mutasyonlar klor kanalı fonksiyonlarında tam ya da kısmi bozulmaya yol açar. Sıvı volümündeki azalma ve intestinal lümende gelişen asidite artışı mukus birikimine neden olur. Bu da hastalarda sindirim, emilim ve motiliteyi bozar ayrıca bakteriyel aşırı çoğalma ve inflamasyon gelişimi ile sonuçlanır [114].

KFTR defektine bağlı olarak inflamatuvar cevabın bozulmasına ikincil olarak intestinal inflamasyon gelişebilmektedir [3,72].

Kistik fibroziste nutrisyonel dengede bozukluk görülmesi, başlıca akciğerlerde olmak üzere gastrointestinal sistem üzerinde de negatif etkiye yol açar [113].

Kistik fibrozis, çocuklarda en sık görülen pankreatik yetmezlik nedenidir ve hastaların %85-90 kadarında pankreatik yetmezlik ve malabsorbsiyon bulunmaktadır. Bu çocuklarda pankreatik enzim replasman tedavisi uygulanmaktadır (PERT). Pankreatik yetmezliği olan ve PERT uygun şekilde yapılan hastalarda yine de karın ağrısı, steatore ve motilite bozuklukları gibi belirti ve bulgular görülebilmektedir. Bu duruma etkili pankreas dışı diğer eşlik eden faktörlerin olabildiği düşünülmektedir [56,115]. Ayrıca yüksek dozda verilen pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT), inflamasyon ve fibrozan kolonopatiye yol açabilmektedir [116].

İntestinal inflamasyonu göstermek için özgül bir test bulunmamaktadır. Kistik fibroziste intestinal inflamasyon görüldüğünü gösteren birçok çalışma vardır. KF'li hastalarda yapılan bağırsak lavajı değerlendirmelerinde intestinal mukozada yaygın inflamasyon saptanmıştır [3,117,118].

KF'li birçok erişkin hastanın kapsül endoskopi bulgularında yaygın ödem ve mukozal ülserasyonlara rastlanmıştır [56]. Bruzesse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda intestinal mukozal inflamasyonun KF'in karakteristik bir bulgusu olduğu gösterilmiştir [73]. Ayrıca probiyotik kullanımının pulmoner alevlenmeleri ve hastane yatış oranını düşürdüğü

saptanmıştır. Bu da kistik fibroziste pulmoner ve intestinal inflamasyon arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir [119].

Pankreatik yetmezlik ve malabsorbsiyonun KF enteropatisi gelişmesinde rol oynadığının kanıtları artmaktadır [3,56,72,73,120].

Norkina ve arkadaşlarının kistik fibrozisli fare deneyi çalışmasında intestinal enteropatiye bağlı gelişen intestinal obstrüksiyon sonucu belirti ve bulguların geliştiği ifade edilmiştir [121].

KF akciğerinde inflamasyonun enfeksiyona öncül mü yoksa enfeksiyon sonrasında gelişen bir durum olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir [122]. KF 'li hastalarda birçok faktör bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalmaya yol açarak intestinal hasar, mukozal hasar ve sindirim bozukluğuna neden olabilmektedir [3,119].

2.8. Fekal Kalprotektin

Kalprotektin; immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan, S100 protein ailesinden nötrofilik, sitozolik, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir [123,124]. Kalprotektin; her biri iki kalsiyum bağlayan bölge içeren bir hafif (MRP8) ve iki ağır polipeptid zincirden (MRP14) oluşan, molekül ağırlığı 36.5 kDa olan heterodimer yapıda bir proteindir. Ayrıca antibakteriyel özelliğini sağlayan çinko bağlayan bölüm içermektedir [125]. Kalprotektin (S100A8/S100A9) ve S100A12 immün sistemde pro-inflamatuar role sahiptir. Ayrıca kalprotektin, DAMPs adı verilen hasar ilişkili moleküllerin bir parçasıdır. Hücrel stres gelişen durumlarda hasar gören veya aktive olan hücrelerden kalprotektin salınımı artar. İnflamasyon görülen durumlarda kalprotektin ve S100A12'nin serum konsantrasyonları önemli ölçüde artış göstermektedir [126]. Kalprotektin, başlıca nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda da bulunabilmekte olup, nötrofil aktivasyonu veya ölümü sırasında açığa çıkmaktadır [127].

Fagositlerden kalprotektin salınımı, fagositler inflame endotel ile temas ettiğinde uyarılmaktadır. Kalprotektin; proinflamatuar kemokinler, adezyon molekülleri (örneğin VCAM-1 ve ICAM-1) ve β_2 -integrin aracılığı ile inflamasyonu ilerletmektedir. Lökosit göçü adezyon ve inflame dokuya transendotelyal göç esnasında mediyatör görevi üstlenmektedir [128,129].

Kalprotektin, plazmada ve diğer vücut sıvılarında ölçülebilmekle beraber dışkıda, kandaki düzeyine göre 6 kat daha fazla konsantrasyonda bulunmaktadır [130]. Fekal kalprotektin, oda ısısında 1 hafta süre ile yapısı bozulmadan kalabilmektedir. Enzim

immunotest (enzyme immunoassay, EIA, ELİSA) yöntemi ile laboratuvarda çalışılmaktadır. Fekal kalprotektin sonuçlarının güvenilir olabilmesi için 5 gr dışkı örneği alınması önerilmekle beraber 100 mg dışkı ile de laboratuvarda çalışma yapılması mümkündür [131].

Fekal kalprotektin, bağırsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebilir [5,132,133]. Fekal kalprotektinin duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %93 olup, üst sınır değeri 50 µg/g dışkı olarak kabul edilmektedir [134]. Ayrıca saptanan 50 ile 100 µg/g dışkı arası değerler şüphelidir ve izlem gerektirir. Fekal kalprotektinin 100 µg/g dışkı üzeri değerleri ise intestinal inflamasyon olduğunu gösterir. Bu sınır değerler 4 yaş ve üzeri çocuklarda kullanılabilir. Dört yaşından küçük çocuklarda bir miktar daha yüksek fekal kalprotektin değerleri saptanmaktadır [135].

Günümüzde intestinal inflamasyonu göstermek ve izlemek için tek ve basit bir yöntem bildirilmemektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları sıklıkla kullanılan laboratuvar parametreleri olmasına karşılık intestinal hastalık aktivitesi ile ilişkileri zayıf olarak değerlendirilmiştir [136]. Endoskopi ve biyopsi inflamasyonu saptamada altın standart olarak kabul edilse de girişimsel, pahalı ve iş gücü gerektiren bir yöntemdir [137]. İntestinal inflamasyonun klinik tanı ve izleminde kullanılacak uygun yöntemlerin girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve ucuz olması ile intestinal hastalık aktivitesini göstermede özgül ve duyarlı olması beklenir [132]. Fekal kalprotektinin çocuklarda intestinal inflamasyonun saptanması ve izlenmesinde kullanılabilecek basit, ucuz, duyarlı, özgül ve girişimsel olmayan bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar vardır [124,132,138-141].

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) fekal kalprotektin düzeyinde yükselme olduğu bilinmektedir [142]. İBH'da intestinal mukozada makrofaj ve nötrofillerde artış olmaktadır. Bunun sonucunda intestinal mukoza hasarı gelişmektedir. İntestinal mukozada makrofaj ve nötrofillerin artışına yol açan diğer durumlarda da fekal kalprotektin düzeylerinde yükseklik saptanabilir [131]. Özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi intestinal inflamasyon görülen hastalıklarda fekal kalprotektin düzeyi belirgin olarak yükselmekte, kistik fibrozisli hastalarda da artmış değerler bildirilmektedir [56,130,136,141]. Ayrıca literatürde bu belirteçin, inflamatuvar bağırsak hastalığı dışında çölyak hastalığında da artıp artmadığı araştırılmış ve erişkin çölyak hastalarında anlamlı bir artış saptanmazken çölyak hastalığı tanısı konan çocuklarda yüksek saptanmıştır [143-146]. Bunun yanısıra kolon kanseri, siroz, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı, ilaca bağlı enteropati, polipler gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek düzeyde saptanabilir [147-150]. Ancak fekal

kalprotektinin potansiyel olarak artmasının mümkün olabildiği tüm bu hastalıklar içinde sadece İBH olan çocuklarda relapsların saptanmasında endoskopik ve histolojik bulgularla ilişkili olduğu tutarlı bir şekilde gösterilmiş ve hastalığın izlem ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde faydalı olabileceği yeterli verilerle ortaya konabilmiştir [151-153].

Fekal kalprotektin, nekrotizan enterokolitin (NEK) belirlenmesinde kullanılabilir. Yang ve arkadaşlarının çok düşük doğum tartılı yenidoğanlar ile yaptığı çalışmada 350 µg/g değerinin üzerinde fekal kalprotektin sonuçları saptanmış, takibinde bu hastalarda intestinal perforasyon, kanlı dışkılama ve gastrointestinal hasar olduğunu gösteren NEK'in diğer klinik özellikleri gelişmiştir [154].

Tablo 4. Fekal kalprotektin düzeyi yüksek saptanan hastalıklar

İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İshal
Juvenil İdyopatik Artrit
Nekrotizan Enterokolit
Kolorektal karsinom
Çölyak hastalığı
İntestinal Kistik fibrozis
HIV enfeksiyonu
Diğer (nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı)

İnflamasyon varlığında fekal kalprotektin düzeyi yükselmekle birlikte tüm gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde oluşan mukozal hasarda düzeyi yükselmektedir. İntestinal mukozal inflamasyonun görüldüğü organik hastalıklarda ve fonksiyonel bağırsak hastalıklarından ayırt etmede kullanılmaktadır [140].

İntestinal mukozal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart endoskopi ve biyopsi olup girişimsel ve pahalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı gibi intestinal inflamasyonun yanısıra kistik fibrozis hastalarında intestinal inflamasyon görüldüğünü fekal kalprotektin ölçümü ile kanıtlayan çalışmalar vardır [131,140,141]. Golden ve arkadaşlarının akciğerde inflamasyonu belirlemek üzere plazma kalprotektin ölçümü ile yaptıkları çalışmada, sağlıklı

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kistik fibrozis tanılı hastalarda daha yüksek plazma kalprotektin düzeyleri saptanmıştır [155].

2.9. Kistik Fibrozis ve Kalprotektin İlişkisi

Wilson ve arkadaşları tarafından 1973 yılında “ kistik fibrozis proteini ” adı verilen bir serum proteini tanımlanmış ve bu proteinin kistik fibrozis homozigot ve heterozigotlarının normallerden ayırımında kullanılabileceği söylenmiştir [156]. Daha sonra, van Heyningen ve arkadaşları sağlıklı ve kistik fibrozisli bireylerin granulositlerinde immunolojik olarak kistik fibrozis proteinine benzeyen bir protein “kistik fibrozis antijeni”ni tanımlamıştır [157]. Bu proteinin 1. kromozom üzerindeki bir gen tarafından kodlandığı gösterilmiştir [158].

Kalprotektin, S100 protein ailesinden olup; kistik fibrozis antijeninin, kalprotektinin MRP-8 ve MRP-14 isimli kalsiyum bağlayan protein zincirlerinden birine veya bunların oluşturduğu yapıya karşılık geldiği anlaşılmıştır [159]. Kistik fibrozis antijeni olarak tanımlanan kalprotektinin romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların akut alevlenmeleri ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır [160].

3. HASTA VE YÖNTEMLER

3.1. Etik Kurul Onayı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onay alınmış olup, tüm katılımcılar ve aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve ailelerden imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Hasta Grubu

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniğinden ve /veya Çocuk Allerji Polikliniğinden takip edilen 1.grup hasta grubu olup, 1-18 yaş arasındaki kistik fibrozis tanılı 45 çocuktan oluşmaktadır. Çalışmaya katılan 2.grup ise 1-18 yaş arasındaki 45 çocuktan oluşan sağlıklı kontrol grubudur. Ayrıca hastaların 2009-2014 tarihleri arası poliklinik dosya kayıtları ile hastanemiz otomasyon sistemi aracılığı ile geçmiş laboratuvar sonuçlarından faydalanılmıştır. İnceleme öncesi 2 hafta içinde nonsteroid anti inflamatuvar ilaç alanlar veya akut üst solunum yolu enfeksiyonu tablosu olanlar çalışmaya alınmamıştır. Araştırmaya katılan çocuklara ve ailelerine sorular sorularak bilgiler alınmıştır. Ulaşılamayan veriler, otomasyon sistemindeki kayıtlı telefon numaralarından ailelere ulaşılarak tamamlanmıştır. Katılımcılardan 1 kez dışkı örneği alınarak fekal kalprotektin düzeyleri ölçülmüştür.

Kistik fibrozis hastalarının tanısı, Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 1998 yılı uzlaşısı raporundaki kriterlere uygun olarak konulmuştur.

Kistik fibrozis tanı kriterleri;

- Bir veya daha fazla karakteristik fenotipik özellik
veya
- Kistik fibrozis olan kardeş öyküsü
veya
- Yenidoğan döneminde pozitif tarama testi sonucu
ve,
- ≥ 2 kez terde yüksek klor konsantrasyonu saptanması
veya
- İki kistik fibrozis mutasyonunun gösterilmesi
veya
- Anormal nasal potansiyel farkı olarak kabul edilmiştir [161].

Kistik fibrozisin en az bir klinik özelliğini taşıyan ve farklı günlerde yapılan ter testlerinden en az ikisi pozitif sonuçlanan hastalar ile KF'in en az bir karakteristik klinik özelliğini taşıyan ve KF gen analizi pozitif sonuçlanan hastalar KF tanısı olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların ter testleri Gibson Cooke yöntemi ile yapılmış ve terde klor konsantrasyonu 0-40 mEq/L olanlar normal, 40-60 mEq/L olanlar şüpheli, ≥ 60 mEq/L olanlar yüksek olarak değerlendirilmiştir [1].

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların boya göre tartısı (relatif tartı) hesaplanırken çocuğun boyuna göre 50. persantilde olması gereken vücut tartısı, kız ve erkek persantil eğrileri tablosundan tespit edilmiş [162]; o anda bulunduğu tartı elde edilen değere bölünüp 100 ile çarpılarak relatif tartı yüzdesi bulunmuştur. Buna uyan beslenme durumu değerlendirilerek hafif, orta, ağır beslenme bozukluğu, normal tartılı, fazla tartılı, şişman çocuk şeklinde Tablo 5'te gruplandırılmıştır [163].

Tablo 5. Relatif tartıya göre beslenme durumunun değerlendirilmesi [163]

Relatif Tartı%	Beslenme Durumu
70	Ağır Beslenme Bozukluğu
70-80	Orta Beslenme Bozukluğu
80-90	Hafif Beslenme Bozukluğu
90-110	Normal Tartılı Çocuk
110-120	Fazla Tartılı Çocuk
120 ve üzeri	Şişman Çocuk

Pankreatik yetersizlik tanısı konulurken pankreatik elastaz-1, dışkı kimotripsin aktivitesi ve steatokrit ölçümü yapılmakta olup ekzokrin pankreas fonksiyonu normal olduğunda > 200 $\mu\text{g/g}$ dışkı değerleri kaydedilir. Hastalarda 100-200 $\mu\text{g/g}$ dışkı arasında değişen pankreatik elastaz-1 değerleri hafif-orta pankreas yetmezliğini düşündürür. Pankreatik elastaz konsantrasyonu ile pankreas yetmezliği derecesi arasında yakın bir korelasyon olduğundan, < 100 $\mu\text{g/g}$ dışkı değerleri şiddetli pankreatik hastalık olarak kabul edilmiştir [60,164].

Steatore, dışkıda 7 gram/gün üzerinde yağ atılımının olmasıdır ve bu miktarın üzerindeki yağ atılımı anormaldir [165].

Ayrıca dışkıda yağ miktarını gösteren steatokrit testinin bir yaş üzeri çocuklarda %2 ve üzeri değerleri anormaldir ve steatore olduğunu gösterir [166].

Pankreas suyunda bulunan ve alkali ortamda tripsin ya da tripsinle bir arada olmak üzere enterokinazla aktif hâle getirilerek peptit zincirini parçalayan enzim, bir proteinaz olan kimotripsinin dışkıda ölçülmesi sonucu saptanan 6 U/gr altındaki değerler ekzokrin pankreatik yetmezliği göstermektedir [167].

Fekal elastaz-1 düzeyi 100 µg/g altında olmakla birlikte steatokrit değerleri %2'nin üzerinde ve/veya dışkı kimotripsin aktivitesi 6 U/gr altında olan ve/veya dışkıda yağ pozitifliği saptanan hastalar çalışmamızda ekzokrin pankreas yetersizliği pozitif olarak gruplandırılmıştır. Fekal elastaz-1 düzeyi 100-200 µg/g arasında olup dosya ve otomasyon verilerinde kontrol fekal elastaz-1 değerine ulaşamayan hastalar da steatokrit değerleri %2'nin üzerinde ve/veya dışkı kimotripsin aktivitesi 6 U/gr altında olan ve/veya dışkıda yağ pozitifliği saptanmış ise çalışmamızda pankreas yetersizliği pozitif olan gruba alınmıştır.

Hastaların boğaz kültüründe üreme ya da kolonizasyon olması pozitif olarak değerlendirilmiş olup hiçbir üreme olmaması negatif olarak kaydedilmiştir. KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme belirtileri;

- Öksürük sıklığında artış
- Balgam miktarında artış, balgam renginde değişiklik
- Dispne artışı
- Egzersiz intoleransı
- İştahsızlık

KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları;

- Artmış solunum hızı
- Yardımcı solunum kaslarının solunum eforu esnasında kullanılması
- İnterkostal çekilmeler
- Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
- Pulmoner fonksiyonlarda obstrüktif hava yolu hastalığı varlığında azalma
- Ateş ve lökositoz
- Kilo kaybı
- Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon varlığı olarak kabul edilmiştir [168].

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1-18 yaş arasında olmak
- Kistik fibrozis tanılı olmak
- Gönüllü olarak araştırmaya katılmaya onam vermek

Gaita alınan hasta grubunda çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Gönüllülerin ve/veya ailenin çalışmadan ayrılmak istemesi
- Akut gastroenterit geçiriyor olmak
- Üst solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor olmak
- Sistemik steroid veya NSAİ (nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç) kullanımı

Çalışmaya katılan kistik fibrozis tanılı hastaların kronolojik yaşı, tanı aldığı yaş, dışkı örneğinin verildiği tarih, cinsiyet, etnik kökeni, boyu, kilosu, relatif tartısı ve malnütrisyon düzeyi, vücut kütle indeksi (normal, aşırı kilolu, obez), fekal kalprotektin için dışkı örneği verilen tarihteki şikayetleri (karın ağrısı, gaz distansiyonu, kusma, ateş, pulmoner alevlenmeler), dışkılama durumu (sıklık, kıvam), ter testi sonuçları, enfeksiyon geçirme sıklığı (yılda kaç kez geçirildiği) , hastane yatış öyküsü, morbidite öyküsü (mekonyum ileusu, ameliyat geçirme, bağırsak operasyonu, distal intestinal obstrüksiyon sendromu) , fekal kalprotektin için dışkı örneği verilen tarihteki antibiyotik kullanım (inhaler, oral, intravenöz) öyküsü ve hastaya pankreatik enzim replasmanı yapılıp yapılmadığı, hastanın pankreatik fonksiyonu ve dosyasında kayıtlı laboratuvar sonuçlarından fekal kalprotektin testi için örnek verme zamanı öncesi veya sonrası 1-6 ay süre içinde bakılmış olan beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein değerleri ayrıca genetik mutasyonu, tam dışkı analizi, fekal elastaz-1 düzeyleri, dışkı kimotriptik aktivite düzeyi oluşturulmuş hasta takip formuna ve poliklinik dosyalarından elde edilen verilere uygun şekilde kayıt altına alındı. Bu değişkenler ile fekal kalprotektin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

Kistik fibrozis, intestinal inflamasyon görülen hastalıklardan biri olmakla birlikte C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre gibi inflamasyonun diğer göstergelerine ilave olarak sistemik ve intestinal inflamasyonun değerlendirilmesi amacı ile hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda fekal kalprotektin ölçümü yapıldı. Çalışmamızda hastaların fekal kalprotektin testi için örnek verme zamanı öncesi veya sonrası 1-6 ay süre zarfında bakılmış olan akut faz reaktanları (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre), tam dışkı analizi ve boğaz kültürü sonuçları hastaların poliklinik dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden ve/veya aileden temin edildi. Hastaların steatokrit, fekal

elastaz-1 ve dışkı kimotriptik aktivite düzeyleri ise İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Polikliniğinden ve /veya Çocuk Allerji Polikliniğine ilk başvuru anında bakılan sonuçlarını içerecek şekilde kaydedildi.

Hastaların geçmiş laboratuvar ve klinik bilgilerini öğrenme amaçlı İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı ve Çocuk Allerji Bilim Dalı Poliklinik dosya verilerinden faydalandı. Veriler Microsoft Excel 2010 aracılığı ile bilgisayarda kayıt altına alındı.

3.3. Kontrol Grubu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine 2009-2014 tarihleri arası gastrointestinal sistem yakınmaları dışındaki bir nedenle başvuran ve bu sistemi ilgilendiren inflamasyon veya enfeksiyonla giden bir hastalığı bulunmayan, dışkı örnek alım zamanında akut üst/alt solunum sistemi enfeksiyonu olmadığı bilinen 1-18 yaş arası çocuklar sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubu; bilinen sağlık sorunu olmayan 45 çocuktan (24 kız, 21 erkek) oluşmaktadır.

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1-18 yaş arasında olmak
- Gönüllü olarak araştırmaya katılmaya onam vermek

Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Akut/ kronik ishal, karın ağrısı, ateş yakınması olması
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı almış olmak
- Üst/alt solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor olmak
- Sistemik steroid veya NSAİ (nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç) kullanımı

3.4. Gaita örneklerinin alınması ve saklanması

Fekal kalprotektin ölçümü için hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki çocuklardan 1-5gr taze gaita örneği alındı. Çalışmaya katılan kişilerden alınan taze dışkı örneklerinin İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimler Çocuk Gastro Eser Element Laboratuvarı'na ulaştırılması istendi. Örnekler dondurularak İstanbul Tıp Fakültesi Temel Bilimler Çocuk Gastro Eser Element Laboratuvarı'nda analiz edilene kadar -40°C'de saklandı.

3.5. Kalprotektin ölçümü

Kalprotektin (Fekal) ELISA Immunodiagnostik AG /Almanya kiti temin edilerek üreticinin Elisa basamaklarına uygun olarak monoklonal test yöntemi ile İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Gastro Eser Element Laboratuvarı'nda ölçüm yapıldı. Saklanan dışkı örneklerinden 100 mg'ı 5 ml exbuf ile karıştırıldıktan sonra horizontal karıştırıcı ile karıştırıldı. Homojenize edildikten sonra santrifuj edildi. Süpernatant ELISA yöntemi ile toplandı. *PhiCal*® Calprotectin ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile toplam 1 saatlik sürede ölçüm verdi. Örnek inkübasyon sonrasında oda ısısına alındı ve bütün basamaklar oda ısısında uygulandı.

Kalprotektin kiti hazır konjugat içermektedir ve içerdiği stabilizasyon tampon ölçümün doğru ve güvenilir olmasını sağlamaktadır. Geniş ölçüm aralığı bulunmakta, üst sınır olarak 2100 µg/g'a kadar sonuç verebilmektedir. 1 nokta kalibrasyon testi (K 6967) ile ölçüm kontrolü yapılmıştır.

Hastaların yaş gruplarına uygun fekal kalprotektin referans değerleri değiştiği için yaş grubuna uygun aralığa göre sonuç kaydedildi. Kalprotektin değeri µg/g cinsinden belirtildi. Taze dışkı örneğinde bakılan fekal kalprotektin sonuçları 0- 50 µg/g arası sonuçlar normal; 50 ve 200 µg/g arası şüpheli ve izlenmesi gerekli, 200-500 µg/g arası yüksek, 500 µg/g üzerinde ileri tetkik gerektirir şeklinde gruplandırma amaçlı olarak tarafımızca sınıflandırıldı. Bu sınır değerleri 4 yaş üzeri çocuklar için geçerli olmakla beraber daha küçük yaştaki çocuklarda fekal kalprotektinin düzeyinin normal alt sınır değeri yükselmektedir.

3.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma tek merkezli bir araştırma olup İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran %47.8'i (n=43) kız, %52.2'si (n=47) erkek olmak üzere toplam 90 çocuk ile yapılmıştır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı ve/veya Çocuk Allerji Bilim Dalı tarafından takip edilen kistik fibrozis tanı 45 kişi hasta grubunu oluşturmakta olup, diğer 45 kişi ise kontrol grubudur.

Çocukların yaşları 1 ile 18 arasında değişmekte olup, ortalama 7.8 ± 4.3 yıl ve medyanı 7.5 yıldır.

Çocukların boya göre tartı ölçümleri (relatif tartı) yüzde 73 ile 194 arasında değişmekte olup, ortalama yüzde 98.7 ± 14.9 'dür. Çocukların %6.7'si (n=6) orta düzeyde beslenme bozukluğuna sahipken, %12.2'si (n=11) hafif düzeyde beslenme bozukluğuna sahiptir. Çocukların %68.9'u (n=62) normal tartılı iken; %6.7'si (n=6) fazla tartılı, %5.6'sı (n=5) ise şişmandır (Tablo 5).

Çocukların yaşa göre boy uzunlukları için Z skorları -3.4 ile 2.2 arasında değişmekte olup, ortalama -0.31 ± 1.19 ; yaşa göre kilo ölçümleri için Z skorları -3.5 ile 2.4 arasında değişmekte olup, ortalama -0.44 ± 1.10 ve yaşa göre beden kitle indeksleri için Z skorları -3.5 ile 3.3 arasında değişmekte olup, ortalama -0.41 ± 1.15 'dir.

Z skorlarına göre çocukların %88.9'unun (n=8) boy uzunluklarının gelişimi normal düzeyde iken; %90.0'ının (n=81) kilo ölçümleri normal düzeyde, %86.7'sinin (n=78) de vücut kütle indeksi (VKİ) ölçümleri normal düzeydedir.

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Genel Değerlendirmeler

Tablo 6. Gruplara göre büyüme gelişmeye ilişkin yaş ve cinsiyet ile birlikte tanımlayıcı özelliklerin değerlendirilmesi

		Hasta Grup (n=45)	Kontrol Grubu (n=45)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-18 (8)	1-18 (7)	^b 0.131
	<i>Ort±SD</i>	8.6±4.6	7.1±3.9	
Cinsiyet; n (%)	Kız	19 (42.2)	24 (53.3)	^c 0.291
	Erkek	26 (57.8)	21 (46.7)	
Boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	73-173 (125)	76-184 (115)	^a 0.614
	<i>Ort±SD</i>	125.7±26.3	123.0±23.9	
Kilo (kg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	8.6-69.4 (24)	11-74 (20)	^a 0.544
	<i>Ort±SD</i>	28.6±15.2	26.7±14.5	
VKİ (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12.4-31.7 (16.2)	12.9-22.2 (15.6)	^a 0.414
	<i>Ort±SD</i>	16.9±3.4	16.4±2.6	
Yaşa göre boy Z skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3.4-2.2 (-0.6)	-2.0-2.1 (0)	^b 0.007**
	<i>Ort±SD</i>	-0.6±1.2	0.05±0.9	
Yaşa göre kilo Z skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3.5-2.0 (-0.6)	-2.5-2.5 (-0.1)	^b 0.061
	<i>Ort±SD</i>	-0.6±1.1	-0.2±1.0	
Yaşa göre VKİ Z skoru	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	-3.5-3.3 (-0.3)	-2.2-2.1 (-0.4)	^b 0.987
	<i>Ort±SD</i>	-0.4±1.2	-0.3±1.0	
Boya göre tartı (%)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	73-194 (100)	78-128 (100)	^a 0.817
	<i>Ort±SD</i>	98.3±18.0	99.0±11.2	

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

^cPearson Ki-kare Test **p<0.01

Hasta olguların yaş ortalaması 8.6±4.6 yıl iken, kontrol grubunun ortalaması 7.1±3.9 yıldır. Gruplara göre çocukların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.131; p>0.05).

Hasta olguların %42.2'si (n=19) kız, %57.8'i (n=26) erkek iken; kontrol grubunun %53.3'ü (n=24) kız, %46.7'si (n=21) erkektir. Gruplara göre çocukların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.291; p>0.05).

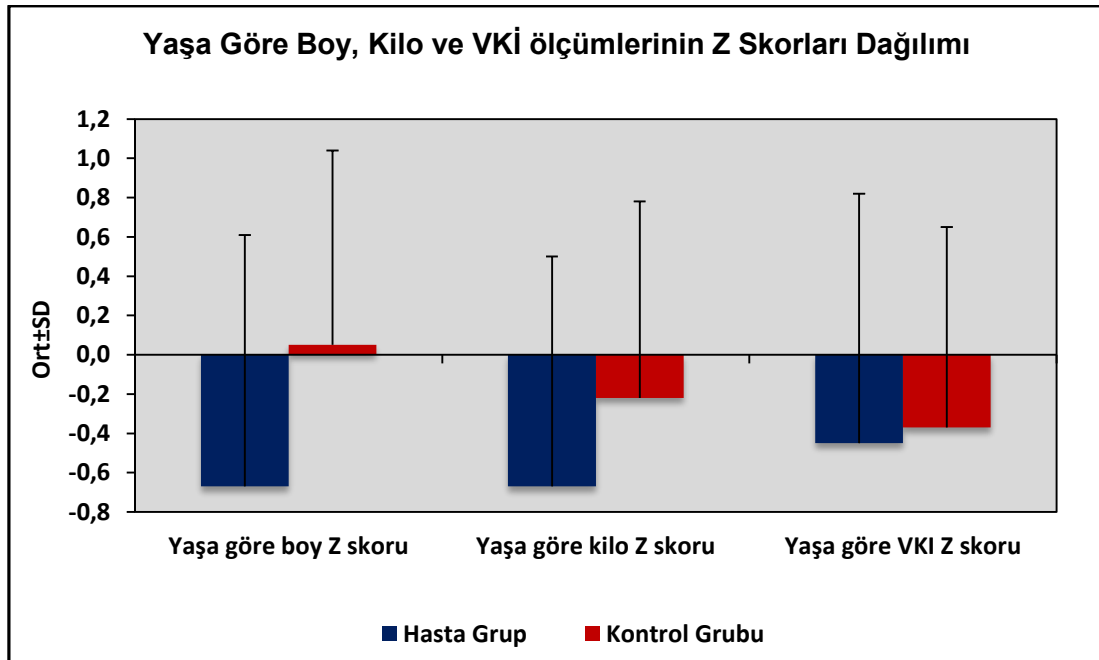
Hasta olguların vücut kitle indeksi ölçümleri ortalaması 16.94±3.41 kg/m² iken, kontrol grubunun ortalaması 16.4±2.6 kg/m²'dir. Gruplara göre çocukların vücut kitle indeksi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.414; p>0.05).

Hasta olguların yaşa göre boy Z skorları ortalaması -0.6±1.2 ve medyanı -0.6 iken; kontrol grubunun ortalaması 0.05±0.9 ve medyanı 0'dır. Gruplara göre çocukların yaşa göre

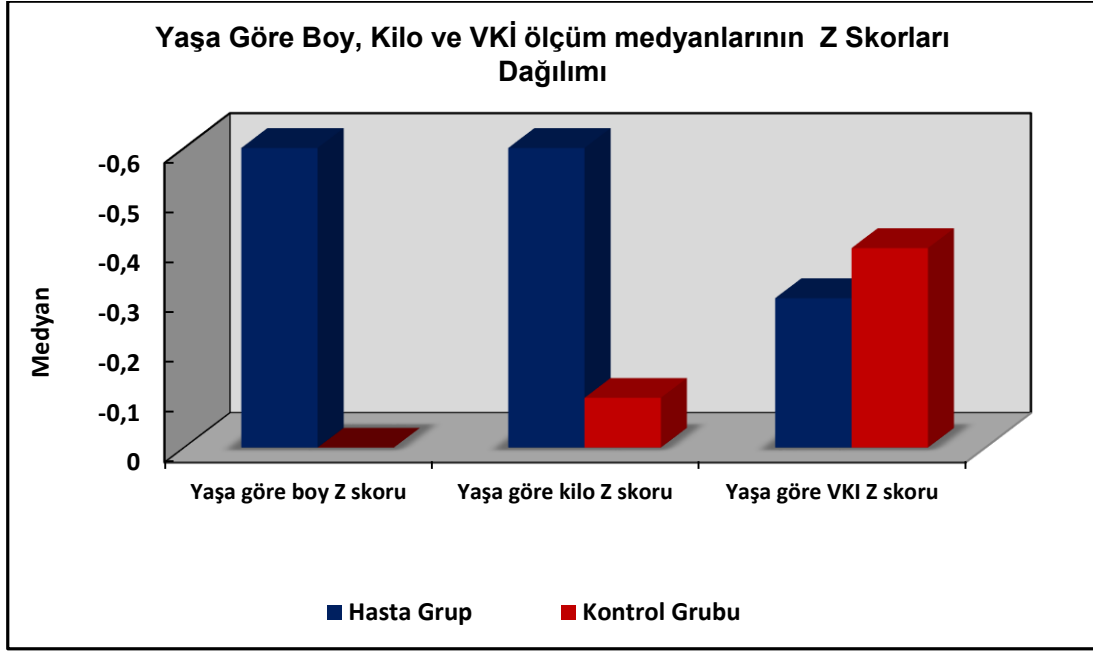
boy Z skorları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.007$; $p<0.01$). Hasta çocuklarda yaşa göre boy Z skorları, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür. Z skorlarına göre hasta olguların %82.2'sinin ($n=37$) boy gelişimi normal düzeyde iken; kontrol grubunun %95.6'sının ($n=43$) normal düzeydedir (Şekil 4,5,6).

Hasta olguların yaşa göre kilo Z skorları ortalaması -0.6 ± 1.1 ve medyanı -0.6 iken; kontrol grubunun ortalaması -0.2 ± 1 ve medyanı -0.1 'dir. Gruplara göre çocukların yaşa göre kilo Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.061$; $p>0.05$). Hasta çocuklarda yaşa göre kilo Z skorlarının, kontrol grubuna göre düşük olması dikkat çekici düzeydedir. Z skorlarına göre hasta olguların %84.4'ünün ($n=38$) kilo gelişimi normal düzeyde iken; kontrol grubunun %95.6'sının ($n=43$) normal düzeydedir (Şekil 4,5,6).

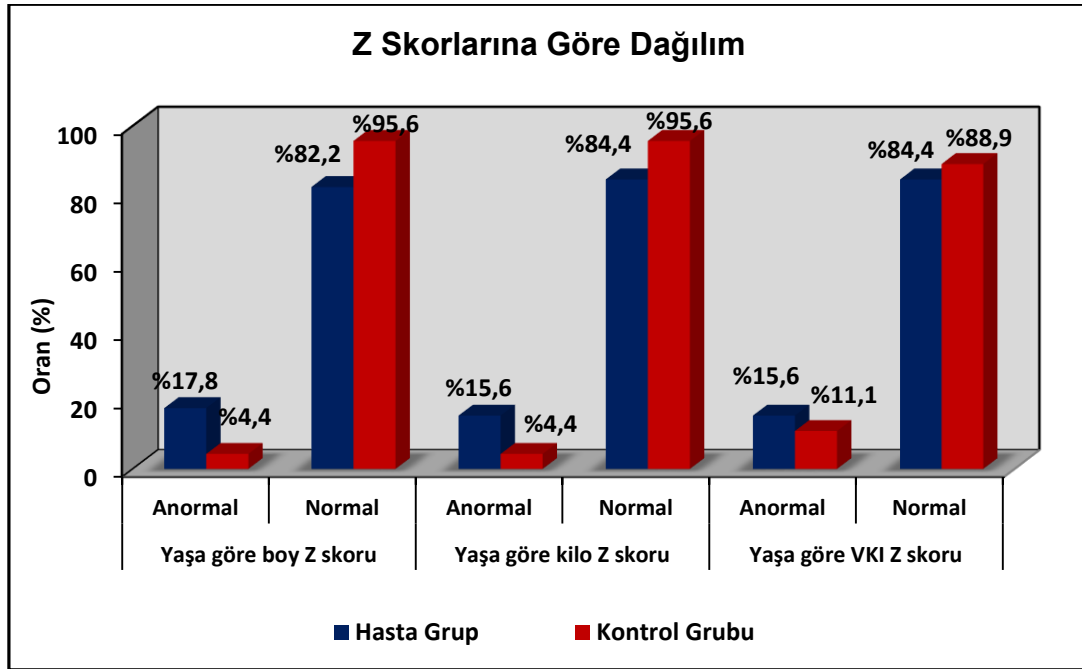
Hasta olguların yaşa göre vücut kitle indeksi Z skorları ortalaması -0.4 ± 1.2 ve medyanı -0.3 iken; kontrol grubunun ortalaması -0.3 ± 1 ve medyanı -0.4 'dür. Gruplara göre çocukların yaşa göre vücut kitle indeksi Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.987$; $p>0.05$). Z skorlarına göre hasta olguların %84.4'ünün ($n=38$) VKİ gelişimi normal düzeyde iken; kontrol grubunun %88.9'unun ($n=40$) normal düzeydedir (Şekil 4,5,6).



Şekil 4. Gruplardaki yaşa göre boy, kilo ve VKİ ölçümlerinin Z skorları dağılımı



Şekil 5. Gruplardaki yaşıya göre boy, kilo ve VKİ ölçüm medyanlarının Z skorları dağılımı



Şekil 6. Gruplara göre Z skoru düzeylerine ilişkin dağılım

Hasta olguların boya göre tartı ölçümleri ortalaması yüzde $98,3 \pm 18$ iken, kontrol grubunun ortalaması yüzde $99 \pm 11,2$ 'dir. Gruplara göre çocukların boya göre tartı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,817$; $p>0,05$).

Tablo 7a. Gruplara göre fekal kalprotektin düzeylerinin değerlendirilmesi

		Toplam (n=90)	Hasta Grup (n=45)	Kontrol Grubu (n=45)	p
Fekal Kalprotektin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	13-1913 (80)	19-1913 (199)	13-253 (50)	
(µg/g)	<i>Ort±SD</i>	97.7±3.1	177.8±3	53.7±2.2	0.001**

Fekal Kalprotektin düzeylerinin değerlendirilmesinde logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

^aStudent t Test **p<0.01

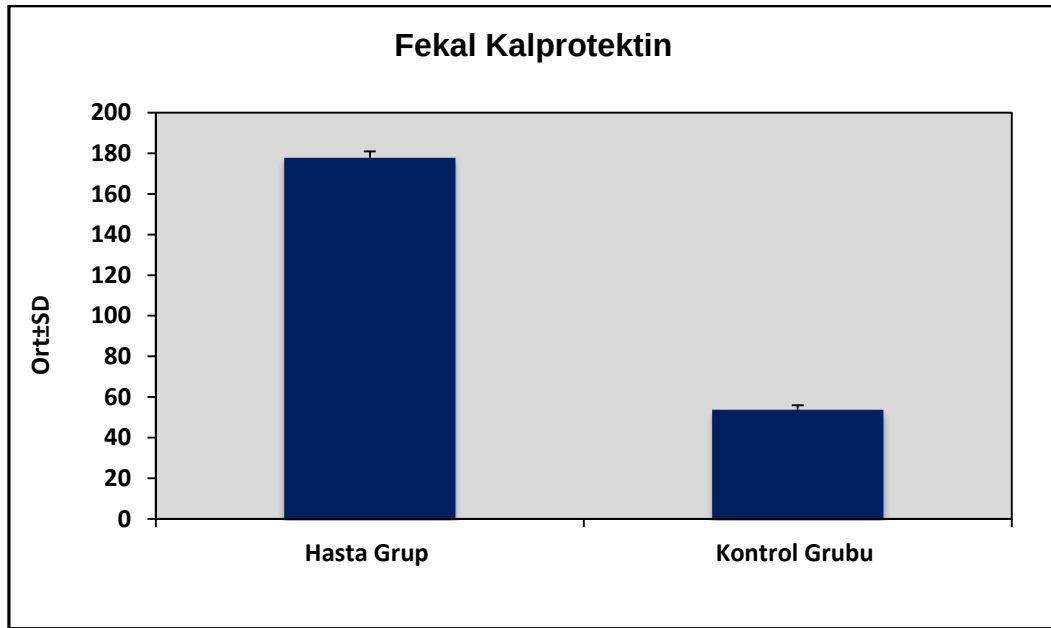
Tablo 7b. Gruplara göre fekal kalprotektin düzeylerinin dağılımı

	(n=90)		Hasta	Kontrol	Toplam	p
Fekal kalprotektin	Normal	n	6	25	31	0,0001*
	(50 µg/g ve altı)	%	13,3%	55,6%	34,4%	
	Şüpheli	n	8	9	17	0,998
	(50-100 µg/g)	%	17,8%	20%	18,9%	
	Hafif yüksek	n	11	7	18	0,435
	(100-200 µg/g)	%	24,4%	15,6%	20%	
	Yüksek	n	11	4	15	0,091
	(200-500µg/g)	%	24,4%	8,9%	16,7%	
	Çok yüksek	n	9	0	9	0,005*
	(500 µg/g ve üstü)	%	20%	0%	10%	
Toplam		n	45	45	90	
		%	100%	100%	100%	

^{*}Pearson Ki kare testi

^{*}p<0.05

Hasta olguların fekal kalprotektin düzeyleri ortalaması 177.8 ± 3 $\mu\text{g/g}$ dışkı iken, kontrol grubunun ortalaması 53.7 ± 2.2 $\mu\text{g/g}$ dışkıdır. Gruplara göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Hasta çocukların fekal kalprotektin değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Fekal kalprotektin düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 7b’de verilmiştir. Hastaların %13,3’ünde ($n=6$) fekal kalprotektin düzeyleri 50 $\mu\text{g/g}$ ve altında, %17,8’inde ($n=8$) 50-100 $\mu\text{g/g}$ arasında olup şüpheli, %24,4’ünde ($n=11$) 100-200 $\mu\text{g/g}$ arasında olup hafif yüksek, %24,4’ünde ($n=11$) 200-500 $\mu\text{g/g}$ arasında olup yüksek, %20’sinde ($n=9$) 500 $\mu\text{g/g}$ ve üstü olup çok yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunun %55,6’inde ($n=25$) fekal kalprotektin değerleri 50 $\mu\text{g/g}$ ve altında, %20’sinde ($n=9$) 50-100 $\mu\text{g/g}$ arasında olup hafif şüpheli, %15,6’inde ($n=7$) 100-200 $\mu\text{g/g}$ arasında olup hafif yüksek, %8,9’unda ($n=4$) 200-500 $\mu\text{g/g}$ arasında olup yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda 500 $\mu\text{g/g}$ ve üzerinde fekal kalprotektin değeri saptanmamıştır. Hasta grubunda normal olanların oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,0001$; $p<0,05$). Hasta grubunda çok yüksek olanların oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,05$). Şüpheli, hafif yüksek ve çok yüksek olanlar açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 7. Gruplara göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı

4.2. Hasta Olgulara İlişkin Değerlendirmeler

Tablo 8. Hasta grubun tanımlayıcı özelliklerine ilişkin dağılımlar

	n	%	Min-Mak	Ort±SD	Medyan
Tanı alma yaşı (ay)	45	100	1-180	27.6±44.3	4
Enfeksiyon geçirme sıklığı (yıl)	27	60.0	1-10	2.4±2.1	1
Hastanede yatış öyküsü	39	86.7	1-10	4.3±3.3	3
Hasta kardeş öyküsü	8	17.8			

Olguların tanı alma yaşları 1 ile 180 ay arasında değişmekte olup, ortalama 27.6±44.3 ay ve medyanı 4 aydır.

Hastaların yılda enfeksiyon geçirme sıklıkları 1 ile 10 arasında değişmekte olup %60'ında (n=27) enfeksiyon görülmüştür. Bir yılda enfeksiyon geçirme sıklığı ortalama 2.4±2.1 ve medyanı 1 kezdir.

Hastaların %86.7'sinde (n=39) hastanede yatış öyküsü vardır. Hastaneye yatış sayısı 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalama 4.3±3.3 ve medyanı 3 kezdir. Ayrıca hastaların %17.8'inde (n=8) hasta kardeş öyküsü vardır.

Tablo 9. Eşlik eden morbiditelerin dağılımı

(n=45)	n	%
Mekonyum ileusu	2	4.4
Ameliyat geçirme öyküsü	4	8.9
Bağırsak Operasyonu	3	6.7

Çocukların %4.4'ünde (n=2) mekonyum ileusu öyküsü, %8.9'unda (n=4) ameliyat öyküsü ve %6.7'sinde (n=3) bağırsak operasyonu görülmektedir. Ameliyat öyküsü olan hastaların bir tanesinde inguinal herni operasyonu yapıldığı öğrenilmiştir.

Tablo 10. İlaç kullanımına ilişkin dağılımlar

(n=45)	n	%
İlaç kullanımı*	41	91.1
Antibiyotik kullanım öyküsü		
Yok	33	73.3
İnhaler	8	17.8
Oral	4	8.9
Pankreatik Enzim Replasmanı	30	66.7
Probiyotik kullanımı	1	2.2

* Dornaz alfa ve/veya UDCA ve/veya vitaminler ve/veya pankreatik lipaz kullanımı

Çocukların %91.1'inde (n=41) ilaç kullanımı, %17.8'inde (n=8) inhaler antibiyotik kullanımı, %8.9'unda (n=4) oral antibiyotik kullanımı, %66.7'sinde (n=30) pankreatik enzim replasmanı, %2.2'sinde (n=1) probiyotik kullanımı, %77.8'inde (n=35) yetersiz pankreas fonksiyonu görülmektedir.

Hasta olguların %35.6'sında (n=16) karın ağrısı, %28.9'unda (n=13) gaz, %13.3'ünde (n=6) pulmoner alevlenmeler görülmektedir. Kusma, ateş ve ishal şikayeti olan çocuk ise bulunmamaktadır.

Çocukların günlük dışkılama sıklıkları incelendiğinde; %33.3'ünde (n=15) günde 1 kez, %35.6'sında (n=16) günde 1-2 kez, %22.2'sinde (n=10) günde 2-3 kez ve %8.9'unda (n=4) günde 3-4 kezdir. Çocukların %88.9'unun (n=40) dışkı kıvamı forme iken, %11.1'inin (n=5) suludur.

Tablo 11. Semptom ve dışkılama özellikleri ve pankreatik fonksiyonlarına ilişkin dağılımlar

(n=45)	n	%
Şikayetler		
Karın ağrısı	16	35.6
Gaz	13	28.9
Pulmoner alevlenmeler	6	13.3
Dışkılama özellikleri		
Günlük dışkılama sıklığı		
Günde 1 kez	15	33.3
Günde 1-2 kez	16	35.6
Günde 2-3 kez	10	22.2
Günde 3-4 kez	4	8.9
Kıvam		
Forme	40	88.9
Sulu	5	11.1
Pankreas Fonksiyonu		
Yeterli	10	22.2
Yetersiz	35	77.8

Tablo 12. Laboratuvar bulgularının dağılımı

	n	Min-Mak	Ort±SD	Medyan
Ter Testi 1 (mEq/L)	45	23-133	89.5±28.6	98
Ter Testi 2 (mEq/L)	36	17-120	78.1±28.4	80
<i>Sistemik İnflamasyon Göstergeleri</i>				
WBC ($10^3/mm^3$)	45	3300-18700	9430±3838	8400
CRP (mg/L)	40	0.1-58	8.7±14.4	2.6
Sedimentasyon (mm/sa)	14	6-77	19.7±18	16
<i>Malabsorbsiyon Göstergeleri</i>				
Fekal elastaz-1 ($\mu g/g$)	25	12-521	197.5±171.8	161
Dışkı kimotripsin	28	0.1-52	6.9±11.1	2.5
Steatokrit (%)	36	1.2-16	3.9±3.6	2.5
	n	%		
Tripsinojen	1	2.2		
Dışkıda yağ				
Yok	9	20.0		
1+	16	35.6		
2+	13	28.9		
3+	7	15.6		
Boğaz kültürü (n=35)				
Negatif	7	20.0		
Pozitif	28	80.0		

Çocukların ter testi düzeyleri 23 ile 133 mEq/L arasında değişmekte olup, %8.9'unun (n=4) ter testi düzeyleri normal, %6.7'sinin (n=3) şüpheli iken; %84.4'ünde (n=38) pozitiflik görülmektedir.

İkinci kez ter testi uygulanan 36 çocuğun %16.7'sinin (n=6) ter testi düzeyleri normal, %11.1'inin (n=4) şüpheli iken; %72.2'sinde (n=26) pozitiflik görülmektedir.

Tablo 13. Hastaların ter testi 1 ve 2 değerleri dağılımı

		n	%
Ter testi 1	Normal	4	8,9
	Şüpheli	3	6,7
	Pozitif	38	84,4
Ter testi 2	Normal	6	13,3
	Şüpheli	4	8,9
	Pozitif	26	57,8
	Yok	9	20,0

Çocukların WBC düzeyleri 3300 ile 18700 / μ L arasında değişmekte olup, ortalama 9430 ± 3838 / μ L ve medyanı 8400'dür. Çocukların %62.2'sinin (n=28) WBC düzeyi normal sınırlar içerisinde iken, %37.8'inin (n=17) normal sınırlar içinde bulunmamaktadır.

CRP düzeyi bilinen 40 çocuğun; CRP düzeyleri 0.1 ile 58 mg/L arasında değişmekte olup, ortalama 8.7 ± 14.4 mg/L ve medyanı 26'dır. Çocukların %72.5'inin (n=29) CRP düzeyi normal iken; %27.5'inin (n=11) normal sınırlar içerisinde bulunmamaktadır.

Eritrosit sedimentasyon hızı bilinen 14 çocuğun; sedimentasyon hızı 6 ile 77 mm/saat arasında değişmekte olup, ortalama 19.7 ± 18 ve medyanı 16'dır. Çocukların %57.1'inin (n=8) Sedimentasyon düzeyi normal iken; %42.9'unun (n=6) normal sınırlar içerisinde bulunmamaktadır.

Fekal elastaz-1 düzeyi bilinen 25 çocuğun; fekal elastaz-1 düzeyleri 12 ile 521 μ g/g arasında değişmekte olup, ortalama 197.5 ± 171.8 μ g/g ve medyanı 161'dir. Fekal elastaz-1 düzeyi 100 μ g/g dışkı ve altı değerlerde pozitif (pankreatik yetersizlik), 100-200 μ g/g arası şüpheli, 200 μ g/g üstü normal olarak kabul edilmiştir. Fekal elastaz-1 düzeylerinin hastalardaki dağılımı Tablo 14'te görülmektedir.

Tablo 14. Hastalarda fekal elastaz-1 düzeylerinin dağılımı

Fekal elastaz-1 ($\mu\text{g/g}$ dışkı) (n=45)	n	%
Pozitif	11	24.0
Şüpheli	4	8.8
Normal	10	2.2
Bakılmamış	20	44.0

Dışkı kimotripsin aktivite düzeyi bilinen 28 çocuğun; dışkı kimotripsin düzeyleri 0.1 ile 52 arasında değişmekte olup, ortalama 6.9 ± 11.1 ve medyanı 2.5'dir. Kimotripsin aktivite düzeyi 6 U/gr ve altı düşük (pankreatik yetersizlik lehine pozitif), 6 U/gr'ın üzerindeki değerler negatif (normal) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların dışkı kimotripsin aktivitesinin dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların dışkı kimotripsin aktivitesinin dağılımı

Kimotripsin aktivitesi (n=45)	n	%
Negatif	7	15.5
Pozitif	21	46.6
Bakılmamış	17	37.7

Steatokrit düzeyi bilinen 36 çocuğun; steatokrit düzeyleri % 1.2 ile 16 arasında değişmekte olup, ortalama % 3.9 ± 3.6 ve medyanı 2.5'dir. Steatokrit değerleri 1 yaş üzeri çocuklarda %2 ve altı negatif (normal), %2 üzeri pozitif (yağlı dışkılama) olarak kabul edilmiştir. Hastaların steatokrit düzeyleri dağılımı Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların steatokrit düzeylerinin dağılımı

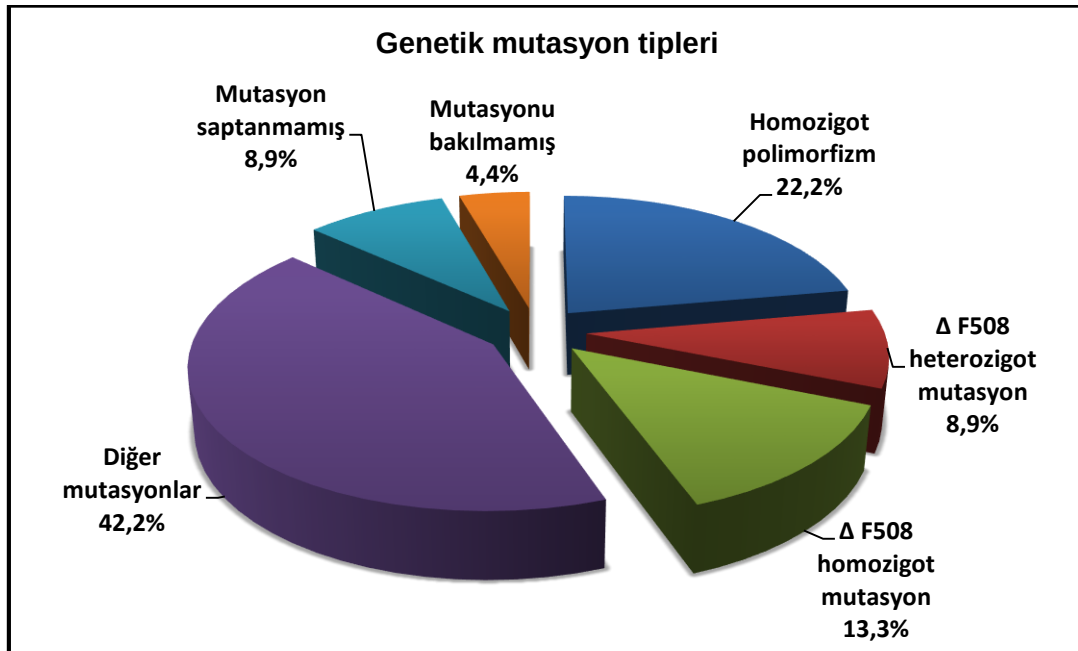
Steatokrit (%) (n=45)	n	%
Negatif	10	22.2
Pozitif	26	57.8
Bakılmamış	9	20.0

Hastaların %35.6'sında (n=16) dışkıda 1+ yağ, %28.9'unda (n=13) 2+ yağ ve %15.6'sında (n=7) 3+ yağ görülmektedir. Serum tripsinojen aktivitesi yalnızca 1 hastada bakılmış olması nedeniyle istatistiksel analizi yapılmamıştır. Boğaz kültürü yapılan 35 çocuğun; %80'inin (n=28) sonucu pozitifdir.

Tablo 17. Genetik mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar

Genetik mutasyon tipi (n=45)	n	%
<i>Mutasyon saptanmış</i>	39	86.6
ΔF508 içeren mutasyon	10	22.2
• ΔF508 heterozigot mutasyon	4	8.9
• ΔF508 homozigot mutasyon	6	13.3
Diğer mutasyonlar	19	42.2
Homozigot polimorfizm	10	22.2
<i>Mutasyon saptanmamış</i>	4	8.9
<i>Mutasyonu bakılmamış</i>	2	4.4

Çocukların genetik mutasyon tipleri incelendiğinde; %22.2'sinde (n=10) homozigot polimorfizm, %8.9'unda (n=4) ΔF508 heterozigot mutasyon, %42.2'sinde (n=19) diğer mutasyonlar, %13.3'ünde (n=6) ΔF508 homozigot mutasyon saptanmış, %8.9'unda (n=4) genetik mutasyon saptanmamış ve %4.4'ünde (n=2) genetik mutasyon bakılmamıştır.



Şekil 8. Çocukların genetik mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar

Diğer mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar Tablo 18’de görülmektedir.

Tablo 18. Genetik mutasyonlardan diğer mutasyon tiplerine ilişkin dağılımlar

Diğer Mutasyon türleri	n (%)
2183AA...G homozigot mutant, homozigot 7T polimorfizmi	2 (10,5)
3272-26A >G ve 3199 del 6 bölgelerinde delesyon	1 (5,3)
621+1G →T heterozigot mutant, 2789+5G →A heterozigot mutant, heterozigot 5T/7T/9T polimorfizmi	1 (5,3)
Ekson 10'da ΔF508 ve intron 15'te c.2909-15 T>G mutasyonları birleşik(compound) heterozigot	1 (5,3)
Ekson 13 Bölgesinde 2185 İnsC ve Ekson 17 b bölgesinde H1054 D(c.3292C>G mutasyonları birleşik(compound) heterozigot	1 (5,3)
Ekson 16-17 a-17 b Bölgelerinde homozigot delesyon	1 (5,3)
Ekson 17 a heterozigot mutant	1 (5,3)
Ekson 3'te c.2202 A>G ve intron 15'te c.2909-15 T>G mutasyonları compound heterozigot	1 (5,3)
Ekson 4 ile Ekson 10 arasında majör delesyon	1 (5,3)
G542X homozigot	1 (5,3)
G85E heterozigot mutant, heterozigot 7T/9T polimorfizmi	1 (5,3)
G85E,G542X ve 7T/9T polimorfizmi birleşik(compound) heterozigot	1 (5,3)
M470 V homozigot	1 (5,3)
N1303K /N heterozigot	1 (5,3)
N1303K heterozigot mutant, heterozigot 7T/9T polimorfizmi	1 (5,3)
N1303K heterozigot mutant, heterozigot 9T polimorfizmi	1 (5,3)
R347P heterozigot	1 (5,3)
W1282X/N heterozigot	1 (5,3)

Tablo 19. Genetik mutasyon tiplerine göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı

	Fekal Kalprotektin			
	n	Min-Mak	Medyan	Ort±SD
Mutasyonu bakılmamış	2	101-258	161.4	161.4±1.9
Mutasyon saptanmamış	4	170-1270	445.5	454.9±2.9
ΔF508 içeren mutasyon	10	50-1913	286	261.2±3.4
• ΔF508 heterozigot mutasyon	4	50-1072	422	312.6±3.7
• ΔF508 homozigot mutasyon	6	68-1913	184	231.7±3.6
Homozigot polimorfizm	10	19-908	109	99.5±3.6
Diğer mutasyonlar	19	33-1103	182	162.2±2.4
İkili karşılaştırmalar;				
Δ F508 içeren mutasyon*	p=0.082			
Homozigot polimorfizm				
Δ F508 içeren mutasyon*	p=0.347			
Diğer mutasyonlar				
Homozigot polimorfizm*	p=0.291			
Diğer mutasyonlar				

Mann Whitney U Test

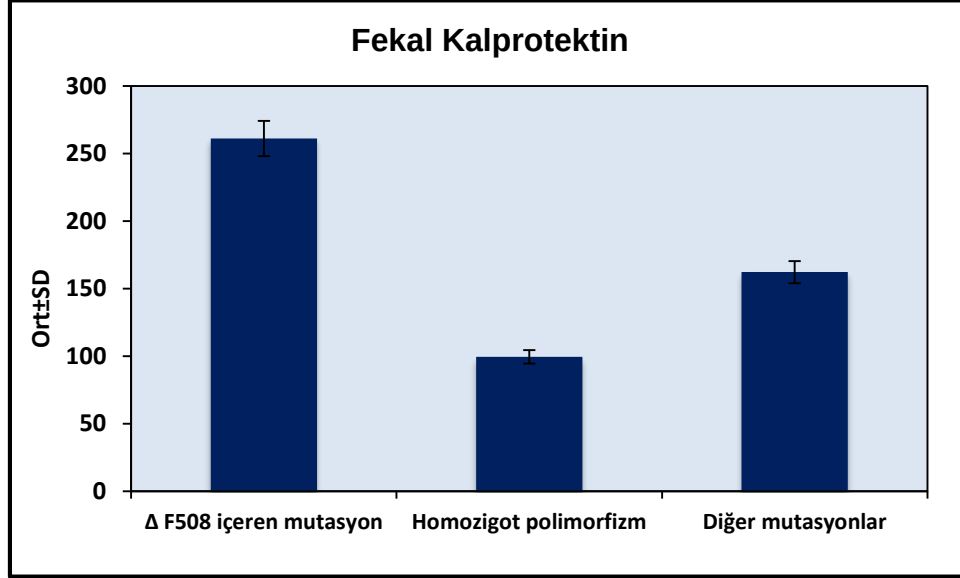
Homozigot polimorfizm görülen 10 çocuğun fekal kalprotektin düzeyleri 19 ile 908 µg/g arasında değişmekte olup, ortalama 99.5±3.6 µg/g ve medyanı 109'dur. Diğer mutasyonlar görülen 19 çocuğun fekal kalprotektin düzeyleri 33 ile 1103 µg/g arasında değişmekte olup, ortalama 162.2±2.4 µg/g ve medyanı 182'dir.

4.3. Genetik Mutasyon Tiplerine Göre Fekal Kalprotektin Düzeyleri

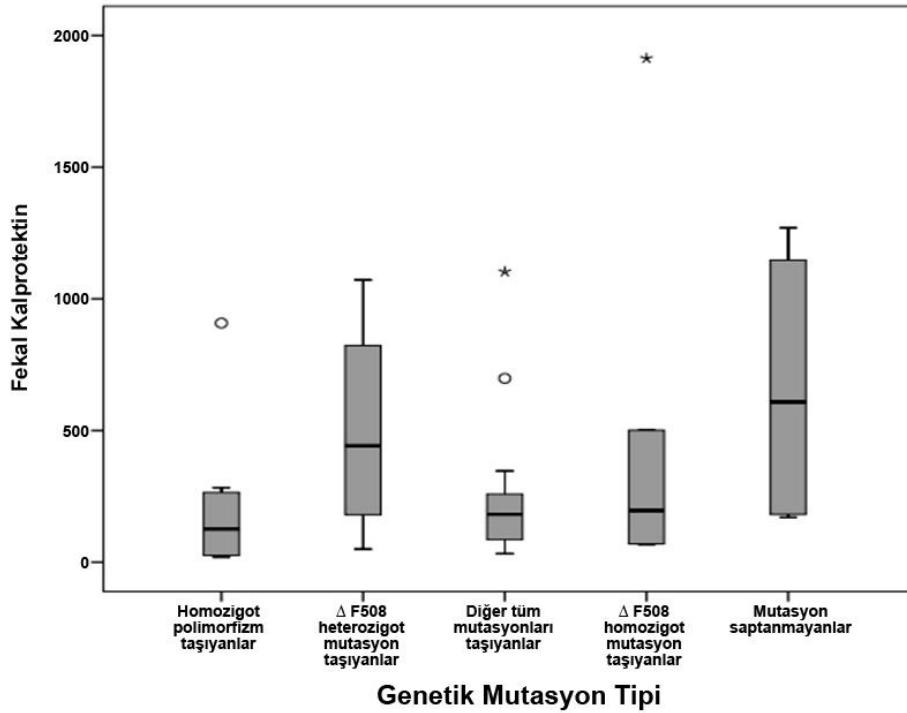
ΔF508 heterozigot/homozigot mutasyon görülen çocuklar ile homozigot polimorfizm görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlıya yakın farklılık saptanmıştır (p=0.082; p>0.05). ΔF508 içeren mutasyon görülen çocuklarda fekal kalprotektin düzeyi, homozigot polimorfizm görülen çocuklardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir.

$\Delta F508$ heterozigot/homozigot mutasyon görülen çocuklar ile diğer mutasyonlar görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.347$; $p>0.05$).

Homozigot polimorfizm görülen çocuklar ile diğer mutasyonlar ($\Delta F508$ mutasyonu taşıyanlar hariç) görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.291$; $p>0.05$).



Şekil 9. Fekal kalprotektin ortalamasının mutasyonlara göre dağılımı



Şekil 10. Genetik mutasyon tipine göre tüm mutasyonları taşıyanların dağılım şeması

Tablo 20. Tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar sonuçları ile fekal kalprotektin ilişkisi

	Fekal Kalprotektin		
	n	r	p
Tanımlayıcı Özellikler			
Tanı alma yaşı (ay)	45	0.028	0.857
Enfeksiyon geçirme sıklığı (yıl)	45	-0.164	0.282
Hastanede yatış sayısı	45	0.195	0.199
Laboratuvar Sonuçları			
Ter testi 1	45	0.333	0.026*
Ter testi 2	36	0.377	0.020*
CRP	40	0.135	0.405
Sedimentasyon	14	0.275	0.341
WBC	45	0.065	0.672
Fekal elastaz-1	25	-0.214	0.304
Dışkı kimotripsin aktivitesi	28	0.248	0.204
Steatokrit	36	0.199	0.245

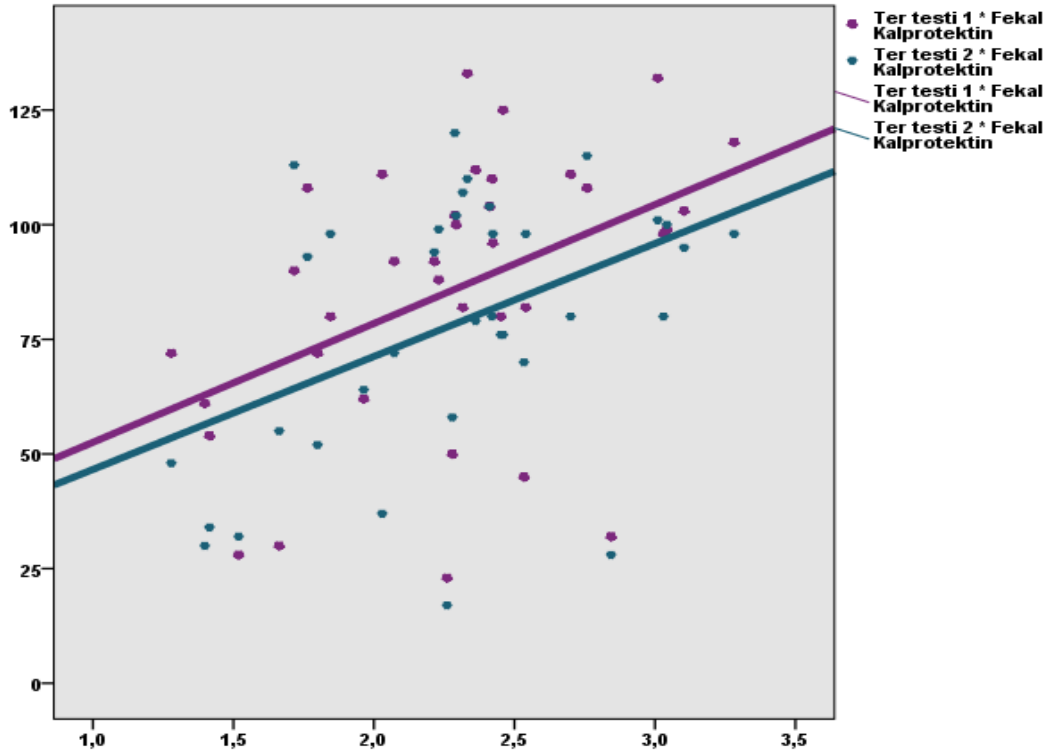
r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

*p<0.05

Çocukların tanı yaşları, enfeksiyon geçirme sıklıkları, hastanede yatış sayıları ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0.05).

Çocukların ilk ölçülen ter testi düzeyleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında pozitif yönlü (ter testi düzeyleri arttıkça, fekal kalprotektin düzeyleri de artan) %33.3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0.333; p=0.026; p<0.05).

Çocukların ikinci kez ölçülen ter testi düzeyleri ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında pozitif yönlü (ter testi düzeyleri arttıkça, fekal kalprotektin düzeyleri de artan) %37.7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0.377; p=0.020; p<0.05).



Şekil 11. Ter testi ile fekal kalprotektin düzeyleri ilişkisi

Çocukların CRP, sedimantasyon, WBC, fekal elastaz, dışkı kimotripsin aktivitesi ve steatokrit ile fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 21. Tanımlayıcı özellikler ile fekal kalprotektin ilişkisi

Tanımlayıcı Özellikler		Fekal Kalprotektin				
		n	Min-Mak	Medyan	Ort±SD	p
Hastanede yatış	Yok	6	25-698	43.7	89±4.7	^b 0.142
	Var	39	19-1913	196	197.1±2.8	
Hasta kardeş öyküsü	Yok	37	19-1913	200	200.4±3.1	^b 0.119
	Var	8	33-501	74.8	100.4±2.5	
Enfeksiyon	Yok	18	25-1270	211	220±2.6	^a 0.298
	Var	27	19-1913	129	153.5±3.3	

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

Hastanede yatış, hasta kardeş öyküsü ve yıllık enfeksiyon geçirme sıklığına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 22. Semptomatoloji ile fekal kalprotektin ilişkisi

Şikayetler		Fekal Kalprotektin				
		n	Min-Mak	Medyan	Ort±SD	p
Karın ağrısı	Yok	29	19-1913	129	147.5±3.1	^a 0.142
	Var	16	26-1270	264	247.3±2.7	
Gaz	Yok	32	19-1913	181.6	176.6±3.2	^a 0.973
	Var	13	26-1270	196	178.9±2.7	
Pulmoner alevlenmeler	Yok	39	19-1270	182	149.4±2.8	^b 0.012*
	Var	6	118-1913	605.5	537.7±2.8	

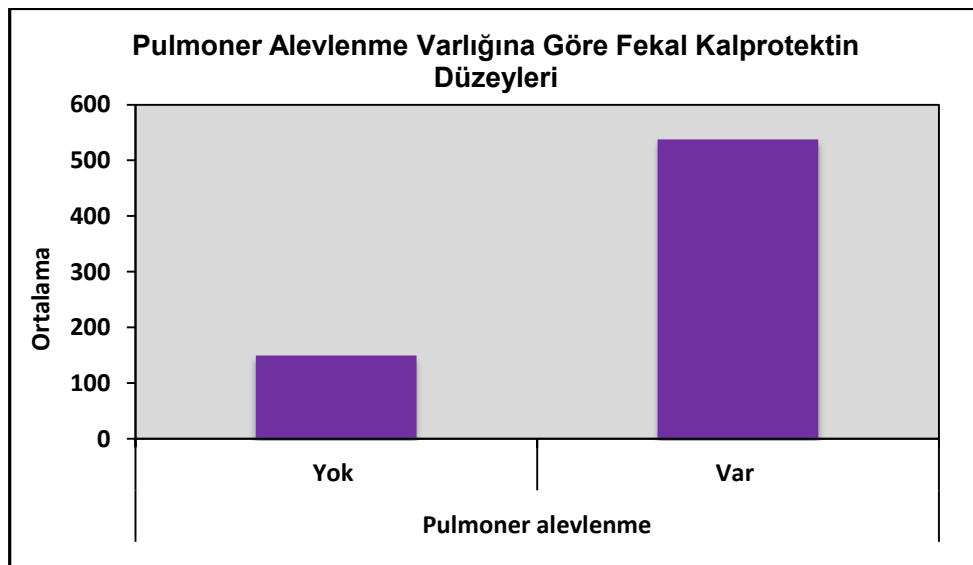
^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

* $p<0.05$

Karın ağrısı ve gaz şikayetlerine göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Pulmoner alevlenme varlığına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.012$; $p<0.05$); pulmoner alevlenme görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 12. Pulmoner alevlenme varlığına göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı

Tablo 23. Laboratuvar bulguları ve pankreatik fonksiyon ile fekal kalprotektin ilişkisi

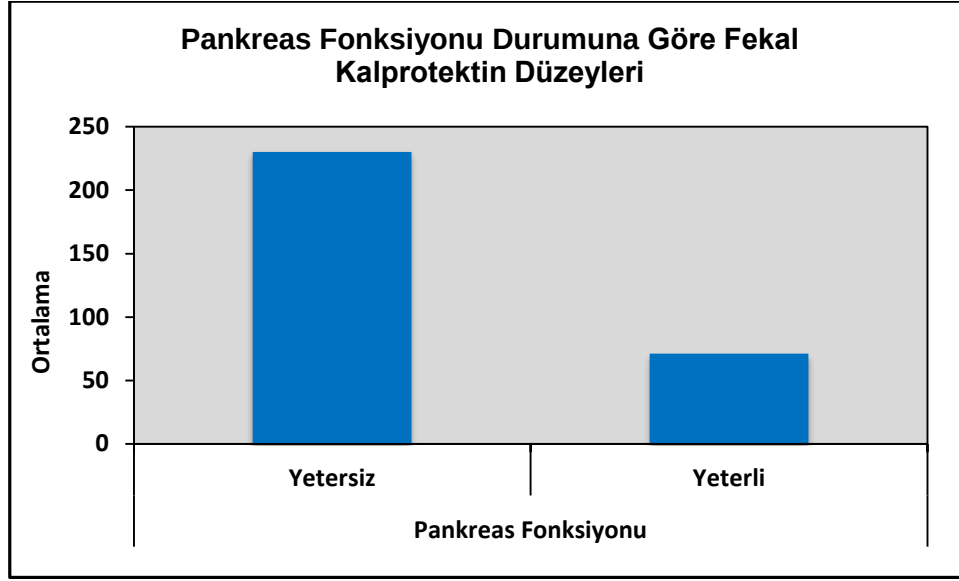
<i>Laboratuvar Bulguları</i>		Fekal Kalprotektin				<i>p</i>
		<i>n</i>	Min-Mak	Medyan	Ort±SD	
Dışkıda yağ	Yok	9	19-908	182	157.8±3.4	^b 0.777
	Var	36	25-1913	197	182.5±3	
Dışkıda yağ	Yok	9	19-908	182	157.8±3.4	^d 0.401
	1+	16	25-1913	243,6	237.8±3.2	
	2+	13	46-1270	92	141.1±3	
	3+	7	68-1023	129	160.7±2.4	
Pankreas Fonksiyonu	Yetersiz	35	46-1913	215	230.1±2.7	^b 0.007**
	Yeterli	10	19-288	66.4	71.1±2.7	
Boğaz kültürü	Negatif	7	26-501	194	132.8±2.8	^b 0.322
	Pozitif	28	25-1913	211	228.4±3	

^bMann Whitney U Test^dKruskal Wallis Test***p*<0.01

Dışkıda yağ varlığına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0.05).

Boğaz kültürü sonuçlarına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0.05).

Pankreas fonksiyonu durumuna göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*=0.007; *p*<0.01); pankreas fonksiyonu yetersiz olan çocukların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 13. Pankreas fonksiyonu durumuna göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı

Tablo 24. İlaç kullanımları ile fekal kalprotektin ilişkisi

		Fekal Kalprotektin				p
İlaç kullanımı		n	Min-Mak	Medyan	Ort±SD	
Antibiyotik kullanım öyküsü	Yok	33	19-1270	182	145.4±2.9	^b 0.074
	Var	12	52-1913	271.2	305.4±3.1	
	İnhaler	8	52-1913	205.3	260.5±3.6	
	Oral	4	164-1103	414	419.5±2.2	
İlaç kullanımı*	Yok	4	19-698	45.6	72.4±4.8	-
	Var	41	25-1913	196	193.4±2.8	
Pankreatik Enzim Replasmanı	Yok	15	19-698	70	92.6±2.9	^a 0.005**
	Var	30	50-1913	235.5	245.3±2.7	

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

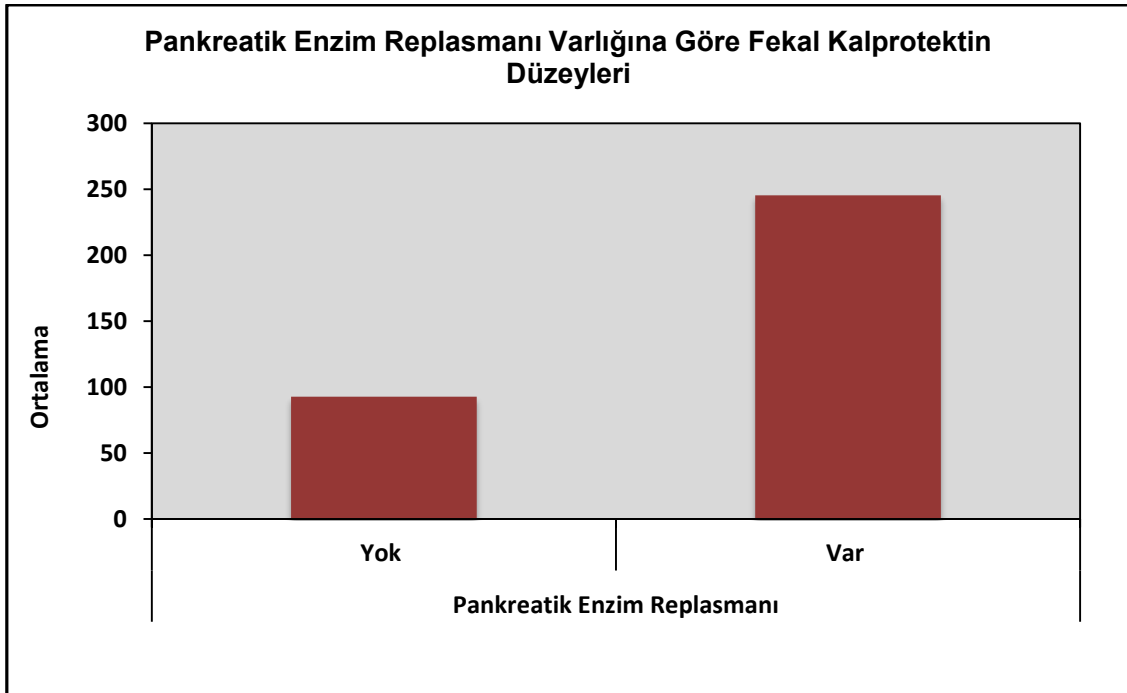
**p<0.01

* Dornaz alfa ve/veya UDCA ve/veya vitaminler ve/veya pankreatik lipaz kullanımı

Antibiyotik kullanımına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptanmıştır ($p=0.074$; $p>0.05$); antibiyotik kullanımı olan çocukların fekal kalprotektin düzeylerinin, kullanmayanlardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir.

İlaç kullanmayan 4 olgunun fekal kalprotektin düzeyleri ortalama 72.4 ± 4.8 $\mu\text{g/g}$ ve medyanı 45.6 iken; ilaç kullanan 41 olgunun ortalama 193.4 ± 2.8 $\mu\text{g/g}$ ve medyanı 196'dır. Kişi sayısının yetersiz olması sebebiyle, ilaç kullanımına göre istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Pankreatik enzim replasmanı varlığına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.005$; $p<0.01$); Pankreatik enzim replasmanı görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 14. Pankreatik enzim replasmanı varlığına göre fekal kalprotektin düzeyleri dağılımı

Tablo 25. Eşlik eden morbiditeler ile fekal kalprotektin ilişkisi

<i>Eşlik eden morbidite</i>		Fekal Kalprotektin			
		n	Min-Mak	Medyan	Ort±SD
Mekonyum ileusu	Yok	43	19-1913	196	186.4±3
	Var	2	52-70	60.3	60.3±1.2
Ameliyat geçirme	Yok	41	19-1913	194	183.8±3.1
	Var	4	52-288	122.6	122.5±2.3
Bağırsak operasyonu	Yok	42	19-1913	195	185.7±3.1
	Var	3	52-215	70	92.1±2.1

Mekonyum ileusu görülmeyen 43 olgunun fekal kalprotektin düzeyleri ortalama 186.4 ± 3 µg/g ve medyanı 196 iken; mekonyum ileusu görülen 2 olgudan birinin fekal kalprotektin düzeyi 52 µg/g, diğerinin ise 70 µg/g'dır.

Ameliyat geçirmeyen 41 olgunun fekal kalprotektin düzeyleri ortalama 183.8 ± 3.1 µg/g ve medyanı 194 iken; ameliyat geçiren 4 olgunun ise ortalama 122.5 ± 2.3 µg/g ve medyanı 122.6'dır.

Bağırsak operasyonu geçirmeyen 42 olgunun fekal kalprotektin düzeyleri ortalama 185.7 ± 3.1 µg/g ve medyanı 195 iken; bağırsak operasyonu geçiren 3 olgunun ise ortalama 92.1 ± 2.1 µg/g ve medyanı 70'dir.

5. TARTIŞMA

Kistik fibrozis (KF); beyaz ırkta en sık görülen, otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalık olup en önemli mortalite ve morbidite nedeni akciğerlerde görülen inflamasyondur. Akciğer inflamasyonunun yanısıra hastalarda intestinal inflamasyon da gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyon görüldüğü gösterilmiştir [3,73,121].

Çalışmamızda kistik fibrozis tanılı hastalarda fekal kalprotektin ölçümü ile intestinal inflamasyon varlığının belirlenmesi ve kalprotektin yüksekliği ile ortaya konan intestinal inflamasyonun kistik fibrozisli hastalarda klinik anlamının değerlendirilmesi ve fekal kalprotektin düzeyine etkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Kistik fibrozisli hastalarda gelişen “kistik fibrozis enteropatisi”ne yol açan pankreatik yetersizlik ve malabsorbsiyon gibi nedenlerin dışında inflamatuvar mekanizmaların da patogeneizde rolü olabileceği çalışmalar ile ortaya konmuştur [3,56,73,120]. Kistik fibrozisli hastalarda solunum yollarında görülen inflamasyonun mu yoksa enfeksiyonun mu inflamatuvar süreci başlattığı konusu kesinlik kazanmamış olmakla beraber, Armstrong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inflamasyonun solunum yolu enfeksiyonlarından sonra başladığı saptanmıştır [122].

Kistik fibrozisli süt çocuklarında bronkoalveoler lavaj sıvıları ile yapılan çalışmalarda, bakteriyal kolonizasyon ya da enfeksiyon olmasa da inflamatuvar belirteçlerde artış saptanmıştır [160,161]. Bu durum KFTR proteininin akciğerlerde inflamasyona yol açabildiğini düşündürmektedir. Akciğerlerde olduğu gibi bağırsaklarda da yüksek oranda KFTR proteini ekspresyonu mevcuttur [169]. KFTR proteini ekspresyonunun olduğu dokularda inflamatuvar yanıtta bozulma görülmektedir [3]. Thomas ve arkadaşları, kistik fibroziste anormal immun cevap oluşmasına bağlı gelişen inflamasyonun, hastalığın temel özelliklerinden biri olduğunu öne sürmüştür [170]. Smyth ve arkadaşları kistik fibrozisli çocukların bağırsak lavajında inflamatuvar proteinlerde artış saptamıştır. Fibrozan kolonopati olan ve olmayan çocuklarda benzer sonuçlar saptanmıştır [3]. Raia ve arkadaşları kistik fibrozisli çocukların duodenal mukoza biyopsilerinde lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu görüldüğünü belirtmiştir [72].

İntestinal inflamasyon, kistik fibroziste görülen bir bulgudur [72]. Pankreas fonksiyonu yeterli ya da uygun pankreatik enzim replasman tedavisi alan pankreas fonksiyonu yetersiz kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal şikayetlerin görülmeye devam etmesinin

nedenlerinden birinin de intestinal inflamasyon olabileceği düşünülmüştür [171]. Bizim çalışmamızda hasta olguların %35.6'sında (n=16) karın ağrısı, %28.9'unda (n=13) gaz, %13.3'ünde (n=6) pulmoner alevlenmeler mevcuttu. Kusma, ateş ve ishal şikayeti olan çocuk ise bulunmuyordu. Kistik fibroziste pankreatik enzim replasman tedavisi alan hastalarda da karın ağrısı, gaz şikayetlerinin düzenli tedaviye rağmen devam etmesi hastalarda intestinal semptomlara yol açan başka nedenlerin de olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yüksek doz pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT), inflamasyon ve fibrozan kolonopati gelişmesine yol açabilir [116]. Norkina ve arkadaşlarının yaptığı kistik fibrozisli fare deneyi çalışmasında intestinal enteropatiye bağlı gelişen intestinal obstrüksiyon sonucu klinik belirti ve bulguların geliştiği ifade edilmiştir [121].

İntestinal inflamasyon varlığında fekal kalprotektin düzeyi yükselmekle birlikte gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünde oluşan mukozal hasarda da düzeyi yükselmektedir. Bu test çoğu kez, intestinal mukozal inflamasyonun görüldüğü organik hastalıklarda ve fonksiyonel bağırsak hastalıklarından ayırtetmede kullanılmaktadır [140].

İntestinal mukozal inflamasyonun gösterilmesinde altın standart endoskopi ve biyopsi olsa da girişimsel ve pahalı olduğu için uygulamada her zaman pratik olmayabilir. Bu yüzden inflamatuvar bağırsak hastalıklarında noninvaziv bir test olan fekal kalprotektin ölçümünden yararlanılmaktadır. Kistik fibrozis hastalarında da intestinal inflamasyon görüldüğünü fekal kalprotektin ölçümü ile gösteren çalışmalar vardır [131,140,141].

Çalışmamızda kistik fibrozis tanılı hasta olguların fekal kalprotektin düzeyleri ortalaması $177.8 \pm 3 \mu\text{g/g}$ dışkı iken, kontrol grubunun ortalaması $53.7 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$ dışkı olarak saptanmıştır. Gruplara göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Hasta çocukların fekal kalprotektin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir. Bruzzese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kistik fibrozisli 30 hasta, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı 15 hasta ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda fekal kalprotektin ölçümü yapılmıştır. Kistik fibrozisli hastalarda ve İBH tanılı kişilerde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek fekal kalprotektin sonuçları elde edilmiştir [73]. Bizim çalışmamızda inflamatuvar bağırsak hastalığı grubu yoktu. Ancak kistik fibrozisli hastaların fekal kalprotektin sonuçları, yayınlarda geçen İBH tanılı hastaların fekal kalprotektin düzeyleri kadar yüksek saptanmadı.

Golden ve arkadaşlarının kistik fibrozisli hastalarda pulmoner alevlenme belirtilerinin olduğu anda akciğerde inflamasyonu derecesini belirlemek üzere plazma kalprotektin ölçümü

ile yaptıkları çalışmada, kistik fibrozis tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek plazma kalprotektin düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada hastaların 'plazma' kalprotektin sonuçları ile akut faz yanıtının diğer ölçütlerinden olan lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve C-reaktif protein değerleri ile ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu plazma kalprotektin ölçümünün diğer serum akut faz reaktanlarına (CRP, lökosit) göre akut havayolu inflamasyonunun belirlenmesinde daha değerli olduğunu düşündürmüştür. Antibiyotik kullanmakta olan ve olmayan hastalarda benzer değerler bulunmuştur [155]. Bizim çalışmamızda benzer şekilde ancak 'fekal' kalprotektin sonuçları ile akut faz yanıtının diğer ölçütlerinden olan lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve C-reaktif protein değerleri ile ilişki saptanmamıştır. Bu durumda kistik fibroziste akciğerdeki inflamasyonun klinik etkisinin, sistemik bir yanıtı yol açacak şekilde daha belirgin olduğu buna karşılık intestinal inflamasyonun daha lokalize kaldığı düşünülebilir.

Bruzzese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada probiyotik kullanımının pulmoner alevlenmeleri, intestinal inflamasyonu ve kistik fibrozisli hastalardaki hastane yatış oranını azalttığı görülmüştür. Bu durum kistik fibrozisli hastalarda, bağırsak ve akciğerlerdeki inflamasyon arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir [119]. Fallahi ve ark. nın kistik fibrozis tanılı 47 çocuk ile yaptıkları çalışmada, yüksek fekal kalprotektin düzeyleri saptanan kistik fibrozis tanılı hastalarda probiyotik kullanımı ile fekal kalprotektin düzeylerinde düşme olduğu görülmüştür. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin intestinal inflamasyonu düzeltebileceği belirtilmiştir [134]. Norkina ve ark. nın kistik fibrozisli fare deneyinde, immün sistemin uyarıldığı ve intestinal inflamasyonun varlığı gösterilmiştir. Ayrıca biriken mukusta bakteriyel aşırı çoğalma olduğu gözlenmiştir. Bu intestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın (SIBO) antibiyotik kullanımı ile gerilediği saptanmıştır [121]. Lisowska ve arkadaşlarının ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmanın varlığını kanıtlamak üzere kistik fibrozis tanılı 25 hastaya aynı anda hem hidrojen-metan soluk testi uyguladığı hem de fekal kalprotektin ölçümü yaptığı çalışmada kistik fibrozisli hastaların fekal kalprotektin sonuçları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmış ancak intestinal bakteriyel aşırı çoğalma olan ve olmayan grupta fekal kalprotektin düzeyleri benzer saptanmıştır. Kistik fibroziste intestinal bakteriyel aşırı çoğalmanın intestinal inflamasyonun majör ya da tek nedeni olmadığı ileri sürülmüştür. Bu bulgular ile fekal kalprotektinin kistik fibrozisli hastalarda hastalığa bağlı primer intestinal inflamasyonu belirlemede özgün bir belirteç olmadığı, diğer intestinal inflamasyon etkenleri sonucu da artmış bulunabileceği ifade

edilmiştir [172]. Çalışmamızda probiyotik kullanmakta olan hasta sayısının yetersiz olması (n=1) nedeni ile istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Gray ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, pulmoner alevlenme tedavisi sırasında hem balgam hem de fekal kalprotektin düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır [173]. Bu durum antibiyotiklerin akciğerlerde havayolu inflamasyonunu azaltmasından kaynaklanıyor olabilir. Bizim çalışmamızda pulmoner alevlenme varlığına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.012$; $p<0.05$); pulmoner alevlenme belirtileri görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum kistik fibrozisli hastalarda solunum yollarında görülen inflamatuvar sürecin, intestinal inflamasyonun gelişimine yol açtığını düşündürülebilir. Bakteriler ve yutulan balgam kistik fibrozisli hastalarda intestinal mukozanın uyarılmasına ve inflamatuvar sürecin başlamasına yol açan faktör olabilir. Bu nedenle pulmoner alevlenme belirtileri gösteren hasta grubunda balgam kalprotektini yüksekliği fekal kalprotektin düzeyini de yükseltmiş olabilir. Çalışmamızda hastalarda fekal kalprotektin ölçümünün bir kez yapılmış olması nedeni ile pulmoner alevlenme tedavisinin öncesi ve sonrasında fekal kalprotektin düzeyindeki değişimler belirlenememiştir. Ayrıca boğaz kültürü üremesi sonuçlarına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Rumman ve arkadaşlarının kistik fibrozis tanılı 59 çocuk ile yaptığı çalışmada inhaler antibiyotik tedavisi almakta olan 24 hasta ve almayan 35 hasta bulunmaktadır. İnhaler antibiyotik almakta olan hastaların fekal kalprotektin düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Fakat bu sonuç örnek alınmadan önceki bir ay içerisinde kullanılmış olan oral ya da intravenöz antibiyotik kullanımı için geçerli değildir [174]. Bizim çalışmamızda hastaların fekal kalprotektin örneği alımı esnasında %17.8'inde (n=8) inhaler antibiyotik kullanımı, %8.9'unda (n=4) oral antibiyotik kullanımı mevcuttu. Çalışmamızda fekal kalprotektin örneği alımı esnasında intravenöz antibiyotik tedavisi almakta olan hasta bulunmamaktaydı. Antibiyotik kullanımına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptandı ($p=0.074$; $p>0.05$). Antibiyotik kullanımı olan çocukların fekal kalprotektin düzeylerinin ortalamasının (305.4 ± 3.1 µg/g, medyan değeri: 271.2), antibiyotik kullanmayanlardan (145.4 ± 2.9 µg/g, medyan değeri:182) yüksek olması dikkat çekici düzeydeydi. Oral antibiyotik kullanan hastaların fekal kalprotektin düzeyi ortalaması inhaler antibiyotik kullanan hastalara göre daha yüksek saptandı (Tablo 24). Hastaların fekal kalprotektin düzeyi medyanlarının

antibiyotik kullanım öyküsü değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre; oral/inhale/intravenöz antibiyotik grup medyanları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Literatürde saptanan sonuçlara göre antibiyotik kullanımı intestinal florayı değiştirerek fekal kalprotektin düzeylerinde düşüklük saptanmasına yol açmış olabilir. Kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyona yol açan nedenlerden birinin intestinal bakteriyel aşırı çoğalma olduğu düşünülmekle beraber çalışmamızda antibiyotik kullanmakta olan hasta sayımızın azlığı nedeni ile literatürdekinden farklı sonuca ulaşıldığı düşünülmektedir.

Literatürde Werlin ve arkadaşlarının çalışmasında kistik fibrozisli hastalarda yapılan kapsül endoskopide ödem, eritem, mukozal hasar, ülser görünümü saptanmış olup bulgular ile korele olarak pankreatik yetmezliği olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri yüksek saptanmıştır [56]. Çalışmamızda da pankreas fonksiyonu durumuna göre (yeterli/yetersiz) kistik fibrozisli çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.007$; $p<0.01$); pankreas fonksiyonu yetersiz olan çocukların fekal kalprotektin düzeyleri (ortalama: 230.1 ± 2.7 $\mu\text{g/g}$, medyan: 215) pankreas fonksiyonu yeterli olan hastalarından (71.1 ± 2.7 $\mu\text{g/g}$, medyan: 66.4) anlamlı düzeyde yüksekti. Bu durum pankreatik enzim yetersizliği olan kistik fibrozisli hastalarda pankreatik lümende biriken sekresyonun intestinal kanalda hasara yol açarak intestinal inflamasyonu arttırdığını düşündürebilir.

Çalışmamızda pankreatik enzim replasmanı varlığına göre çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.005$; $p<0.01$). Pankreatik enzim replasmanı (PERT) alan hasta çocukların fekal kalprotektin düzeyleri (ortalama: 245.3 ± 2.7 $\mu\text{g/g}$, medyan 235), PERT almayan çocuklara göre (ortalama: 92.61 ± 2.90 $\mu\text{g/g}$, medyan:70) anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Çalışmamızda KF'li hastaların pankreatik enzim replasman tedavisine rağmen devam eden gastrointestinal şikayetlerinin olması, pankreas fonksiyon yetersizliği olan ve pankreatik enzim replasman tedavisi almakta olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri yüksek saptanmış olması, pankreasın intestinal inflamasyon gelişiminde etkin rolünün olduğunu ancak tek neden olmadığını düşündürmektedir.

Kistik fibroziste, herhangi bir KFTR genotipi ile klinik fenotip arasındaki ilişki karmaşıktır ve tek bir kişi için öngörülmesi mümkün değildir. Modifiye edici gen polimorfizmleri, farklı klinik tablolardan ve akciğer hasarının farklı derecelerde olmasından sorumludur. Bazen her iki KFTR geninde mutasyonu olan nadir hastalarda ergenlik, hatta

erişkin yaşlarına kadar kistik fibrozis bulguları saptanmaz, hastalık daha sonra değişik klinik tablolar ile ortaya çıkar. Çok nadiren bazı kişiler iki KFTR mutasyonu taşımasına karşın hiçbir klinik problem olmayabilir. Kistik fibrozisteki genotip-fenotip ilişkisi iyi tanımlanmamış olmasına rağmen, belli klinik durumlarla daha sık birliktelik gösteren mutasyonlar vardır [1]. Yayınlarda sınıf II mutasyonlardan olan $\Delta F508$ homozigot bireylerde erken pankreatik yetmezlik tanısı alma, yüksek ter testi sonuçları ve değişken akciğer tutulumu görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir [39]. Çalışmamızda pankreas fonksiyonu yetersiz olan hastalarda yeterli olanlara göre ve pankreatik enzim replasmanı alanlarda almayanlara göre daha yüksek fekal kalprotektin düzeyleri saptanmıştır. Ancak bu durumun genetik mutasyon ile ilişkisine baktığımızda, pankreas fonksiyon yetersizliğinin daha sık görüldüğü $\Delta F508$ homozigot/heterozigot mutasyon taşıyan 10 hastanın fekal kalprotektin sonuçları değer aralığı 50-1913 $\mu\text{g/g}$, ortalama: 261.2 ± 3.4 $\mu\text{g/g}$ olup medyan: 286 saptanmıştır. Genetik test sonucu normal saptanan 4 hastada ise fekal kalprotektin sonuçları değer aralığı 170-1270 $\mu\text{g/g}$ ortalama: 454.9 ± 2.9 $\mu\text{g/g}$ olup medyan: 445.5 saptanmıştır. Bu durum ön planda kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyona yol açan pankreatik yetersizlik dışında nedenlerin de olduğunu düşündürmekle beraber bu konuda daha fazla sayıda hasta ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyon gelişiminde altta yatan mekanizmaların anlaşılması için daha fazla klinik araştırmaya gereksinim vardır. İntestinal inflamasyonun, solunum bulguları ve nutrisyonel durum üzerine direkt etkileri henüz araştırma aşamasındadır [6]. Kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyonun belirlenmesi için en güvenilir biyobelirtecini belirlenmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kistik fibrozisli hastalarda intestinal inflamasyonun görüldüğüne dair kanıtlar yayınlarla artmaktadır. Kalprotektin; inflamasyon görülen durumlarda artan bir belirteç olup, fekal kalprotektinin arttığı birçok hastalık olup özellikle intestinal inflamasyonun görüldüğü durumlarda artış göstermektedir.

Kistik fibroziste pankreatik enzim replasman tedavisi alan hastalarda da karın ağrısı, gaz şikayetlerinin düzenli tedaviye rağmen devam etmesi hastalarda intestinal inflamasyona yol açan başka nedenlerin de olduğunu düşündürmektedir.

Akciğerlerde görülen inflamasyonun yanısıra intestinal inflamasyonun da görüldüğü bir hastalık olan kistik fibroziste fekal kalprotektin yüksek düzeylerde saptanabilmektedir. Çalışmamızda kistik fibrozisli hastaların ve kontrol grubunun fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$). Kistik fibrozis tanılı hasta ve kontrol sırasıyla fekal kalprotektin düzeyleri ortalaması sırasıyla 177.8 ± 3 (19-1913) $\mu\text{g/g}$ ve 53.7 ± 2.2 (13-253) $\mu\text{g/g}$ dışkı olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Hasta çocukların fekal kalprotektin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların cinsiyet, yaş ortalamaları, boy uzunlukları, kilo ölçümleri, vücut kitle indeksi, boya göre tartı, cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kistik fibrozisli hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve boya göre tartı yüzdesi, yaşa göre boy Z skoru, yaşa göre kilo Z skoru, tanı alma yaşı ile fekal kalprotektin arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Hastalarda karın ağrısı, gaz şikayetlerinin olup olmaması ve günlük dışkılama sıklığı ile fekal kalprotektin düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Örnek alım anında hastalarda ateş, ishal gibi şikayetler bulunmadığından bu değişkenler ile fekal kalprotektin arasında ilişki değerlendirilmemiştir.

Hasta grubunun C-reaktif protein, lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı gibi diğer akut faz reaktanları ile fekal kalprotektin arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hastaların fekal kalprotektin medyanlarının antibiyotik kullanımı ya da almaktaysa oral/inhaler/intravenöz antibiyotik alıp almaması değişkenine grup medyanları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

$\Delta F508$ içeren mutasyon görülen çocuklar ile homozigot polimorfizm görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, anlamlılığa yakın farklılık saptanmıştır ($p=0.082$; $p>0.05$). $\Delta F508$ içeren mutasyon görülen çocuklarda fekal kalprotektin düzeyi, homozigot polimorfizm görülen çocuklardan yüksek olması dikkat çekici düzeydedir.

$\Delta F508$ heterozigot/homozigot içeren mutasyon görülen çocuklar ile diğer mutasyon görülen çocukların fekal kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.347$; $p>0.05$). Hastaların fekal kalprotektin düzeyi medyanlarının genetik mutasyonu değişkeni açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Kruskal Wallis H-Testi sonuçlarına göre; grup medyanları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Fekal kalprotektinin özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıklarında tanı, tedavi ve relapların belirlenmesinde klinik kullanımı gitgide artmakla beraber, kistik fibroziste hem akciğerlerde hem gastrointestinal sistemde inflamasyonun görülmesi, pulmoner alevlenmeler ile fekal kalprotektin düzeylerinde artış saptanabilmesi, intestinal inflamasyon derecesini belirlemede kalprotektinin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu konuda net sonuçlara varılabilmesi için çok merkezli prospektif kohort çalışmalarına gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Neyzi O. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2010; 1110-1118.
2. Scanlin TF, Glick MC. Terminal glycosylation in cystic fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1455: 241-253.
3. Smyth RL, Croft NM, O'hea U, Marshall TG, Ferguson A. Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 394-399.
4. Ünal F, Semizel E, Serdar M ve ark. Çocuklarda ülseratif kolit tanısının belirlenmesinde fekal kalprotektinin rolü. *Güncel Pediatri Dergisi*. 2012; 10: 80-84.
5. Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N ve ark. Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011; 54: 22-27.
6. Lee JM, Leach ST, Kazt T, et al. Update of feecal markers of inflammation in children with cystic fibrosis. *Mediators Inflamm*. 2012; 948367.
7. Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, et al. In: Bralow L. Diseases of the airways. Diagnosis of diseases of the chest. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1990: 1208-1219.
8. Kliegman RM et al. Nelson Textbook of Pediatrics 2011; 19: 1480-1497.
9. Quinton MP. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. 1999; 79: 3-22.
10. Busch R. On the history of cystic fibrosis *Acta Universitatis Carolinae Medica*. 1990: 13-15.
11. Nixon HH. Meconium ileus; a report of a successfully treated case and a study of the surgical aspects of a series of 14 cases. *Br J Surg*. 1953; 41: 184-188.
12. Garrod AE, Hurtley WH. Congenital family steatore- electrolyte movement in exocrine tissues. *Lancet*. 1968; 2: 455-460.
13. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938; 56: 344-399.
14. Thomas E. Clinical Disorders of Membrane Transport Processes. Plenum Medical Book Company. 1987; 141-149.

15. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. *J Mich. State. Med. Soc.* 1945; 44: 587–594.
16. Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome. V. Genetics of cystic fibrosis of the pancreas with a consideration of the etiology. *Am J Dis Child.* 1946; 72: 62–80.
17. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics.* 1953; 12: 549–563.
18. Legrys VA, Burritt MF, Gibson LE, et al. Sweat testing: Guide to sample collection and quantitative analysis—Approved Guide, NCCLS Document C34-A. Villanova, PA: National Committee on Clinical Laboratory Standards. 1994; 1–45.
19. Rowntree RK, Haris R, Haris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annl Hum Gen.* 2003; 67: 471-485.
20. Mueller RF, Young ID. Emery's elements of medical genetics. Singapore: Produced by Longman. 1997; 233-243.
21. Randall C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell.* 2003; 115: 837-850.
22. Bienvenu T, Claustres M. Molecular basis of cystic fibrosis and congenital bilateral agenesis of vas deferens. *Contracept Fertil Sex.* 1996; 24: 495-500.
23. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice.* 1997; 32: 115-118.
24. Clain J, Lehmann-Che J, Dugueperoux I, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mutat.* 2005; 25: 360-371.
25. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. Bios Scientific Publishers. 1996; 367-455.
26. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am J Med Genet.* 2002; 111: 88-95.
27. Schwarz MJ, Malone GM, Haworth A, et al. Cystic fibrosis mutation analysis: report from 22 U.K. regional genetics laboratories. *Hum Mutat.* 1995; 6: 326-333.
28. Gomez-Llorente MA, Suarez A, Gomez-Llorente C, et al. Analysis of 31 CFTR mutations in 55 families from the south of Spain. *Early Human Development.* 2001; 65: 161-164.

29. Kalman YM, Kerem E, Darvasi A, et al. Difference in frequencies of the cystic fibrosis alleles, delta F508 and W1282X, between carriers and patients. *Eur J Hum Genet.* 1994; 2: 77-82.
30. Onay T, Topaloğlu O, Zielenski J, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet.* 1998; 102: 224-230.
31. Brock DJH. *Molecular Genetics for Clinician.* Cambridge University Press. 1993; 168-206.
32. Tolstoi LG, Smith CL. Human genome project and cystic fibrosis-a symbiotic relationship. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: 1421-1427.
33. Schwarz M, Malone G. Methods for Screening in Cystic Fibrosis. In: Elles R, ed: *Molecular diagnosis of genetic diseases.* New Jersey: Humana Press. 1996; 99-119.
34. Friedman KJ, Kole J, Cohn JA, et al. Correction of aberrant splicing of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene by antisense oligonucleotides. *J Biol Chem.* 1999; 274: 36193-99.
35. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993; 73: 1251-1254.
36. Estivill X. Complexity in a monogenic disease. *Nat Genet.* 1996; 12: 348-350.
37. Fulmer SB, Schwiebert EM, Morales MM, et al. Two cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations have different effects on both pulmonary phenotype and regulation of outwardly rectified chloride currents. *Proc Natl Acad Sci.* 1995; 92: 6832-6836.
38. Schwarz M, Gardner A, Jenkins L, et al. Testing Guidelines for molecular diagnosis of cystic fibrosis. Guidelines ratified by the UK Clinical Molecular Genetics Society, 2009.
39. The cystic fibrosis genotype-phenotype consortium. Correlation between genotype and phenotype in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1308-1318.
40. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic Fibrosis: A review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007; 28: 279-288.

41. Colten RH. Cystic Fibrosis. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine 2*. Hamburg: McGraw-Hill Book Company. 1987; 1085-1087.
42. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999; 29: 138-142.
43. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle DV, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill. 1989: 2649-2680.
44. Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, et al. Cystic Fibrosis: End-stage care in Canada. *Chest*. 2000; 118: 80-84.
45. Wilcken B, Travert G. Neonatal screening for cystic fibrosis: present and future. *Acta Paediatr Suppl*. 1999; 88: 33-35.
46. Lands LC, Grey V, Smountas AA, et al. Lymphocyte glutathione levels in children with cystic fibrosis. *Chest*. 1999; 116: 201-205.
47. Sagel SD, Accurso FJ. Monitoring inflammation in CF. *Cytokines. Clin Rev Allergy Immunol*. 2002; 23: 41-57.
48. Dodge JA. Why screen for cystic fibrosis? A clinician's view. *Acta Paediatr Suppl*. 1999; 88: 28-32.
49. Esterly JR, Oppenheimer EH. Cystic fibrosis of the pancreas: structural changes in peripheral airways. *Thorax*. 1968; 23: 670-675.
50. LiPuma JJ. *Burkholderia cepacia*: Management issues and new insights. *Clin Chest Med*. 1998; 19: 473-486.
51. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 1991; 4: 35-51.
52. Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology. 1995: 509-519.
53. Moss RB. Cystic fibrosis: Pathogenesis, pulmonary infection, and treatment. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 839-851.

54. Meyer KC, Sharma A, Brown R, et al. Function and composition of pulmonary surfactant and surfactant-derived fatty acid profiles are altered in young adults with cystic fibrosis. *Chest*. 2000; 118: 164-174.
55. Castellani C, Tamanini A, Mastella G. Protracted neonatal hypertrypsinogenemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 2000; 82: 481-482.
56. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, et al: Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51: 304-308.
57. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41: 35-49.
58. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 467-491.
59. Demir H, Özen H. Kistik fibrozisli hastalarda gastrointestinal sistem bulguları ve tedavisi. In: Dağlı E, Karakoç F; eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007; 237-246.
60. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, et al. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1066-1069.
61. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 199-201.
62. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*. 2006; 55: 1939-1945.
63. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology*. 2007; 7: 447-450.
64. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, et al. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 1996; 16: 871-893.
65. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, et al. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2006; 36: 233-240.

66. Stalvey MS, Brusko TM, Mueller C, et al. CFTR mutations impart elevated immune reactivity in a murine model of cystic fibrosis related diabetes. *Cytokine*. 2008; 44: 154-159.
67. Tzetis M, Kaliakatsos M, Fotoulaki M, et al. Contribution of the CFTR gene, the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) and the cationic trypsinogen gene (PRSS1) to the etiology of recurrent pancreatitis. *Clin Genet*. 2007; 71: 451-457.
68. Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998; 339: 645-652.
69. Berrocal T, Pajares MP, Zubillaga AF. Pancreatic cystosis in children and young adults with cystic fibrosis: sonographic, CT, and MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2005; 184: 1305-1309.
70. Feingold J, Guilloud-Bataille M. Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without meconium ileus. Clinical Centers of the French CF Registry. *Ann Genet*. 1999; 42: 147-150.
71. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1992; 120: 533-540.
72. Raia V, Maiuri L, De Ritis G, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res*. 2000; 47: 344-350.
73. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 813-819.
74. Hen J Jr, Dolan TF Jr, Touloukian RJ. Meconium plug syndrome associated with cystic fibrosis and Hirschsprung's disease. *Pediatrics*. 1980; 66: 466-468.
75. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kendig's Disorders of Respiratory Tract in Children*. 7th ed. Philadelphia: Saunders. 2006; 866-872.
76. Wallis C. Diagnosis of cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold. 2007; 99-108.
77. Strandvik B. Care of patients with cystic fibrosis. *Ann Nestlé*. 2006; 64: 131-140.

78. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343: 85–86.
79. Mac Sweeney EJ, Oades PJ, Buchdahl R, et al. Relation of thickening of colon wall to pancreatic-enzyme treatment in cystic fibrosis. *Lancet*. 1995; 345: 752-756.
80. Smyth RL, Ashby D, O’Hea U, et al. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study. *Lancet*. 1995; 346: 1247-1251.
81. Reichard KW, Vinocur CD, Franco M, et al. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Surg*. 1997; 32: 237-242.
82. Heine RG, Button BM, Olinsky A, et al. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1998; 78: 44-48.
83. Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, et al. Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology*. 2004; 232: 187-189.
84. FitzSimmons SC. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 1996. Annual Data Report. Bethesda, Maryland. August 1997.
85. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 4*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2010; 979-980.
86. Yamaguchi A, Nepote JA, Kadivar M, et al. Allele specific PCR with microfluorometry: application to the detection of del F508 mutation in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2002; 316: 147-154.
87. Colombo C, Crosignani A, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999; 31: 946-954.
88. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1857-1864.
89. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 529-536.
90. Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2002; 23: 150-156.
91. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009; 30: 1891-904.
92. McCormick J, Green MW, Mehta G, et al. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2002; 10: 583- 590.

93. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev.* 2001; 2: 340-349.
94. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28: 1-13.
95. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. 2000; 118: 1063-1068.
96. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch.* 2009; 457: 1227-1236.
97. Csiszer E, Hajdu K. Respiratory insufficiency and pregnancy in cystic fibrosis. *Orv Hetil.* 1999; 140: 2639-2642.
98. Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr.* 2004; 46: 22-27.
99. Özçelik U, Kiper N, Göçmen A. Solunum sistemi hastalıklarında prenatal tanı. In: Beksac MS, ed: *Fetal Tıp; Prenatal Tanı*. Ankara: Medical Network. 1995; 182-183.
100. Brock DJH, Barron L, Bedgood D, et al. Prospective prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Lancet.* 1985; 1: 1175-1178.
101. Monaghan KG, Feldman GL. The risk of cystic fibrosis with prenatally detected echogenic bowel in an ethnically an racially diverse North American Population. *Prenatal Diagnosis.* 1999; 19: 604-609.
102. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006; 61: 627-635.
103. Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: 4-14.
104. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther.* 1995; 6: 445-455.
105. Rowe SM, Accurso F, Clancy JP. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in earlyphase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 387-398.

- 106.**Wu J, Griffith BB, Bassinger S, et al. Strategies for unambiguous detection of allelic heterozygosity via direct DNA sequencing of PCR products: application to the HLA DRB1 locus. *Mol Diagn.* 1996; 1: 89-98.
- 107.**National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Genetic Testing for Cystic Fibrosis. Genetic testing for cystic fibrosis. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1529-1539.
- 108.**Thorpe PH, Porteous DJ. Rapid quantitation of gene therapy specific CFTR expression using the amplification refractory mutation system. *Biotechniques.* 1999; 27: 122-126.
- 109.**Stern RC, Doershuk Durumm ML. 3849+10 kb C>T mutation and disease severity in cystic fibrosis. *Lancet.* 1995; 346: 274-276.
- 110.**Lema G, Dryja D, Vargas I, et al. *Pseudomonas aeruginosa* from patients with cystic fibrosis affects function of pulmonary surfactant. *Pediatr Res.* 2000; 47: 121-126.
- 111.**Johnson LG. Retroviral approaches to gene therapy of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 953: 43-52.
- 112.**Lim FY, Martin BG, Sena-Esteves M, et al. Adeno-associated virus (AAV)-mediated gene transfer in respiratory epithelium and submucosal gland cells in human fetal tracheal organ culture. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 1051-1057.
- 113.**Strong TV, Boehm K, Collins FS. Localization of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mRNA in the human gastrointestinal tract by in situ hybridization. *J Clin Invest.* 1994; 93(1): 347-54. Dohle GR, Halley DJ, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod.* 2002; 17: 13-16.
- 114.**De Lisle RC, Isom KS, Ziemer D, et al. Changes in the exocrine pancreas secondary to altered small intestinal function in the CF mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281: 899-906.
- 115.**Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 273–285.
- 116.**FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz MD, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1283–1289.

- 117.Croft NM, Marshall TG, Ferguson A. Gut inflammation in children with cystic fibrosis on high-dose enzyme supplements. *Lancet*. 1995; 346: 1265–1267.
- 118.Croft NM, Marshall TG, Ferguson A. Direct assessment of gastrointestinal inflammation and mucosal immunity in children with cystic fibrosis. *Postgrad Med J*. 1996; 72: 32–36.
- 119.Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr*. 2007; 26: 322–328.
- 120.Briars G. Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001; 84: 374–375.
- 121.Norkina O, Kaur S, Ziemer D, et al. Inflammation of the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286: 1032-1041.
- 122.Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1197–1204.
- 123.Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem*. 1983; 134: 1–6.
- 124.Bunn SK, Bissler WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32: 171-177.
- 125.Striz I, Trebichavsky I. Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiological Research*. 2004; 53: 245–253.
- 126.Foell D, Wittkowski H, Vogl T, et al. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol*. 2007; 81: 28–3710.
- 127.Fagerberg UL, Loof L, Lindholm J, et al. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45: 414–420.
- 128.Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009; 58: 859–6810.
- 129.Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. *J Immunol*. 1998; 160(3): 1427–35.

130. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 14(8): 841–845.
131. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33(1): 14-22.
132. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful magic or unnecessary toys. *Gut*. 2006; 55: 426-31.
133. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a lymphocyte derived protein (L1). *Scand J Hematol*. 1980; 24: 393-398.
134. Fallahi G, et al. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2013; 55: 475-478.
135. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, et al. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 468-72.
136. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007; 119: 1113-1119.
137. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3: 11-24.
138. Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial agents among children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 199-205.
139. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol*. 2006; 42: 9-15.
140. Canani RB, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2004; 36: 467-470.
141. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008; 40: 547-553.

142. Bjarnason I, Sherwood R. Fecal calprotectin: a significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 11–13.
143. Montalto M, Santoro L, Curigliano V, et al. Fecal calprotectin concentrations in untreated celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42: 957-961.
144. Capone P, Rispo A, Imperatore N, et al. Fecal calprotectin in coeliac disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 611-612.
145. Balamtekin N, Demir H, Baysoy G, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol.* 2012; 23: 503-508.
146. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A ve ark. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 544-546.
147. Johne B, Kronborg O, Ton HI, et al. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36: 291-296.
148. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple fecal test. *Gut.* 1999; 45: 362-366.
149. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut.* 2000; 47: 506–513.
150. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003; 49: 861-867.
151. Diamanti A, Colistro F, Basso MS, et al. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1229-1235.
152. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, et al. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 669-673.
153. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, et al. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006; 41: 720-725.

154. Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, et al. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology*. 2008; 94: 267-271.
155. Golden BE, Clohessy PA, Russell G, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 74: 136–139.
156. Wilson GB, Jahn TL, Fonseca JR. Demonstration of serum protein differences in cystic fibrosis by isoelectric focussing in thin layer polyacrylamide gels. *Clin Chem Acta*. 1973; 49: 79-85.
157. van Heyningen V, Hayward C, Fletcher J, et al. Tissue localization and chromosomal assignment of a serum protein that tracks the cystic fibrosis gene. *Nature*. 1985; 315: 513–515.
158. Dorin JR, Novak M, Hill RE, et al. A clue to the basic defect in cystic fibrosis from cloning the CF antigen gene. *Nature*. 1987; 326: 614–617.
159. Barthe C, Figarella C, Carrère J, et al. Identification of 'cystic fibrosis protein' as a complex of two calcium-binding proteins present in human cells of myeloid origin. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1096: 175–177.
160. Odink K, Cerletti N, Brügger J, et al. Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis. *Nature*. 1987; 330: 80–82.
161. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A Consensus statement. *J Pediatr*. 1998; 132: 589-595.
162. R. Bundak, A. Furman, H. Günöz ve ark. *Acta Paediatrica*, 2006; 95: 194-198.
163. Evren E. Malnütrisyon-Enfeksiyon-Anne Sütü üçlüsünün 111 vakada irdelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni*. 1994; 26: 135-144.
164. Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1117-1128.
165. Safdi M, Bekal PK, Martin S, et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 156-162.
166. Sugai E, Srur G, Vazquez H, et al. Steatocrit: A reliable semiquantitative method for detection of steatorrhea. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19: 206-209.

167. Larger E, Philippe MF, Barbot-Trystram L, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. *Diabet Med.* 2012; 8: 1047-1054.
168. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1996; 335: 179-188.
169. Balough K, et al. The relationship between infection and inflammation in the early stages of lung disease from cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 20: 63–70.
170. Khan TZ, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1075–1082.
171. McMorran BJ, Palmer JS, Lunn DP, et al. Thomas GR, et al. G551D CF mice display an abnormal host response and have impaired clearance of *Pseudomonas* lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281: 740-747.
172. Lisowska A, Madry E, Pogorzelski A, et al. Small intestine bacterial overgrowth does not correspond to intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70: 322-326.
173. Gray RD, Imrie M, Boyd AC, et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J Cyst Fibros.* 2010; 9: 193-198.
174. Rumman N, Sultan M, El-Chammas K, et al. Calprotectin in cystic fibrosis. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 133.
175. Gray RD, Imrie M, Boyd AC, et al. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation. *J Cyst Fibros.* 2010; 9: 193-198.
176. Rumman N, Sultan M, El-Chammas K, et al. Calprotectin in cystic fibrosis. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 133.
177. McMorran BJ, Palmer JS, Lunn DP, et al. Thomas GR, et al. G551D CF mice display an abnormal host response and have impaired clearance of *Pseudomonas* lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281: 740-747.
178. Lisowska A, Madry E, Pogorzelski A, et al. Small intestine bacterial overgrowth does not correspond to intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70: 322-326.

8. EKLER

Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

“Kistik fibrozisli çocuklarda fekal kalprotektin düzeyleri” isimli çalışma tek merkezli bir araştırma olup İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı tarafından takipli Kistik Fibrozis tanılı 45 hasta ve sağlıklı 45 kişiden oluşan gönüllü kontrol grubu ile araştırma yürütülecektir.

Araştırmanın Amacı;

Kistik fibrozis, sık görülen genetik geçişli bir hastalık olup KFTR isimli bir proteinin yapımında eksiklik olması sonucu akciğer, barsaklar ve pankreas gibi organlarda yoğun içerikli salgı birikimine yol açar. Barsaklarda emilim azlığı, inflamasyon, artmış enerji tüketimi, sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu ve akciğer enfeksiyonları ve tüm bu durumlara bağlı olarak büyüme ve gelişme geriliği yapabilir. Kistik fibrozisli hastalarda barsaklarda da inflamasyon geliştiğinin kanıtları yayınlarla saptanmıştır.

Araştırmamıza katılan 1.gruptaki kişiler, kistik fibrozisli 45 çocuktan oluşmaktadır. 2.grup ise 45 çocuktan oluşan sağlıklı kontrol grubudur. Çalışma başlangıcında 1.ve 2.gruptaki çocuklarda fekal kalprotektin düzeyleri ölçülecektir. Oda ısısında 1 hafta süre ile stabil olarak kalması nedeni ile hastalardan örnek almada uyumun artması ve noninvaziv bir yöntem olması nedeni ile kistik fibrozisli hastalarda sistemik ve intestinal enflamasyon değerlendirilmesi amacı ile C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre gibi inflamasyonun diğer göstergelerine ilave olarak bu hastalık grubunda fekal kalprotektinin tarama amacı ile kullanılması hedeflenmektedir. Kistik fibroziste fekal kalprotektin düzeyine etkili değişkenler saptanmaya çalışılacaktır.

Gönüllünün araştırmaya katılımı isteğe bağlıdır ve gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilir.

- İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun

imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

- İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacaktır.
- Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilecektir.
- Gönüllünün araştırma hakkında, kendi hakları hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmesi için İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Dr. Damla Gökçeer ile günün 24 saatinde (0212)414 20 00 - 31681/ (0554) 410 43 42 telefon numarasından erişebilir.
- Bu çalışmada, çalışmaya katılan hastalarda başlangıçta dışkı örneği alınırken o anda eşlik eden aktif enfeksiyon olmaması gerekmektedir. Enfeksiyon varlığı durumunda fekal kalprotektin düzeyinde yükseklik saptanıp araştırmada yanlış sonuç alınmasına yol açacağından kontrol dışkı örneği almak gerekebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde kişi araştırma dışı bırakılabilir.
- Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 6 aydır. Hastaya ve ailesine sorular sorularak bilgi alınacak ayrıca hastanın geçmiş laboratuvar sonuçlarından ve poliklinik dosyalarından alınan veriler kaydedilecektir.
- Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 45 hasta ve 45 kontrol olmak üzere toplam 90 kişidir.
- Gönüllünün araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır.
- Araştırmadan makül ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllü bu durum hakkında bilgilendirilecektir.
- Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecek ayrıca kendisine de bir ödeme yapılmayacaktır. Ulaşım masrafı ve sigorta gibi ödenekler yoktur.

- Gönüllüden alınacak dışkı numuneleri yalnızca adı geçen ‘Kistik fibrozisli çocuklarda fekal kalprotektin düzeyleri’ isimli çalışmada kullanılacaktır.
- Araştırmaya katılan gönüllülerin kimlik bilgilerinin gizli tutulacaktır.
- Biyolojik materyallerin analizleri yurtdışında yapılmayacaktır.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.”

“Kistik fibrozisli çocuklarda fekal kalprotektin düzeyleri” kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (dışkı);

“Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum”

İsim/soyadı

İmza

“İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum”

İsim/soyadı

İmza

“Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum”

İsim/soyadı

İmza

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Damla Gökçeer tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Damla Gökçeer'i İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 0212 4142000 -31681 nolu numaradan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Prof.Dr. Özlem Durmaz /

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Hasta Takip Formu Örneği

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ÇOCUK GASTROENTEROHEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM DALI TAKİP FORMU

“Kistik Fibrozisli Çocuklarda Fekal Kalprotektin Düzeyleri”

Adı Soyadı:

Protokol No:

Doğum Tarihi:

Tanı Tarihi:

Dışkı örneğinin verildiği tarih:

Cinsiyet: Kız / Erkek

Etnik Köken:

Şikayet:

-Karın ağrısı: Evet / Hayır

-Gaz distansiyonu: Evet / Hayır

-Kusma: Evet / Hayır

-İshal: Evet / Hayır

-Ateş: Evet / Hayır

-Pulmoner Alevlenmeler: Evet / Hayır

Dışkılama durumu:

-Sıklık:

Günde 1 / Günde 1- 2 / Günde 1 -3 arası / Günde 2-3 / Günde 2-4 / Günde 3-4 /

Günde 4 / Günde 5-6 / Günde 7-8

-Kıvam:

Sulu / Forme

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi: (Normal/aşırı kilolu /obez)

Boya göre tartı(Rölatif tartı):

Laboratuvar:

- Ter testi:
- C-reaktif protein:
- Sedimentasyon:
- WBC:
- Fekal elastaz:
- Dışkı kimotripsin aktivitesi:
- Tripsinojen aktivitesi:
- Dışkıda yağ:
1+ / 2+ / 3+ / saptanmadı
- Steatokrit düzeyi:
- Fekal kalprotektin düzeyi:

Genetik mutasyon bakılmış mı? Evet / Hayır

Genetik mutasyon bakılmış ise hangi mutasyon saptandı?

Kanama öyküsü:

Enfeksiyon geçirme sıklığı:

Hastane yatış öyküsü:

1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 7 / 8 / 9 / 10

Morbiditeler:

- Mekonyum ileusu: Evet / Hayır
- Ameliyat geçirme: Evet / Hayır
- Barsak operasyonu: Evet / Hayır
- Distal intestinal obstrüksiyon sendromu: Evet / Hayır

Antibiyotik kullanımı öyküsü:

- İnhalatör: Evet / Hayır
- Oral: Evet / Hayır
- intravenöz: Evet / Hayır

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

Pankreatik enzim replasmanı: Evet / Hayır

Probiyotik kullanımı: Evet / Hayır

Pankreas fonksiyonu: Yeterli / Yetersiz

Hasta kardeş öyküsü: KF tanılı kardeş var / KF tanılı kardeş yok

Sosyoekonomik düzey:

1. Babanın öğrenim durumu

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1. () Hiçbir okul mezunu değil | 3. () Ortaokul/lise mezunu |
| 2. () İlkokul mezunu | 4. () Yüksekokul/üniversite mezunu |
| 5. () Üniversite mezunu | |

2. Annenin öğrenim durumu

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. () Hiçbir okul mezunu değilim | 3. () Ortaokul/lise mezunu |
| 2. () İlkokul mezunu | 4. () Yüksekokul/üniversite mezunu |
| 5. () İleri eğitim görmüş (master, doktora) | |

3. Ailenizdeki birey sayısı (siz dahil)

- | | | | |
|------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 1. () 8 ve üstü | 2. () 6-7 kişi | 3. () 4-5 kişi | 4. () 3 kişi |
|------------------|-----------------|-----------------|---------------|

4. Oturduğunuz ev kime ait?

- | | | |
|-------------|----------------------|---------------|
| 1. () Kira | 2. () Kendimize ait | 3. () Lojman |
|-------------|----------------------|---------------|

5. Evinizde oda sayısı (mutfak hariç)

- | | | |
|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 1. () Tek oda | 2. () Tek oda ve salon | 3. () İki oda ve salon |
| 4. () Üç oda ve salon | 3. () 4 ve daha fazla oda ve salon | |

6. Oturduğunuz evin ısıtma düzeni

- | | | |
|-------------|-----------------|-----------------------|
| 1. () Soba | 2. () Doğalgaz | 3. () Kat kaloriferi |
|-------------|-----------------|-----------------------|

7. Ailenizin ortalama aylık geliri

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| 1. () 1000 TL'den az | 3. () 2000-3000 TL |
| 2. () 1000-2000 TL | 4. () 3000 TL'den fazla |

8. Babanızın mesleği

- | | |
|----------------------------------|---------------------|
| 1. () İşçi (toprak sanayi vb.) | 3. () Memur |
| 2. () Çiftçi (Kendi toprağında) | 4. () Esnaf/tüccar |
| 5. () Serbest meslek | |

9. Annenizin mesleği

- | | |
|------------------------------------|---------------------|
| 1. () Ev kadını | 3. () Memur |
| 2. () İşçi (toprak, sanayi, vb.) | 4. () Esnaf/tüccar |
| 5. () Serbest meslek | |

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1929

Tarih : 24.12.2014

Konu : Prof.Dr.Özlem DURMAZ

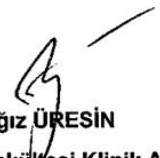
Sayın Prof.Dr.Özlem DURMAZ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi :Çocuk Sağlığı Anabilim Dalının 17/10/2014 gün ve 3679 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını Prof.Dr.Vildan ERTEKİN'in üstlendiği ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Damla GÖKÇEER'ın yürüteceği 2014/1207 dosya numaralı "Kistik Fibrozisli Çocuklarda Fekal Kalprotektin Düzeyleri" başlıklı çalışma kurulumuzun 08/08/2014 tarih ve 13 sayılı sayılı sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur.

İlgi yazı üzerine anılan çalışma kurulumuzun 12/12/2014 tarih ve 21 sayılı toplantısında yeniden görüşülerek sorumluluğunuzda devam etmesi etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

DAMLA GÖKÇEER AKBULUT

Genel

T.C. KİMLİK NO	15215397340		
DOĞUM YERİ VE YILI	İstanbul –Fatih 10.01.1986		
GÖREV YERİ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
GÖREV UNVANI	Doktor		
YABANCI DİL	İngilizce		
YAZIŞMA ADRESİ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
TEL	(0212)4142000	GSM	(0554) 410 43 42
E-POSTA	dgkceer@hotmail.com	FAX	-

Eğitim

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
1992-1997	İstanbul Özel Kültür Koleji
1997-2004	İstanbul Bahçelievler Adnan Menderes Anadolu Lisesi
2004-2010	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi - Tıp
2011-	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi - Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurs ve Kongreler

Pediyatrik Endokrinoloji: Birlikte Tartışalım Kursları	15 Ocak 2012
34. Pediyatri Günleri ve 13. Pediyatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	3-6 Nisan 2012
5. Febril Ntropheni Sempozyumu, Bolu	10-11 Kasım 2012
Çocuk Nörolojisi Kursu	11 Kasım 2012
Neonatal Resüsitasyon Kursu	11-13 řubat 2013
35. Pediyatri Günleri ve 14. Pediyatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	9- 12 Nisan 2013
Pediyatrik Nefroloji Kursu	28 Nisan 2013
Pediyatrik Allerji Kursu	26 Mayıs 2013
Çocuk Cerrahi Kursu	22 Mart 2014
10. Ulusal Çocuk Gastroenterohepatoloji ve Beslenme Kongresi	30 Nisan - 3 Mayıs 2014
Akılıcı Antibiyotik Uygulamaları Kursu	4 Mayıs 2014
Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu	3-6 Haziran 2014
Pediyatri Pratięinde Enteral - Parenteral Beslenme Kursu	15 Haziran 2014
58. Milli Pediyatri Kongresi, Antalya	23-26 Ekim 2014
Genel Pediyatri Kursu	29 Kasım 2014
37. Pediyatri Günleri ve 16. Pediyatri Hemşireliği Günleri, İstanbul	8-11 Nisan 2015

Yurtdışı Rotasyonu

Boston Children's Hospital, Harvard Medical School Romatoloji Rotasyonu, Ocak-řubat '14
(2 ay süre ile)

Poster Sunumları

1. Gökçeer D, Yıldız İ, Kılıç A, Ersoy M, Balcı MC, Gökçay G, Ünüvar E, Oğuz F, Sıdal M. Zellweger Sendromu: Olgu Sunumu. 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 3-6 Nisan 2012.
2. Gökçeer D, Yıldız İ, Kılıç A, Çalışkan B, Somer A, Ünüvar E, Oğuz F, Sıdal M. Nadir Yerleşimli Septik Artrit Olgusu. 34. Pediatri Günleri ve 13. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 3-6 Nisan 2012.
3. Gökçeer D, Ertekin V, Cantez S, Gerenli N, Durmaz Ö, Özden T, Gün F, Çelik A, Uçar A. Asit İle Presente Olan Bir Pankreatit Vakası: Olgu Sunumu. 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 9-12 Nisan 2013.
4. Gökçeer D, Şık G, Çıtak A. Mantar Zehirlenmesinde Ekstrakorporeal Tedavi Yöntemleri: Olgu Sunumu. 35. Pediatri Günleri ve 14. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 9- 12 Nisan 2013.
5. Gökçeer D, Sütçü M, Törün SH, Aktürk H, Somer A, Salman N, Cantez MS, Durmaz Ö. Karaciğer Nakilli Bir Hastada Relaps ile Seyreden Brucella Enfeksiyonu: Olgu Sunumu. 58. Milli Pediatri Kongresi, Antalya 23-26 Ekim 2014.
6. Gökçeer D, Yılmaz Y, Karaca S, Doğdu G, Nişli K. Sağ arcus aorta anomalisi olan hastada patent duktus arteriosusun perkütan anjiyografi ile kapatılması: Olgu sunumu. 37. Pediatri Günleri ve 16. Pediatri Hemşireliği Günleri, İstanbul 8-11 Nisan 2015.

Yayınlar

1. Sutcu M, Gokceer D, Akturk H, Somer A, Torun SH, Cantez MS, Durmaz O, Salman N. Brucella infection in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 who had undergone liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015; 146-148.