



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

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU OLAN
KİSTİK FİBROZİSLİ OLGULARIN KLİNİK,
LABORATUVAR, GENETİK VE PROGNOZ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Lale İNCE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan TÜMGÖR**

ADANA – 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarım, yan dal asistanlarımız, asistan arkadaşlarıma,

Tez öğrencisi olma şansına eriştiğim, tez hazırlığının tüm adımlarında bilgi ve tecrübesiyle beni aydınlatan, çalışma tarzı ve etiğiyle mesleki anlamda kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gökhan TÜMGÖR'e

Hayatıma girdiği andan itibaren her daim yanımda olan, karşıma çıkan zorluklarla başa çıkmamda yol gösteren, hayatıma mutluluk ve huzur getiren canım eşim Çağdaş İNCE'ye ve evimizin neşesi, hayattaki en büyük şansım, canım içi oğlum Ali Rıza İNCE'ye

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan hakkını asla ödeyemeyeceğim emektar annem Hayriye ÖNDÜL'e, doktor olmamda en büyük katkısı olan eğitim sürecim boyunca en büyük destekçim olan canım ablam Fatma SOYSAL'a ve beni her daim koruyup kollayan canım abim Güney YAZGAN'a

Tez hazırlığı sürecinde hem teknik konularda hem de motivasyon olarak çok yardımcı olan arkadaşlarım Zühal KOÇAK ve Fuat KAPLAN'a, bu süreci yönetebilmem için uygun çalışma ortamını sağlayan başasistanımız Tolgahan AKKUŞ'a ve asistanlık sürecinin inişli çıkışlı yolunda her daim yan yana olduğumuz canım arkadaşlarım Emine Müge ÖZKAN, Hande Ece NACAR, Sevinç KOYUNCU, Merve YILDIRIM ve Emine ÖZKURT'a

Tezimin istatistiksel analiz kısmında hızlı dönüşleriyle yardımcı olan Hülya BİNOKAY'a

Tezimde olguların genetik analizlerinin yorumlamaları konusunda yardımcı olan Tıbbi Genetik bölümünde görevli asistan doktor arkadaşlarım Haydar TÜMKAYA ve Reşad ABDULLAYEV'e

Ve hayatıma dokunan diğer tüm insanlara saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Lale İNCE

ADANA

2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. KFTR Protein Yapısı ve Genetik	4
2.5. Patogenez	7
2.5.1 Akciğer Hastalığının Patogenezi	7
2.5.2 Pankreas tutulumunun patogenezi	8
2.5.3. Karaciğer hastalığı patogenezi	9
2.5.4. Renal hastalık patogenezi	10
2.6. Klinik Bulgular	10
2.6.1. Solunum Sistemi Bulguları	11
2.6.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları	13
2.6.2.1. İntestinal bulgular	13
2.6.2.1.1. Gastroözofageal reflü hastalığı	13
2.6.2.1.2. Mekonyum ileusu	13
2.6.2.1.3. Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	13
2.6.2.1.4. Kabızlık	14
2.6.2.1.5. Fibrozan kolonopati	14
2.6.2.1.6. Apendisit	14
2.6.2.1.7. Rektal prolapsus	15

2.6.2.1.8. İnvaginasyon	15
2.6.2.1.9. İnce bağırsakta aşırı bakteri çoğalması	15
2.6.2.2. Pankeas bulguları	16
2.6.2.2.1. Pankreatik yetmezlik	16
2.6.2.2.2. Pankreatit	16
2.6.2.3. Hepatobiliyer sistem bulguları	17
2.6.3. Endokrin Sistem Tutulumu	19
2.6.4. Ürogenital Sistem Tutulumu	20
2.7. Tanıya Yönelik Testler	20
2.7.1. Yenidoğan tarama programı	21
2.7.2. Ter testi	22
2.7.3. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü (NPD)	23
2.7.4. Genetik Mutasyon Analizi	24
2.8. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tanı Ve Takibinde Kullanılan Testler ve Görüntüleme	24
2.8.1. Fekal Elastaz 1	24
2.8.2. Kistik Fibrozis İlişkili Karaciğer Hastalığı Tanı ve Takibi	25
2.9. Tedavi	26
2.9.1. Solunum Sistemine Yönelik Tedaviler	27
2.9.1.1. Antibiyotikler	27
2.9.1.2. Antiinflamatuvar tedavi	28
2.9.1.3. Mukolitik tedavi	29
2.9.1.4. Solunum fizyoterapisi	29
2.9.1.5. Non-invaziv mekanik ventilasyon	29
2.9.1.6. Akciğer transplantasyonu	30
2.9.2. Gastrointestinal Sistem Tedavileri	30
2.9.2.1. Pankreatik enzim replasman tedavisi	30
2.9.2.2. Beslenme	31
2.9.2.3. Ursodeoksikolik asit (UDCA)	33
2.9.3. Endokrinolojik sistem tutulumu tedavisi	33
2.9.4. Mutasyon spesifik tedaviler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35

3.1. Araştırmanın Özellikleri	35
3.2. Kullanılan yöntem ve teknikler.....	35
3.3. İstatiksel analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	66
KAYNAKLAR	68



TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Türkiye’de Kistik Fibrozis Mutasyon Sıklıkları.....	5
Tablo 2. KF’in yaşa göre klinik bulguları.....	11
Tablo 3. Kistik Fibrozisde Karaciğer Tutulum Tipleri	17
Tablo 4. Ter testinin yanlış pozitif veya negatif olduğu durumlar	23
Tablo 5. Sağlıklı ve KF tanılı hastalarda önerilen diyet makrobesin bileşemi (enerji alımının%’si).....	32
Tablo 6. Yaşa göre günlük vitamin destek dozları.....	32
Tablo 7. Gastrointestinal sistem tutulumu olan KF tanılı olguların demografik ve klinik özellikleri.....	38
Tablo 8. Olguların ilk yakınma ve bulguları.....	39
Tablo 9. Olguların GİS tutulum tanıları.....	40
Tablo 10. Olguların fizik muayene bulguları.....	40
Tablo 11. Olguların antropometrik değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 12. Olguların genetik mutasyon dağılımları	44
Tablo 13. Olguların karın USG bulguları	45
Tablo 14. Olguların BT görüntüleme bulguları	46
Tablo 15. Olguların tanı anı hemogram değerleri.....	47
Tablo 16. Olguların tanı anı biyokimya ve koagülasyon değerleri	47
Tablo 17. Olguların 3. ay hemogram değerleri.....	48
Tablo 18. Olguların 3. ay biyokimya ve koagülasyon değerleri	48
Tablo 19. Olguların 6. ay hemogram değerleri	49
Tablo 20. Olguların 6. ay biyokimya ve koagülasyon değerleri	49
Tablo 21. Olguların 1. yıl hemogram değerleri.....	50
Tablo 22. Olguların 1. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri.....	50
Tablo 23. Olguların 3. yıl hemogram değerleri.....	51
Tablo 24. Olguların 3. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri.....	51
Tablo 25. Olguların 5. yıl hemogram değerleri.....	52
Tablo 26. Olguların 5. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri.....	52
Tablo 27. Olguların 7. yıl hemogram değerleri.....	53
Tablo 28. Olguların 7. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri.....	53
Tablo 29. Olguların aldıkları tedaviler.....	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. KFTR protein yapısı	4
Şekil 2. KFTR mutasyon sınıflaması	6
Şekil 3. Sağlıklı pankreas ve kistik fibrozisli pankreas yapısı	9
Şekil 4. Kistik fibrozis tanı algoritması	21



KISALTMALAR LİSTESİ

KF	: Kistik fibrozis
GİS	: Gastrointestinal sistem
KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör
ABC	: ATP Binding Casette
MSD	: Membranı geçen domain
NMD	: Nükleotid bağlanma domaini
R	: Regülatör
Cl	: Klor
HCO₃	: Bikarbonat
Na	: Sodyum
ENaC	: Epitelyal sodyum kanalı
Ca	: Kalsiyum
CaCC	: Kalsiyum ile aktifleşen klor kanalı
IL	: İnterlökin
KFİD	: Kistik fibrozis ilişkili diabet
DM	: Diabetes mellitus
SFT	: Solunum fonksiyon testi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ABPA	: Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
DİOS	: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
PERT	: Pankreatik enzim replasman tedavisi
PHT	: Portal hipertansiyon
KFKH	: Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı
AST	: Aspartat aminotransferaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
GGT	: Gamaglutamil transferaz
APRI	: Aspartat aminotransferaz/platelet indeksi

- IRT** : İmmünreaktif tripsinojen
FEV 1 : Zorlu ekspiratuar volüm
VKİ : Vücut kitle indeksi
UDCA : Ursodeoksikolik asit
HRCT : Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi



ÖZET

Gastrointestinal Sistem Tutulumu Olan Kistik Fibrozisli Olguların Klinik, Laboratuvar, Genetik ve Prognoz Açısından Değerlendirilmesi

Amaç: Kistik fibrozis; gastrointestinal sistem, solunum sistemi, sinüsler, ter bezleri ve ürogenital sistem müköz bezlerinde yer alan, klor geçişini sağlayan KFTR kanalının defekti sonucu ortaya çıkan, otozomal resesif kalıtım gösteren kronik, multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada GİS tutulumu olan KF tanılı olguların klinik süreçleri, antropometrik değerleri, laboratuvar, genetik, radyolojik görüntüleme sonuçları ve prognozlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji BD'da 2011-2022 yılları arasında izlenen GİS tutulumu olan KF tanılı 97 olgu alındı. Bu olguların tanı anından itibaren demografik, antropometrik, laboratuvar, genetik ve radyolojik görüntüleme verileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Olguların %55,7'si kız, %44,3'ü erkek idi. Olguların KF tanı yaşı ortalaması 18,1±33,7 ay iken, GİS tutulum tanı yaşı 21,4±32,3 ay idi. Olguların %55,6'sında anne baba arasında akrabalık, %16,5'inde ailede KF tanılı olgu öyküsü var idi. Olguların en sık gözlenen ilk bulgusu akciğer enfeksiyonu (%61,9) ve kilo alamama (%20,6) idi. Olguların %77,3'ünde hastane yatış öyküsü var idi. Hastaneye en sık yatış nedenlerinin; akciğer enfeksiyonu (%55,7), dehidratasyon (%25,8) ve oral alım bozukluğu (%23,7) olduğu gözlemlendi. Olguların genetik analizinde F508del (%14,4) en sık görülen varyanttı. Tanı anından itibaren beş yıllık takipte olguların antropometrik değerlerinden kilo-boy persentil ve SD skorunda anlamlı bir fark saptandı (p<0,05) ancak VKİ persentil ve SD skorlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05). Malnütrisyon skorlama sistemleri olan Gomez (>%90) ve Waterlow (>%95) için normal aralığı birinci yılda yakaladıkları tespit edildi. Olgularda GİS tutulumu açısından; pankreatik yetmezlik (%75,3), büyüme geriliği (%64,9), kabızlık (%30,9), GÖRH (%14,4), hepatosteatoz (%4,1), pankreatit (%4,1), rektal prolapsus (%1) ve mekonyum ileusu (%1) saptandı. Olguların 78'ine karın USG yapılmış ve %50,5'i normal, %14,4'ünde karaciğer parankim heterojenitesi ve %12,4'ünde hepatomegali saptanmıştı. Olguların HRCT görüntülemelerinde en sık saptanan bulgu bronşektazi idi. Klinik takiplerinde safra taşı olguların %4,1'inde, pankreatit atağı ise %6,2'sinde görüldü. Olguların %95,9'u dornoz alfa, %94,8'i pankreatik enzim, %74,2'si multivitamin, %57,7'si DEKAs, %41,2'si enteral ürün, %25,8'inin PPI ve %3,1'i ursodeoksikolik asit kullanmakta idi.

Yorum: Kistik fibrozis, multisistemik tutulumu olan mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Tarama programına girmesi ile tanı yaşı giderek düşmektedir. Çalışmamızda tanı yaşı ortancası 5 ay idi. En sık görülen genetik mutasyon F508del idi. Olgularda en sık görülen GİS tutulumu pankreatik yetmezlik idi. Pankreatik enzim kullanım oranı %94,8 idi. Antropometrik ölçümlerden boy-kilo persentil ve SD skoru zaman içerisinde anlamlı bir farklılık gösterirken, VKİ'de farklılık saptanmadı. Bu durumda erken tanı, yeterli ilaç ve beslenme desteği ile KF'li olguların kilo ve boy persentillerinde, olumlu yönde anlamlı değişiklikler olduğu görüldü. Hem boy hem kilo artımı birlikte olduğundan vücut kitle indekslerinde anlamlı artış gözlenmediğini düşünmekteyiz. Takipli olgulardan eksitus olan yoktu ancak takibi bırakan olguların prognozu bilinmemekte idi.

Anahtar Kelimeler: Kistik fibrozis, klinik, laboratuvar, gastrointestinal sistem, genetik, çocukluk çağı

ABSTRACT

Clinical, Laboratory, Genetic, And Prognosis Evaluation Of Cystic Fibrosis Cases With Gastrointestinal System Involvement

Purpose: Cystic fibrosis is a chronic, multisystemic disease with autosomal recessive inheritance that occurs as a result of the defect of the CFTR channel, which is located in the gastrointestinal tract, respiratory system, sinuses, sweat glands and urogenital system mucous glands and provides chloride passage. In this study, it was aimed to evaluate the clinical processes, anthropometric values, laboratory, genetic and radiological imaging results and prognoses of CF patients with GIS involvement.

Materials and Methods: 97 cases of CF with GIS involvement followed in Çukurova University Medical Faculty Balcalı Hospital Pediatric Gastroenterology Department between 2011 and 2022 were included in this study. Demographic, anthropometric, laboratory, genetic and radiological imaging data of these cases were analyzed retrospectively from the time of diagnosis.

Findings: 55.7% of the cases were female and 44.3% were male. The mean age at diagnosis of CF was 18.1 ± 33.7 months, while the age at diagnosis of GIS involvement was 21.4 ± 32.3 months. There was consanguinity between the parents in 55.6% of the cases, and there was a family history of CF in 16.5%. The most common initial findings of the cases were lung infection (61.9%) and inability to gain weight (20.6%). There was a history of hospitalization in 77.3% of the cases. The most common reasons for hospitalization are; lung infection (55.7%), dehydration (25.8%) and oral intake disorder (23.7%). F508del (14.4%) was the most common variant in the genetic analysis of the cases. In the 5-year follow-up from the diagnosis, a significant difference was found in the weight-height percentile and SD scores, which are among the anthropometric values of the cases ($p < 0.05$), but no significant difference was found in the BMI percentile and SD scores ($p > 0.05$). When the degree of malnutrition was examined, it was determined that they caught the normal range for Gomez ($>90\%$) and Waterlow ($>95\%$) classifications in the first year. In terms of GIS involvement in cases; pancreatic failure (75.3%), growth retardation (64.9%), constipation (30.9%), GERD (14.4%), hepatosteatosis (4.1%), pancreatitis (4.1%), Rectal prolapse (1%) and meconium ileus (1%) were detected. Abdominal USG was performed in 78 of the cases and 50.5% of them were normal, 14.4% had hepatic parenchymal heterogeneity and 12.4% hepatomegaly. The most common finding in HRCT imaging of the cases was bronchiectasis. In the clinical follow-ups, gallstones were observed in 4.1% of the cases and pancreatitis attack was observed in 6.2% of the cases. It was determined that 95.9% of the patients received dornoz alfa, 94.8% pancreatic enzyme, 74.2% multivitamin 57.7% DEKAs, 41.2% enteral product, 25.8% PPI and 3.1% of them used ursodeoxycholic acid.

Conclusions: Cystic fibrosis is a disease with multisystemic involvement with high mortality and morbidity. The age of diagnosis is gradually decreasing with its entry into the screening program. In our study, the median age at diagnosis was 5 months. The most common genetic mutation was F508del. The most common GIS involvement in the cases was pancreatic insufficiency. The pancreatic enzyme utilization rate was 94.8%. While height-weight percentile and SD scores from anthropometric measurements showed a significant difference over time, no difference was found in BMI. In this case, with early diagnosis, adequate medication and nutritional support, there are significant positive changes in the weight and height percentiles of patients with CF. We think that no significant increase was observed in the body mass index of the patients since height and weight increase are together. There was no one who died in the follow-up cases, but the prognosis of the cases who left the follow-up was unknown.

Keywords: Cystic fibrosis, Clinic, Laboratory, Gastrointestinal system, Genetics, Childhood

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), otozomal resesif kalıtım gösteren, kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) kanalını kodlayan aynı isimli gendeki mutasyonun neden olduğu multisistemik tutulumla seyreden, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle birlikte akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde yapılan bir çalışmada 1/3000 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (2).

Kistik fibrozisin en sık tuttuğu iki sistem solunum sistemi ve gastrointestinal sistemdir. En sık görülen gastrointestinal sistem bulgusu olan pankreatik yetmezlik hastaların yaklaşık %85'inde doğumdan itibaren görülmeye başlar (3). Pankreatik yetmezliğe sekonder olarak görülen kilo alamama ve büyüme geriliği solunum sistemi bulgularını da kötüleştirerek bir kısır döngünün oluşmasına neden olmaktadır. Sinüsler, ter bezleri, endokrin sistemi ve ürogenital sistem hastalığın etkilediği diğer sistemlerdir. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (4).

Kistik fibrozis 1 Ocak 2015 tarihinde yenidoğan tarama programına dâhil edildi. Tarama programı sayesinde hastalığın erken tanınması, yeni gelişen tedavi yöntemleri ile beklenen yaşam süresi 40'lara ulaşmıştır. Kistik fibrozis artık çocukluk çağı hastalığı olmaktan çıkıp bir erişkin dönem hastalığı haline gelmiştir.

Kistik fibrozis hastalığına neden olan KFTR geninde şimdiye kadar 2000'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. Dünyada en sık görülen F508del mutasyonudur. Hastalığın asıl nedenine yönelik gen düzeyinde tedaviler üzerinde çalışılmaktadır (5).

Bu çalışmada GİS tutulumu olan KF tanılı olgulara yönelik demografik verilere ulaşmak, gelişen yeni tedavilere veri oluşturabilmek adına olguların genetik özelliklerini incelemek, antropometrik ölçümlerin zaman içerisindeki değişimi ve hassasiyetlerinin gösterebilmesi açısından birbiriyle karşılaştırmasının yapılması, laboratuvar ve radyoloji görüntülemelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kistik fibrozis (KF) solunum sistemi, gastrointestinal sistem (GİS), sinüsler, ter bezleri ve ürogenital sistem müköz bezlerinin apikal membranındaki klor transportunu sağlayan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) kanalının defekti sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçiş gösteren kronik seyirli bir hastalıktır. Kistik fibrozis transmembran regülatör kanalındaki fonksiyonel ve yapısal bozukluk nedeniyle ekzokrin bezlerdeki mukus koyulaşır ve duktuslarda obstrüksiyona neden olmaktadır (1, 6).

En sık etkilenen ve mortalite-morbiditeden sorumlu organ akciğerlerdir. Bronşlardaki obstrüksiyon ve staz nedeniyle kronik enfeksiyon ve inflamasyon süreci başlamakta ve akciğerlerde bronşektazi, kistik genişleme ve fibrozis ile sonuçlanmaktadır (7).

Çoğu hasta doğum ya da doğumdan hemen sonra semptomatik hale gelmektedir. En sık büyüme gelişme geriliği ve akciğer enfeksiyonları ile başvurmaktadırlar. Diğer klasik hastalık belirtileri terle aşırı tuz kaybı, elektrolit imbalansı, pansinüzit ve erkek infertilitesidir. Çocukluk çağının tedavi edilemez ve ölümcül bir hastalığı olarak görülen KF, şimdilerde geliştirilen erken tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde erişkin döneme uzayan yaşam süresiyle umut vadetmektedir (4).

2.2. Tarihçe

İnsanlar binlerce yıldır KF nedeniyle ölürken, hastalıkla ilgili ilk net kayıtlar sadece birkaç yüzyıl öncesine uzanmaktadır. Kuzey Avrupa'nın popüler antik mitolojisinde 'öpüldüğünde tuzlu bir tat gelen çocukların büyülenmiş olduğu ve yakın zamanda öleceği' kayıtları mevcuttur (8). Kistik fibroziste oluşan pankreas lezyonunun en eski tıbbi tanımlarından birini Hollanda'da anatomi profesörü olan Pieter Pauw 1595 yılında toplumun 'büyülenmiş' kabul ettiği 11 yaşındaki bir kıza yaptığı otopsi raporunda tanımlamıştır. Raporunda şişmiş, sertleşmiş, beyaz bir pankreas dokusunun olduğunu ve ölümün bu nedenle oluştuğundan bahsetmiştir (9).

Fankoni ve ark. 1936 yılında ilk kez hastalığa 'bronşektazili kistik fibromatoz' adını vermişler ve çölyak hastalığından ayrı olduğu sonucuna varmışlardır (10). Andersen ilk kez 'kistik fibrozis' terimini kullanmıştır (5). Andersen ve Hodges,

1946'da bu hastalıktan muzdarip hastaların bulunduğu 47 aileyi incelemeye almış ve hastalığın otozomal resesif kalıtımla uyumlu olabileceği sonucuna varmıştır (11). 1948 yılında New York'da etkili bir sıcak hava dalgası sonrası Columbia Hastanesi'ne çocukların dehidratasyon nedeniyle başvurularının artmasıyla di Sant'Agnese ve ark. bununla ilgili araştırmaya gitmiş ve bunun klorun ter yoluyla anormal şekilde atılmasından kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışma, 1952'de bugün hala KF için tanısal bir test olarak kullanılan, terdeki elektrolitleri ölçen ve ter testi olarak bilinen testin geliştirilmesinin yolunu açmıştır (8, 12). 1989 yılında Tsui ve ark. 7. kromozomda yer alan KF'de mutasyona uğrayan geni ve kodladığı proteini keşfetmişler ve KFTR olarak isimlendirmişlerdir (8, 9). 1991'de KFTR proteininin bir klorür kanalı oluşturduğu ve açılması için ATP hidrolizine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (8). Günümüzde de bu hastalık ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

2.3. Epidemiyoloji

Son dönemde KF tedavisinde kaydedilen önemli gelişmeler ve çoğu ülkede KF insidansının azalması, artık sadece pediatrik bir hastalık olmayan bu ciddi hastalığın epidemiyolojisini ve prognozunu önemli ölçüde değiştirmiştir. İlk kez 1938'de Andersen tarafından KF tanımlandığında hastalar yaşamlarının ilk yılında ölmekte idi. Günümüzde ise gelişmiş ülkelerde yetişkin hasta sayısı çocuk hasta sayısını geçmekte ve tahmini ortalama yaşam süresi yaklaşık 50 yaşa ulaşmaktadır (13).

Kistik fibrozis beyaz ırkta daha sık görülen bir hastalık olmakla birlikte insidansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Prevalans, dünya çapında İrlanda'da 1/1400'den Amerika Birleşik Devletleri'nde 1/3500'e kadar büyük ölçüde değişirken, Asya ve Afrika gibi coğrafi bölgelerde oranlar çok daha düşüktür (14).

Ülkemizde ilk defa 1973 yılında yapılan küçük çaplı bir çalışmada KF insidansı 1/3000 olarak bulunmuştur (15). 1 Ocak 2015'de yenidoğan tarama programında KF'in de yer alması daha iyi kayıt tutulmasını ve böylece insidans ve prevalans çalışmalarında daha net veriler elde edilmesini sağlamıştır. Bunun sonucunda 2015-2016 yılları arasında Hangül ve ark. İç Anadolu Bölgesinde KF insidansını 1/3400 olarak bulmuşlardır (2).

içi pH'sını düzenlediği, endositoz-ekzositoz süreçlerini kontrol ettiği ve proinflamatuvar sitokin salımına neden olduğu gösterilmiştir. Böylece inflamasyonla ilişkili yollarda etkili olduğu anlaşılmaktadır (17, 18).

Günümüze kadar yapılan araştırmalarda KFTR geninde 2000'den fazla mutasyon saptanmıştır. En yaygın saptanan mutasyon, 508. kodonda bir fenilalanin rezidüsünün delesyonu ve ardından KFTR proteininin kusurlu hücre içi işlenmesine neden olan F508del (Δ F508) mutasyonudur (19). Dünya çapında KF'li bireylerin yüzde 90'ında en az bir KFTR geninde bu mutasyon vardır ve yaklaşık yüzde 50'si F508del homozigottur (20). Atağ ve ark.'larının Türkiye'de yaptığı çalışmada en sık görülen mutasyonların dünya çapında saptanan mutasyon profili ile yakın olduğu saptanmıştır (21).

Tablo 1. Türkiye'de Kistik Fibrozis Mutasyon Sıklıkları (21)

GENETİK MUTASYON	GÖRÜLME SIKLIĞI (%)
Delta F508	28.4
1677delTA	6.4
2789+5G- > A	5.8
N1303K	5.0
2183AA- > G	4.0

Kistik fibrozis resesif kalıtım paternine uyduğu için hastalık fenotipinin ortaya çıkması için her bir kromozomda patolojik bir KFTR mutasyonu olmalıdır. Kistik fibrozis transmembran regülatör mutasyonları, KFTR proteininin üretimi, transferi, işlevi veya stabilitesi üzerindeki etkileri temelinde altı sınıfa ayrılmaktadır (20).

Sınıf 1 mutasyonlar: Kusurlu protein sentezine neden olmaktadır. Bu sınıfta erken sonlandırma sinyalleri içeren mutasyonlar ve unstabil mRNA'ya veya protein üretimine neden olan mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mutasyonların çok az KFTR kanalı üretmesi veya hiç üretmemesi beklenmektedir.

Sınıf 2 mutasyonlar: F508del mutasyonunda gösterildiği gibi kusurlu protein işleme ile ilişkilidir. Bu nedenle proteinin doğru hücresel konuma taşınması engellenmektedir.

Sınıf 3 mutasyonlar: Kusurlu düzenleme ile ilişkili mutasyon tipidir. Mutasyona uğramış KFTR, apikal membrana ulaşmakta ancak ATP tarafından uyarılma yeteneğini kaybetmektedir (22). Bu sınıf içinde en yaygın görülen mutasyon G551D mutasyonudur (23).

Sınıf 4 mutasyonlar: Bu sınıf mutasyonlarda KFTR proteini membranda doğru lokalizasyonda olmasına rağmen kanalın açıklık süresinde ve klor ionunun akışında azalma mevcuttur. Bu sınıf içinde en yaygın görülen mutasyon ise R117H'dir (22).

Sınıf 5 mutasyonlar: Kistik fibrozis transmembran regülatör kanal aktivitesinde azalmaya neden olan mutasyonlardır (24).

Sınıf 6 mutasyonlar: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteininin stabilizasyonundaki problem nedeniyle daha kısa sürede yıkıma gitmesi söz konusudur (20).

Normal	I	II	III	IV	V
<p>Düğüün çalışan CFTR</p> <p>Golgi</p> <p>Oluşmaya başlayan CFTR</p> <p>Endoplazmik retikulum</p> <p>Eksiksiz CFTR RNA</p> <p>Nükleus CFTR DNA</p>	<p>CFTR bulunmuyor</p> <p>Golgi</p> <p>CFTR oluşumu yok</p> <p>Endoplazmik retikulum</p> <p>Erken Durdurulmuş RNA</p> <p>Nükleus CFTR DNA</p>	<p>CFTR bulunmuyor</p> <p>Golgi</p> <p>Yanlış katlanmış CFTR'nin yıkımı</p> <p>Endoplazmik retikulum</p> <p>Eksiksiz CFTR RNA</p> <p>Nükleus CFTR DNA</p>	<p>Arızalı kanal düzenlenmesi</p> <p>Golgi</p> <p>Oluşmaya başlayan CFTR</p> <p>Endoplazmik retikulum</p> <p>Eksiksiz CFTR RNA</p> <p>Nükleus CFTR DNA</p>	<p>Arızalı CFTR kanalı</p> <p>Golgi</p> <p>Oluşmaya başlayan CFTR</p> <p>Endoplazmik retikulum</p> <p>Eksiksiz CFTR RNA</p> <p>Nükleus CFTR DNA</p>	<p>Düşük fonksiyonlu CFTR</p> <p>Golgi</p> <p>Az sayıda CFTR</p> <p>Endoplazmik retikulum</p> <p>Hatasız RNA Hatalı RNA</p> <p>Nükleus CFTR DNA</p>
CFTR Kusuru:	CFTR fonksiyonu yok	CFTR proteininin işleme hatası	Arızalı kanal düzenlemesi	Azalmış kanal iletkenliği	Azalmış CFTR sentezi
Spesifik Mutasyon Örnekleri:	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T

şekil 2. KFTR mutasyon sınıflaması (20)

Kistik fibrozis gibi monogenik hastalıklarda fenotipik varyasyon, hastalığa neden olan gendeki farklı mutasyonlar, genetik değiştiriciler, randomize olaylar ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimlere bağlanır. Ekzokrin pankreas yetmezliği gibi bazı KF bulguları KFTR genotipi ile ilişkili iken, akciğer fonksiyonları açısından bunun gibi bir ilişki saptanmamıştır (25). Genel olarak sınıf 1-3 mutasyonlar, sınıf 4-5'e göre KFTR fonksiyonunun neredeyse tamamının kaybı söz konusu olduğundan daha ciddi mutasyonlar olarak kabul görmektedirler (21).

2.5. Patogenez

Kistik fibrozis, KFTR'yi kodlayan gendeki mutasyon sonucu epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan ve cAMP tarafından düzenlenen KFTR klorür iyon kanalının çalışmaması ya da az çalışması sonucu oluşan bir hastalıktır (26). Bu kanal akciğer, pankreas, hepatobiliyer sistem, ter bezleri, salgı epitel hücreleri ve epididimde yer almaktadır. Kanaldaki defekt nedenli klor hücre dışına çıkamaz ve beraberinde suyu da sürükleyemediği için lümendeki sıvı dehidrate kalır, vizkozitesi artar, duktuslar tıkanır ve sonucunda fibrozis gelişir. Bulunan organa göre değişik klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır (27).

2.5.1 Akciğer Hastalığının Patogenezi

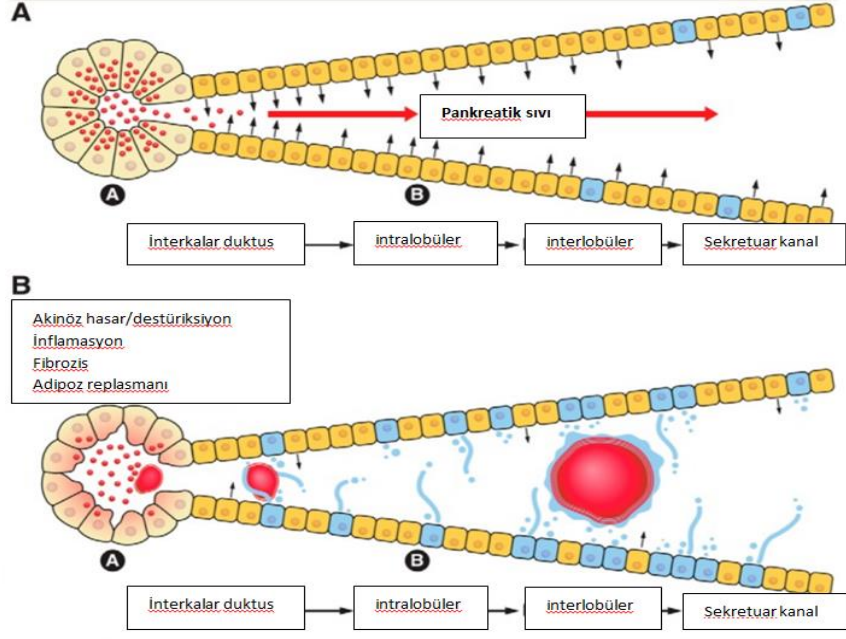
Kistik fibrozisin en sık yaşam kalitesinde ve süresinde azalmaya neden olan klinik bulgusu tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve sonucunda azalan akciğer kapasitesidir. Kistik fibroziste akciğer hastalığını açıklamaya çalışan iki hipotez vardır. Bunlardan en çok kabul göreni 'düşük hacim hipotezi'dir. Bu hipoteze göre KFTR kanal disfonksiyonu nedenli Cl Emiliminde bozulma ve Na ařırđ Emilimi nedenli perisilyer sıvı hacminin dehidratasyona bağlı azalması söz konusudur. Bu da silyer fonksiyonların bozulması, akciğerlerin viral ve bakteriyel enfeksiyonlara daha açık hale gelmesine neden olmaktadır (28). Diğer hipotez olan 'tuz fazlalığı hipotezi'nde ise solunum yollarında konsantrasyonu artan Na ve Cl iyonu nedenli koruyucu antibakteriyel proteinlerin (laktoferrin, beta defensin, lizozim vb.) fonksiyonları bozulmakta ve kronik akciğer enfeksiyonlarına eğilim artmaktadır (29). Bazı alışmalar KF hastalarının hava yolu epitel yüzey hücrelerinin yapısal olarak aktif NF- kappa B'ye sahip olduğunu ve interlökin 8 (IL 8) gibi proinflatuar sitokinlerin ekspresyonuna

neden olduğu sonucuna varmıştır (30). Kistik fibrozis hastalarında enfeksiyon tablosu söz konusu olmadığı dönemlerde dahi bakılan bronkoalveolar lavaj sıvısında lipoksin ve IL 10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerde azalma ve IL8, IL6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artma saptanmıştır. Böylece enfeksiyondan bağımsız bir kronik inflamasyon sürecinin işlediği görölmektedir (31).

Kistik fibrozisli hastaların hava yollarına kronik enfeksiyon ve/veya kronik inflamasyon sonucu nötrofil göçü olmaktadır. Ancak disfonksiyone olan bu nötrofiller patojenleri temizleyememekte ve hızlı bir şekilde nekroze uğramaktadır. Nekroze uğraması ile birlikte hem ortaya çıkan DNA ve aktinler mukusu daha da koyulaştırmakta ve bronş obstrüksiyonunu artırmakta, hem de fazla miktarda ortaya çıkan serin proteazlar akciğerin kendi dokusuna zarar vermeye başlayıp, bronşektaziye neden olmaktadır (32).

2.5.2 Pankreas tutulumunun patogenezi

Kistik fibroziste en sık etkilenen organlardan biri de pankreasdır. Kistik fibrozis transmembran regölatör proteini pankreas duktal epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Lümen sıvı ve anyonların transportunda görevlidir. Lümeninde normalde alkali bir sıvı ve sindirim enzimleri bulunmaktadır (33). Lümen içi salgılarda bulunan HCO₃ iyonu hücre içi ve dışı toksik süreçlere karşı membranda koruma sağlayan biyolojik bir tampondur (34). Alkali pH sindirim enzimleri gibi büyük moleküllerin çözünmesini sağlamaktadır. Kistik fibrozis transmembran regölatör proteinindeki defekt nedenli kanaldan Cl ve HCO₃ iyonlarının transportu bozulmaktadır. Bu nedenle lümendeki sıvının hem hacmi hem alkalizasyonu bozulmaktadır. Asidik sıvı içinde çöken büyük moleküller ve azalan sıvı hacmi kanallarda intraluminal tıkanıklığa neden olmakta ve sonrasında asinuslarda hasar, inflamasyon, fibrozis ve yerini yağlı doku almaktadır (35).



Şekil 3. Sağlıklı pankreas ve kistik fibrozisli pankreas yapısı

Pankreas tutulumu ile KFTR genotipi yakından ilişkilidir. Sınıf 1, 2 ve 3 mutasyonları için homozigot ya da birleşik heterozigot olan hastalarda pankreatik yetmezlik yüksek oranda görülmektedir ve semptomların yaşamın ilk yıllarında başlama ihtimali daha yüksektir (36, 37).

Diabet, KF'in sık görülen komplikasyonlarından biridir ve yaşamın ikinci dekadında daha sık görülmektedir. Ancak prediyabetik durumlar daha öncesinde mevcut olup, taramalar ile erken tanı konabilmektedir (38). Kistik fibrozis ilişkili diabet (KFİD) çocukların %2'sinde adölesanların %19 ve yetişkinlerin yaklaşık %50'sinde görülmektedir. Birkaç çalışmada KFİD olan hastaların diyabetik olmayan KF'li hastalara göre beslenme durumları, akciğer fonksiyonları ve yaşam sürelerinin daha kötü seyrettiği gösterilmiştir. Bunda hipergliseminin proinflamatuvar etkileri ile birlikte insülin eksikliği nedenli katabolik sürecin hızlanması sorumlu tutulmaktadır (39).

2.5.3. Karaciğer hastalığı patogenezi

Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık üçte birinde klinik olarak anlamlı karaciğer hastalığı ortaya çıkmaktadır (40). Kistik fibrozis ile ilişkili karaciğer hastalığı genetik kolanjiopatiler içinde sınıflandırılmaktadır. Kistik fibrozis transmembran regülatör hepatobiliyer sistemde hepatositlerde değil, yalnızca safra kesesi epitel hücrelerinin

apikal zarında ve kolanjiositlerde yer almaktadır. Safranın sıvı elektrolit içeriğini ve alkalizasyonunu düzenlemekle görevlidir. Kistik fibrozisli hastalarda KFTR ile ilişkili anormallikler müsin sekresyonunda safra vizkozitesinin artmasına katkıda bulunmaktadır (41). Kistik fibrozis transmembran regülatör fonksiyon kaybı biliyer kanalların tıkanmasına, akut ve kronik periduktal inflamasyona, safra duktus proliferasyonu ve portal yollarda fibroze yol açmaktadır (40). Pediatrik hastaların küçük bir kısmında karaciğer hastalığında hızlı ilerleme ve ana klinik sorunu oluşturduğu görülmekte ve bu durumla ilgili hala net bir neden bulunamaması KF’de karaciğer hastalığının multifaktöryel bir patogeneze dayandığını düşündürmektedir (41).

2.5.4. Renal hastalık patogenezi

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteininin böbrekte özellikle proksimal ve distal tübülüslerin apikal yüzeyinde ve toplama kanallarında eksprese edildiği çalışmalarla gösterilmiştir (42). Proksimal tübül hücrelerinde reseptör aracılı endositoz ile düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynamaktadır. Bu düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin kaybı da tübülointerstisyel hasarı progresif olarak tetikleyebileceğinden uzun vadeli böbrek fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Ancak KF’li hastaların yaşamları boyu böbrek fonksiyonlarında büyük değişiklikler gözlemlenmemiştir. Buna neden olarak KFTR disfonksiyonunda araya başka taşıyıcı ve proteinlerin devreye girmesinin etkili olduğu düşünülmektedir (43).

2.6. Klinik Bulgular

Kistik fibrozisin multisistem tutulumu nedenli klinik spektrumunu geniştir. En sık etkilenen sistem solunum sistemi, ikinci sıklıkta ise GİS’dir.

Prenatal dönemde KF düşündürebilecek ultrasonografi bulguları vardır. Bunlardan en sık bilinenleri hiperekojen bağırsak görünümü, barsak dilatasyonu ve safra kesesi yokluğudur. Bu durumda anne ve babaya KF taşıyıcılığı açısından tarama önerilmektedir (44). Ultrasonografideki spesifik bu bulgulara ek olarak yapılan büyük bir çalışmada KF, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada KF’in doğum ağırlığı üzerine etkisinin yaklaşık “-200 gram” olduğu bulunmuştur. Ancak fetal büyüme üzerindeki bu etkinin patogenezi hala netlik kazanamamıştır (45).

Kistik fibrozis tarama programlarında yer almadan önce bebek ve çocukluk döneminde KF şüphesi uyandıran ve tanı konmasını sağlayan klinik bulgular; mekonyum ileusu, solunum semptomları ve gelişme geriliği idi (46).

Ergenlik ve erişkinlik döneminde KF tanısı alan hastaların GİS semptomları, diabetes mellitus (DM) ve infertilite kliniği ile başvurma olasılığı daha fazladır. Ayrıca bu hastaların az görülen genetik mutasyonlara, şüpheli ter testi sonuçlarına ve normal pankreas fonksiyonuna sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (47).

Kistik fibrozisin yaşa göre klinik bulguları aşağıdaki tabloda bir liste halinde verilmiştir.

Tablo 2. KF'in yaşa göre klinik bulguları

YENİDOĞAN DÖNEMİ	SÜT ÇOCUKLUĞU VE ÇOCUKLUK DÖNEMİ	ADÖLESAN VE ERİŞKİNLİK DÖNEMİ
<ul style="list-style-type: none"> • MEKONYUM İLEUSU • NEONATAL KOLESTAZ • UZAMIŞ SARILIK • YD HEMORAJİK HASTALIĞI • KİLO ALAMAMA • AKCİĞERDE HAVALANMA FAZLALIĞI, ATELEKTAZİ 	<ul style="list-style-type: none"> • TEKRARLAYAN AKCİĞER ENFEKSİYONU • BRONŞEKTAZİ • KRONİK YAĞLI GAIİTA • KRONİK İŞHAL • İNVAGİNASYON • KİLO ALAMAMA • REKTAL PROLAPSUS • PANSİNÜZİT • NAZAL POLİP • KOLESTAZ • SAFRA TAŞI • DİSTAL İNTESTİNAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU • PANKREATİT • SİROZ, PORTAL HT, ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI • HİPONATREMİK HİPOKLOREMİK METABOLİK ALKOLOZ 	<ul style="list-style-type: none"> • PANSİNÜZİT • NAZAL POLİP • PUBERTE TARDA • DİABETES MELLİTUS • İNFERTİLİTE • DİOS • TEKRARLAYAN AKCİĞER ENFEKSİYONU • BRONŞEKTAZİ • SİROZ, PORTAL HT, ÖZOFAGUS VARİS KANAMASI • ALLERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZİS

2.6.1. Solunum Sistemi Bulguları

Kistik fibrozisin en sık tuttuğu ve prognozu belirleyen organ akciğerlerdir. Ancak KF hastalarında intrauterin dönemde akciğerlerin etkilenmediği doğumla birlikte kronik inflamasyon ve enfeksiyon sürecinin başladığı kabul edilmektedir (48).

Hava yollarının patojen mikroorganizmalarla enfeksiyonu yaşamın erken safhalarında başlamaktadır. Özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* erken dönemde boğaz ve balgam kültüründe izole edilebilir. Zamanla *Pseudomonas aeruginosa* tipleri bunların yerini almaktadır. Önce geçici bir kolonizasyon oluştururlar, ancak zamanında eradike edilmezse hipoksik ortamda aljinat üretimini artırarak biyofilm oluşturmakta ve bu biyofilm sayesinde antimikrobiyal endojen ve ekzojen ajanlardan kendilerini korumaktadırlar. Bu da kronik enfeksiyonların önünü açmaktadır (49).

Tekrarlayan enfeksiyonlar nedenli ortama göç eden nötrofillerden salınan fazla miktardaki elastazın akciğer dokusuna hasar vermesi, kıkırdak yapının bozulması, kas dokusunun kaybıyla birlikte bronş duvarlarında genişleme ve bronşektazi tablosu gelişmektedir (32).

Kistik fibrozisin solunum sistemi bulguları inatçı prodüktif öksürük, dispne, tıkaçıcı hava yolu hastalığı bulguları ve bununla uyumlu solunum fonksiyon testleri (SFT), akciğer grafilerinde havalanma fazlalığı, infiltrasyon bulguları ve atelektazilerdir. Fizik muayenede göğüs ön arka çapının arttığı dinlemekle rallerin olduğu, hışıltı ve ilerleyen dönemde çomak parmak ve siyanoz oluşumu görülebilmektedir (49).

Kistik fibroziste akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri saptamada SFT altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak bilgisayarlı tomografinin (BT) yapısal değişiklikleri fonksiyonel değişikliklerden önce saptamada daha değerli olduğu görülmektedir (50). Bhalla ve ark. BT bulgularına 0-25 arası puan vererek skorlama yapmış ve akciğer parankim bulguları için bir standardizasyon oluşturmuştur. Skorlamada kullanılan BT bulguları; akciğer parankiminde bronşektazi, mukus tıkaçı, peribronşial kalınlaşma, apse, bül konsolidasyon alanları ve kollaps şeklindedir (51).

Kistik fibroze spesifik klinik bulgulardan biri de allerjik bronkopulmoner aspergillozdur (ABPA). Hastalık *Aspergillus fumigatus* adlı mantarın invaze olmadan hava yollarında kolonize olması ile ortaya çıkan bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kistik fibrozisli hastaların %1-15'inde görülmektedir. Kanda Ig E yüksekliği ile birlikte hastanın hışıltı, düzelmeyen solunum bulguları ve balgam miktarında artış durumlarında akla ABPA gelmelidir (52).

Kistik fibrozis üst solunum yollarını da etkilemektedir. En sık görülen bulgu nazal polipler ve kronik rinosinüzittir. Hastalar kronik öksürük, burun tıkanıklığı, uyku problemleri, ağızdan soluma gibi şikayetlerle başvurmaktadır. Kistik fibrozis transmembran regülatör kanalı disfonksiyonu nedenli mukus bileşiminde değişiklik sonucu mukosilyer klirensin azalması, sinüs ostiumlarının tıkanması, lokal inflamasyon ve mukozal ödem tablosu oluşmaktadır. Yine alt solunum yollarında olduğu gibi üst solunum yollarında da patojen mikroorganizma üremeleri olmaktadır. Nazosinüzal tutulumun pulmoner bulguları kötüleştirdiği çalışmalarla kanıtlandığı için son dönemde bu konu üzerinde daha çok çalışılmaktadır (53).

2.6.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Kistik fibrozisin GİS bulguları üç kategoriye ayrılarak incelenebilir; intestinal, pankreatik ve hepatobiliyer .

2.6.2.1. İntestinal bulgular

2.6.2.1.1. Gastroözofageal reflü hastalığı

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) çocuk ve bebeklerde genel popülasyona göre KF hastalarında daha sık görülmektedir. Ayrıca malnütrisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığı ile akciğer hastalığı arasında ilişki bulunduğu düşünülmekle birlikte reflü tedavisinin pulmoner fonksiyonlara olumlu etkisi ile ilgili yeterli bir kanıt yoktur (54). Gastroözofageal reflü hastalığı patogeneğinde en sık neden KF olmayan hastalarda da olduğu gibi alt özofageal sfinkterin “sık sık ve uzun süre” gevşemesidir. Buna ek olarak gastrik hiperasidite, gastrik boşalmanın yavaşlaması, öksürük nedenli artmış karın içi basınç gibi nedenler de yol açmaktadır (55, 56).

2.6.2.1.2. Mekonyum ileusu

Mekonyum ileusu yenidoğan döneminde terminal ileumun distalinin mekonyumla tıkanması sonucu kusma, abdominal distansiyon ve ilk 48 saatte gaita çıkaramama semptomları ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Mekonyum ileusu geçiren bebeklerin %80-90’ında KF saptanmaktadır (57). Bu nedenle mekonyum ileusu saptanan bebeklerin mutlaka KF açısından taranması gerekmektedir. Mekonyum ileusunda geçici kolestaz tablosu da sık görülmekle birlikte, klinik olarak anlamlı bir hepatobiliyer hastalık oluşturmamaktadır (6).

2.6.2.1.3. Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

Distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) ilk defa 1962 yılında adölesan ve genç erişkinlerdeki ‘mekonyum ileusu eşdeğeri’ olarak anılmakla birlikte, sertleşmiş ve yapışkan gaitanın neden olduğu ileoçekal bölgenin tam ya da tama yakın obstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Görülme sıklığı %10-20 arasındadır (49). Risk faktörleri arasında en önemlisi pankreatik yetmezlik olmakla birlikte, dehidratasyon, şiddetli genotip, yağ malabsorbsiyonu, bağırsak dismotilitesi ve önceki DİOS atakları yer almaktadır (58). Hastalar kademeli olarak artan karın ağrısı ve şişliği, karın sağ alt

kadranında ele gelen kitle ve tam tıkanıklık durumunda kusma ile karşımıza gelmektedir.

2.6.2.1.4. Kabızlık

Kabızlık KF’de sık görülen klinik bulgulardan biridir. Bir çalışmada prevalansın %26 olduğu saptanmıştır. Karın ağrısı ve distansiyonu ile birlikte medikal tedaviye iyi yanıt veren azalmış dışkılama sıklığı ile karakterize bir durumdur (59). Eskiden DİOS ve mekonyum ileusu ile eşdeğer olarak anılırken ESPHGAN KF çalışma grubunun yaptığı çalışmaya göre artık net bir tanımlama getirilmiştir. Distal intestinal obstrüksiyon sendromu kısa bir süre içinde (günler) gelişen karın ağrısı ve distansiyonu ile birlikte ileoçekal bölgede ele gelen kitle olarak tanımlanırken, kabızlık son birkaç hafta ya da aylar içinde bağırsak hareketliliğinin azalması dışkı kıvamında artış olmasıyla birlikte ortaya çıkan karın şişliği ve ağrısı olarak tanımlanır. Kabızlıkta semptomların laksatiflerle rahatlaması da ayırıcı tanıda önemlidir (60).

2.6.2.1.5. Fibrozan kolonopati

Fibrozan kolonopati ilk olarak 1990’lı yıllarda kronik karın ağrısı ile gelen KF’li hastalarda kolonik striktür ve fibrozis saptanması ile tanımlanmıştır. Yapılan çalışmada hastaların ortak özelliği yüksek doz (>10000 IU lipaz/kg/gün) pankreatik replasman tedavisi (PERT) almış olmalarıydı. Pankreatik enzim replasman tedavisi dozlarının uygun hale getirilmesi ile bu hastalık tablosunun görülme sıklığının azaldığı görülmüştür (61). Yine de striktürlerin kesin nedeni belirsizliğini korumaktadır.

2.6.2.1.6. Apendisit

Apendisit KF hastalarında (%1-2), normal popülasyona (%7) oranla daha az görülmektedir. Bunda koyulmuş mukoid sekresyonların koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir (62). Kistik fibrozis hastalarında koyulaşmış mukoid sekresyonun apendikte birikmesine bağlı distansiyon ve USG’de hassasiyet olmaksızın çapı artmış apendiks görmek mümkündür. Distal intestinal obstrüksiyon sendromu ve invaginasyonla karışabildiğinden ve KF hastalarının sık antibiyotik kullanımı nedeniyle tanı gecikmesi yaşanabildiğinden apse, perforasyona kadar gidebilen klinik tablolara neden olabilmektedir (63).

2.6.2.1.7. Rektal prolapsus

Rektal prolapsus rektum duvarının tam kat anal orifisten dışarı çıkması olarak tanımlanmaktadır. Kistik fibrozisli hastalarda eskiden %20 oranında görülmekteydi. Ancak PERT ile bu oran günümüzde %3.5'e kadar düşmüştür. Kadın erkek eşit oranda ve beş yaş altında daha sık görülmektedir (64). Kistik fibrozis hastalarında sık ve büyük hacimli gaita, öksürmekle artan karın içi basınç, malnütrisyon ve kas tonusunda azalma gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (49).

2.6.2.1.8. İnvaginasyon

İnvaginasyon terminal ileumda yapışkan gaita ve büyümüş lenf nodları nedenli barsak anslarının iç içe geçmesi ile oluşan bir hastalıktır. Kistik fibrozis hastalarında %1 oranında görülmektedir. İdiopatik invaginasyon hastalarından farklı olarak KF hastalarında görülme yaşı dört ile on yaş aralığıdır. Kolik karın ağrısı, kusma ve rektal kanama gibi klinik bulgularla karşımıza gelebilmektedir (65).

2.6.2.1.9. İnce bağırsakta aşırı bakteri çoğalması

Normal sağlıklı insanlarda GİS traktındaki kommensal bakteriler hem besinlerin sindirimine yardım etmekte, hem de patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu bariyer görevi görmektedir. Kistik fibrozis hastalarında yavaşlayan bağırsak hareketleri, kronik antibiyotik kullanımına bağlı değişen flora, KFTR kanal defektine bağlı bağırsaklardaki disbiyozis nedenli denge bozulmakta ve bu mikroorganizmalar patojen hale gelip sayıca artarak bu klinik tabloyu ortaya çıkarmaktadır. Sayıca artmış ve patojen hale gelen mikroorganizmalar sindirilemeyen besinleri toksik metabolitlere çevirerek bağırsak epiteline zarar verir ve malabsorbsiyona neden olur (66). Hastalar karın ağrısı, şişkinlik, ishal ve kilo alamama şikayetleri ile gelebilmektedir.

Kistik fibrozis hastalarında görülen diğer intestinal bulgular; *Clostridyum difficile* koliti, çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, giardiyazis ve GİS kanserleridir.

2.6.2.2. Pankeas bulguları

2.6.2.2.1. Pankreatik yetmezlik

Pankreatik yetmezlik KF hastalarının %85'inde görülen bir tablodur ve çoğunda doğumdan itibaren vardır. Özellikle sınıf 1, 2 ve 3 mutasyona sahip olanlarda sık görülmektedir. Burada güçlü bir genotip-fenotip ilişkisi mevcuttur. Pankreatik kanal içindeki sıvı hacmi, vizkozite ve akışındaki değişiklikler sonucu, proenzimler kanal içinde hapsolmakta ve erken aktive olmaları üzerine pankreasa zarar vermektedirler. Bu hasar genelde anne karnında 17. gebelik haftasında oluşmaya başlamaktadır. Pankreasın harabiyeti çoğu hastada pankreatik yetmezliğe neden olmaktadır (3). Pankreatik yetmezliğin klinik olarak en önemli belirtilerinden biri iştahın normal olmasına rağmen kilo alamama ve büyüme geriliğidir. Diğer klinik bulgular; steatore, yağda çözünen vitaminlerden K vitamini eksikliğine bağlı koagülopati, D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, çinko ve esansiyel yağ asidi eksikliklerine bağlı akrodermatitis enteropatika, sık ve büyük hacimli gaita yapma ve bunun bir komplikasyonu olarak rektal prolapsus şeklindedir (67). Kistik fibrozis tanısı olan bir hastada pankreatik yetmezlik tanısı klinik bulgulara, PERT'ne verilen yanıt ve laboratuvar testlerine (fekal elastaz) dayanılarak konulabilmektedir. Fekal elastazın şiddetli pankreatik yetmezlik için %72 duyarlılık ve %90 özgüllüğü vardır.

2.6.2.2.2. Pankreatit

Pankreatit, pankreas dokusundaki inflamasyon anlamına gelmektedir. Kistik fibrozis hastalarının yaklaşık %15-20'sinde görülür. Sınıf 1, 2 ve 3 mutasyona sahip pankreatik yetmezlik gelişme ihtimali çok yüksek olan hasta grubunda pankreatitin daha nadir görüldüğü ortaya çıkmıştır. Burada pankreatik yetmezliği olan hastaların pankreas dokusunda inflamasyon geliştirmek için yetersiz kalan pankreatik glandüler dokuya sahip olması neden gösterilmiştir. Daha 'hafif' olarak tanımladığımız sınıf 4, 5 ve 6 mutasyonlarda pankreatit gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (68). Kistik fibrozis hastalarında pankreatit tablosu genelde adölesan veya erken erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak şiddetli karın ağrısı görülmektedir. Çocuklarda sırta yayılan spesifik bir ağrı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Pankreatit tanısı için karın ağrısı, amilaz-lipaz düzeyinin en az üç katına yükselmesi ve pankreatitle uyumlu görüntüleme bulgusu yeterli olmaktadır (69).

2.6.2.3. Hepatobiliyer sistem bulguları

Kistik fibrozis hastalarında karaciğer hastalığı nispeten sık ve erken gelişen bir klinik tablodur. Ancak gerçek prevalansı bazı nedenlerden dolayı hala net değildir. Bunlardan birincisi KF ilişkili karaciğer hastalığı (KFKH) için evrensel kabul edilen bir tanım mevcut değildir, ikincisi siroz ve portal hipertansiyon (PHT) olanlar dahil olmak üzere çoğu hastanın kliniği asemptomatik seyretmektedir ve üçüncüsü KFKH için oldukça hassas ve spesifik noninvaziv bir test hala yoktur (70). Kistik fibrozisli hastaların yaklaşık %90'ını etkileyen akciğer ve pankreas hastalıklarının aksine hastaların üçte birinden fazlasında karaciğer hastalığı gelişmez. Buna rağmen akciğer nedenli olmayan ölümlerde karaciğer hastalığı ve karaciğer yetmezliği önemli bir yer tutmaktadır ve KF mortalitesinin %2.5'ini oluşturmaktadır (41). Kistik fibrozis transmembran regülatör kanalı sadece safra kesesi ve intra-ekstrahepatik safra kanallarını döşeyen epitelin apikal yüzeyinde bulunmaktadır. Olmaması ya da disfonksiyonunda alkalizasyonu bozulan ve vizkozitesi artan safra biliyer obstrüksiyona neden olmakta ve biriken toksik safra asitleri nedeniyle fibrojenik ve proinflamatuvar sitokinlerin artan ekspresyonu ilerleyici portal fibrozise neden olmaktadır. Sonrasında KF'li hastalarda karaciğer tutulumunun tipik lezyonu olan fokal biliyer siroz ve multilobüler siroz gelişmektedir (71). Karaciğer tutulumunda asemptomatik hipertransaminazemiden siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyen geniş bir klinik yelpaze bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda karaciğer tutulumunun alt tipleri yer almaktadır.

Tablo 3. Kistik Fibrozisde Karaciğer Tutulum Tipleri

TABLO 3 : KİSTİK FİBROZİSDE KARACİĞER TUTULUM TIPLERİ
TRANSAMİNAZ YÜKSEKLİĞİ
NEONATAL KOLESTAZİS
HEPATOSTEATOZ
FOKAL/MULTİLOBÜLER BİLİYER SİROZ
SAFRA KESESİ-YOLLARI TAŞI
MİKRO SAFRA KESESİ
SKLEROZAN KOLANJİT
KARACİĞER YETMEZLİĞİ

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı KF hastalarında karaciğer tutulumunun spektrumunu tanımlamak için kullanılan geniş açılımlı bir terimdir. Aynı şiddette KFTR mutasyonlarına sahip hastaların sadece küçük bir kısmının neden KFKH geliştirdiği hala belirsizliğini korumaktadır. Kistik fibrozis tanı yaşı, erkek cinsiyet, mekonyum ileusu öyküsü ve pankreatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatobiliyer belirtilerle ilişkili birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (41).

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığının daha çok hafif formları yaygındır ve asemptomatik seyretmektedir. Kistik fibrozis hastalarının yaklaşık %50'sinde yaşamlarının erken döneminde geçici olabilen transaminaz yüksekliği mevcuttur. Daha sık izlenen hastalarda bu yükseklikleri daha fazla farketmek mümkündür. Bu yüzden KFKH teşhis etmek için tek başlarına kullanılmazlar ancak kalıcı yükseklikler şüphe uyandırmalıdır (72).

Hepatosteatoz KF'in başka bir yaygın hepatobiliyer komplikasyonudur (%23-75 sıklıkta). Bununla birlikte, patogenez doğrudan gen kusuruyla ilişkili değildir ve malnütrisyon, esansiyel yağ asidi eksikliği, karnitin eksikliği veya insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (73). Hepatosteatozun KF'deki sirozla ilişkisi belirsizdir. Kistik fibrozis hastalarındaki hepatosteatozun prognozu genelde iyi seyretmektedir.

Neonatal kolestaz KF hastalarının %10'undan daha azında doğumla birlikte görülen kolestaz tablosudur ve genelde mekonyum ileusu da eşlik etmektedir. Yaşamın ilk birkaç ayında beslenmeyle ilişkili olarak düzelme eğilimindedir .

Safra taşlarının KF hastalarında steatore ve malabsorbsiyona bağlı litojenik safra oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Değerlendirme ve yönetimi KF olmayan hastalarla benzerdir (74). Mikrosafra kesesi ise patogenezi tam bilinmemekle birlikte bir teoriye göre KFTR'deki yüksek ekspresyona bağlı fetal dönemdeki safra kesesi gelişim anormalliğinden kaynaklanmaktadır. Kistik fibrozis hastalarında %20-30 sıklıkta görülmektedir (75).

Kistik fibrozis hastalarında karaciğer tutulumunun tipik lezyonu olan fokal biliyer siroz yaklaşık 5-15 yaş aralığında ortaya çıkmakta ve ergenlikte klinik olarak anlamlı PHT'a ilerlemektedir. Siroz olmaksızın gelişen PHT ise her yaşta ortaya çıkabilmekte birlikte etyolojide obliteratif portal venopati suçlanmaktadır (76). Yapılan son çalışmalar SERPINA1 (Alfa1 antitripsin) Z alelinin KFKH için bir risk faktörü

olduğunu göstermiştir. Bu Z aleline sahip hastalarda PHT'un olduğu ciddi karaciğer hastalığı geçirme ihtimalinin yüksek olduğu saptanmıştır (77). Portal hipertansiyon KFKH'nın en ağır komplikasyonudur ve özofagus varisi, hipersplenizm, splenomegaliye neden olmaktadır.

Kistik fibrozis ve sirozu olan çocuk ve yetişkinler uzun bir süre hepatik fonksiyonlarını idame ettirebilirken bir kısmı ise erken dönemde dekompanse hale gelebilmektedir. Dekompanse karaciğer yetmezliği için yapılan KC transplantasyonları daha çok çocukluk döneminde yapılmaktadır (78).

Kistik fibrozis hastalarında karaciğer tutulumunun klinik belirtilerinin sinsi seyretmesi, patolojik değişiklikler oturduktan sonra ortaya çıkması ve sadece erken safhada geri dönüşlü olması nedenli erken tanı önemlidir. Şu anda KF hastalarında karaciğer hastalığını değerlendirmek için düzenli klinik değerlendirme, karaciğer enzimlerinin ölçümü, USG sonuçları ve yapıldıysa karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır (79).

2.6.3.Endokrin Sistem Tutulumu

Kistik fibrozis hastalarında osteopeni, osteoporoz, puberte tarda, büyüme geriliği ve KFİD görülebilmektedir.

Kistik fibrozis ilişkili diabet, en sık ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkili şiddetli KF mutasyonu olan hastalarda ortaya çıkmakta ve ketoasidoz yaygın olmaksızın adacık hücre harabiyetine bağlı olarak insülin yetersizliği durumu olarak kabul edilmektedir. Adacık hasarına bağlı insülin salınımında azalma yanında sistemik steroid kullanımı ve kronik inflamasyona bağlı oluşan insülin direnci de diabetin oluşumuna katkı sağlamaktadır (80). Kistik fibrozis ilişkili diabet sık akciğer enfeksiyonu, akciğer fonksiyonunda azalma ve kötü beslenme ile ilişkilidir. Çünkü insülin anabolizan bir hormondur ve eksikliğinin tamamlanması ile beslenme durumu iyileşir, hipergliseminin düzelmesi ile akciğer fonksiyonları düzelmektedir (81).

Malabsorbsiyona bağlı D vitamini eksikliği, kronik enfeksiyon durumu ve genelde aralıklı da olsa sık steroid kullanımı KF hastalarında osteoporoz görülme sıklığını artırmaktadır (82).

Pankreatik yetmezlik nedenli besinlerin yetersiz emilimi en büyük nedeni olmakla birlikte, büyüme hormonu aktivasyonunu sağlayan insülin like growth faktörün düzeyi ve fonksiyonunun azalması da KF hastalarında en sık görülen tablolardan biri olan büyüme geriliğinin bir nedenidir (83).

2.6.4.Ürogenital Sistem Tutulumu

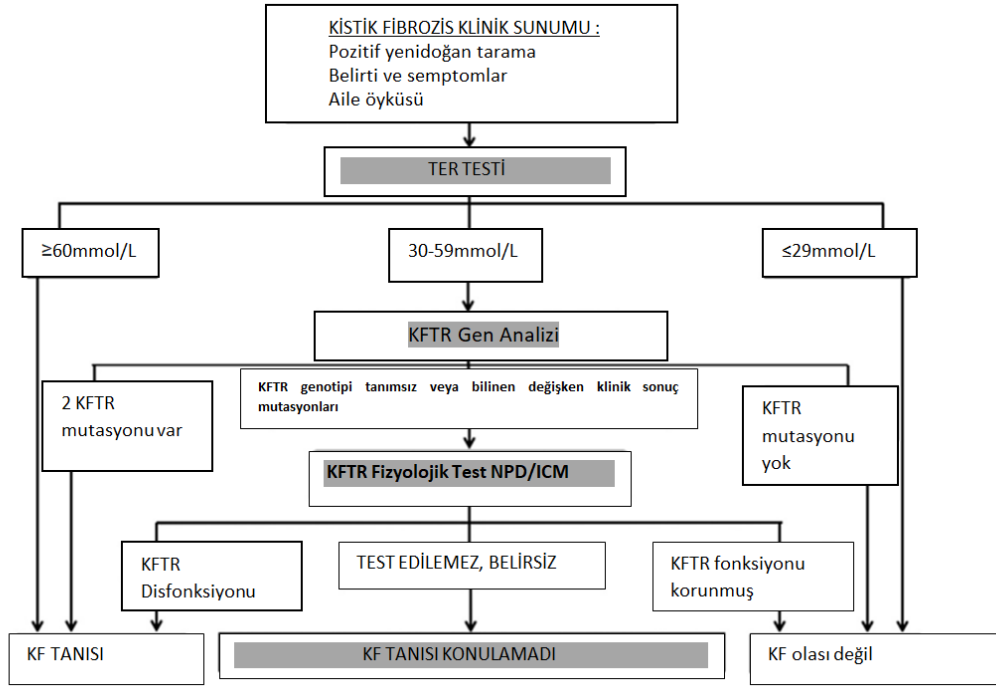
Kistik fibrozisli erkeklerin büyük bir kısmında vas deferens yokluğuna ya da atrofisine bağlı infertilite görülür. Kadınlarda ise böyle bir anatomik yapı problemi olmasa da servikste ki kalın mukus tıkaçları nedenli oluşan servisit tablosu ve malnütrisyon infertilite tablosuna sebebiyet verebilmektedir (83).

2.7. Tanıya Yönelik Testler

Kistik fibrozis, KFTR geninde mutasyonların neden olduğu multisistemik bir hastalıktır. Tipik belirti ve bulguları kalıcı tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, pankreatik yetmezlik ve terde yüksek klor içeriğidir. Kistik fibrozisin eskiden kullanılan tabir ile klasik/tipik formunda tanı, bir hastada bir veya daha fazla sistemde tipik klinik bulgular ve ter testi pozitifliği ile konmaktadır. Ancak bazı hastalar hafif klinik semptomlara ve/veya normal ya da şüpheli ter testi sonuçlarına sahip olabilmektedir. Bu hastalara her ebeveyn alelinde KFTR geninde hastalığa neden olan bir mutasyonun 2 kopyası olması halinde ya da anormal nazal potansiyel farkı ölçümü ile tanı konabilmektedir (84).

Kistik fibrozis ile ilişkili bozukluk; KF için tam olarak genetik ve fonksiyonel kriterleri sağlayamayan ve KFTR fonksiyon bozukluğuna dair yalnızca bir sisteme ait klinik bulgusu olan hastaları tanımlamaktadır. Bu hastalarda KFTR’de hastalığa neden olan sadece bir mutasyon bulunur ve ter testi ile nazal potansiyel farkı ölçümü sonuçları ara değer olarak bulunur. Şüpheli uyandıran klinik bulgular ise kronik rinosinüzit, yaygın bronşektazi, izole obstrüktif azospermi, ABPA ve kronik pankreatit olarak sıralanabilir (49).

Kistik fibrozis vakfı tanıyı iyileştirmek ve dünya çapında bir standardizasyon oluşturmak için 2017’de bir konsensus oluşturdu ve bu topluluktan çıkan tanı algoritması aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (85).



Şekil 4. Kistik fibrozis tanı algoritması (85)

2.7.1. Yenidoğan tarama programı

Ülkemizde KF 1 Ocak 2015 tarihinde yenidoğan tarama programına girmiştir. Yenidoğan tarama programı hem ülkemiz hem de dünyada uygulanan ülkelerde bir devrim niteliğindedir. Bu program ile özellikle ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık görüldüğü bir ülkede otozomal resesif kalıtılan genetik bir hastalığın tanı konma oranı ve farkındalığı artmıştır. Hastalara erken tanı konması; semptomlar ortaya çıkmadan önlemlerin alınmasını, gerekli müdahalelerin yapılmasını ve mortalite-morbiditeyi olumlu yönde etkileyecek önemli adımlar atılmasını sağlamaktadır. Özellikle beslenme açısından olumlu sonuçlar doğurduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Büyümenin desteklenmesi de yaşamın ileri evrelerinde akciğer fonksiyonlarının daha iyi yönde etkilenmesine neden olmaktadır (86).

Kistik fibrozis tarama programında topuk kanında immünreaktif tripsinojen (IRT) düzeyine bakılır. İmmünreaktif tripsinojen, tripsin için bir öncül maddedir. Kistik fibrozis olan hastaların pankreatik enzim salgısının akışı bozulduğu için IRT aktif formuna dönüştürülerek kandan uzaklaştırılmaz ve kanda düzeyi radyoimmünassay yöntemi ile ölçülür ve yüksek bulunur. İmmünreaktif tripsinojen değeri doğumda kanda yüksek düzeyde bulunur ve zamanla düşmektedir. Ülkemizde uygulanan prosedürde

birinci IRT değeri 90 µg/L ve üstünde olarak ölçüldüğünde iki hafta sonra tekrar IRT değeri kontrolü görülür ve bu değer 70 µg/L ve üstüdeyse hasta ter testi yapılmak üzere ilgili merkeze yönlendirilmektedir. Amerika'da IRT/DNA protokolü uygulanmaktadır. Yani birinci alınan IRT değeri şüpheli olan hastalarda DNA analizi yapılır. Amerika'da uygulanan ikinci protokolde bakılan DNA analizinin duyarlılığı daha yüksek olmakla birlikte daha maliyetlidir (87). Farklı ülkelerde farklı protokoller uygulanabilmektedir. Kistik fibrozis tarama programı oluşturulurken orta yarar ve düşük zarar riski hedeflenmiştir. Toplumların bütçe ve önceliklerine göre farklılıklar oluşabilmektedir.

2.7.2. Ter testi

İlk kez 1959 yılında tanımlanan ter testi hala KF tanısında altın standarttır. Kistik fibrozis transmembran regülatör kanalı işlev bozukluğunda klor transportu bozulması nedeni hastaların terinde Na ve Cl seviyesi yükselmektedir. Ter testi; pilokarpin iyontoforezi ile ter üretimi indüklenmesi ve toplanan terde Cl konsantrasyonunun kimyasal olarak ölçülmesine dayalı bir yöntemdir (88).

Ter testi için endikasyonlar şu şekildedir;

- Yenidoğan tarama testi sonucu pozitif gelen bebekler
- Kistik fibrozisi güçlü bir şekilde düşündürecek semptomu olanlar
- Genetik olarak kesin tanı konamamış KF'li kardeş öyküsü olanlar

En doğru sonuç için bebeğin en az 2 haftalık ve 2 kilogram üzerinde olması gerekir. Ayrıca standartlara uygun bir şekilde ve deneyimli bir personel tarafından yapılmalıdır. Ödemli, sistemik hastalığı olan ya da steroid kullanımı olan hastalarda testin ertelenmesi uygundur. Testin yanlış pozitif ve yanlış negatiflik verebileceği durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (49). Tablo 4'de bu durumlar listelenmiştir.

Tablo 4. Ter testinin yanlış pozitif veya negatif olduğu durumlar (89)

Yanlış pozitifliğe neden olan durumlar	Yanlış negatifliğe neden olan durumlar
Yanlış ter testi uygulaması Atopik dermatit Adrenal yetmezlik Ektodermal displazi Nefrojenik diabetes insipidus Hipotiroidi-paratiroidi Panhipopituitarizm Kleinfelter sendromu Mukopolisakkaridoz Glikojen depo tip 1 hastalığı Fukosidoz Konjenital adrenal hiperplazi Malnütrisyon Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği Otonomik disfonksiyon	Dehidratasyon Hipokloremi Hipoproteinemi Periferik ödem Yetersiz ter örneği Bazı KF mutasyonlarını taşıyan hastalar

Ter testinde Cl ölçümü için 2 yöntem kullanılmaktadır. Bunlar kantitatif (Gibson cooke) ve kondüktivite (Macroduct) yöntemleridir.

Kantitatif analiz: Bu yöntemde titrasyon ile terdeki Cl konsantrasyonu ölçülmektedir. Altı ayın altındaki bebeklerde ter testi 30 mmol/L altında normal, 30-60 mmol/L arası şüpheli ve 60 mmol/L üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir. Altı ayın üzerindeki yaşlarda ise 40 mmol/L altı normal, 40-60 mmol/L arası şüpheli ve 60 mmol/L üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir. Testin şüpheli olduğu aralıkta ve 160 mmol/L üzerinde tekrarlanması uygundur.

Kondüktivite yöntemi: Bu yöntemde ise toplanan terde Cl'a ek olarak Na, laktat ve HCO₃ düzeyleri de değerlendirmeye alınmakta ve kondüktivitesi ölçülmektedir. Bu değer 60 mmol/L altında normal, 60-90 mmol/L aralığında şüpheli ve 90 mmol/L üzerinde ise pozitif kabul edilmektedir. Kondüktivite yöntemiyle sonuç pozitif ya da şüpheli çıktığı durumda kantitatif analiz ile doğrulanması gerekmektedir (84).

2.7.3. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü (NPD)

Bu yöntem KF'in klasik semptomlarının az olduğu, ter testi negatif ya da şüpheli olan hastalarda tanıya yardımcı olarak kullanılmaktadır. Solunum yolu epitelinde Na ve Cl gibi iyonların transportu sayesinde transepitelyal potansiyel bir elektriksel fark oluşmaktadır. Bu yöntemde burun mukozasına yerleştirilen elektrotlarla önce bir bazal

değer ölçülür. Sonrasında topikal amilorid uygulaması ile mevcut transepitelyal potansiyel fark artarken (daha da negatifleşirken), izoproterenol uygulaması ile bu farkın azalması KF tanısı için anlamlı bir bulgudur (90, 91).

2.7.4. Genetik Mutasyon Analizi

Kistik fibrozis hastalığına neden olan 7. Kromozomda yer alan KFTR geninde 2000'den fazla mutasyon saptanmıştır. Ancak bunlardan sadece 300 kadarının hastalık oluşturduğu bilinmektedir. Hastalardaki gen mutasyonunu saptamak için bütün bu genlere her hastada bakılabilmesi mümkün değildir. Bu nedenle her toplum kendisinde sık saptanan genlerden bir panel oluşturmuştur. Genetik panelin mutasyon saptama oranının %95 üzerinde olması beklenmektedir. Kistik fibrozis tanısı almış hastaların %1-5 kadarında genetik mutasyon gösterilememiştir. O yüzden genetik mutasyon negatif sonuçlansa da hastalığı dışlatmamaktadır (92). Genetik mutasyon analizinin kullanım endikasyonları şunlardır:

- Ter testi şüpheli hastalarda tanıyı doğrulamak
- Ter testi normal olan hastalarda yüksek klinik şüphe varlığında
- Kistik fibrozis tanısı almış hastaların tanısının netleştirilmesi, mutasyona yönelik tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi ve aileye genetik danışmanlık verilebilmesi için

Ülkemizde genetik çalışmaların kısıtlı olması nedeni sık görülen tüm mutasyonların hala tespit edilemediği düşünülmektedir.

2.8. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tanı Ve Takibinde Kullanılan Testler ve Görüntüleme

2.8.1. Fekal Elastaz 1

Hastaların büyük çoğunluğunda, özellikle sınıf 1, 2 ve 3 mutasyonlara sahip olanlarda ekzokrin pankreas yetmezliği gelişmektedir. Pankreasın %98'lik kısmından fazlasının enzim salgılayabilme kapasitesi bozulduğunda sindirim sistemine ait bulgu ve belirtiler ortaya çıkmaktadır. Klinik pratikte en yaygın olarak kullanılan pankreas fonksiyon yetersizliğini gösteren test, fekal elastaz 1 testidir. Pankreas salgısının

enzimatik bir ürünü olan fekal elastaz 1, mide-bağırsak yolunda taşınma sırasında nispeten stabil kalan bir üründür. Pankreatik sıvı ve fekal elastaz 1 konsantrasyonları arasında doğrudan bir korelasyon mevcuttur. Fekal elastazın 200mcg/g altındaki konsantrasyonları pankreasın ekzokrin faaliyetlerinin kaybını göstermekte ve tanıyı desteklemektedir (93).

2.8.2. Kistik Fibrozis İlişkili Karaciğer Hastalığı Tanı ve Takibi

Kistik fibrozis hastalarında karaciğer hastalığının kanıtı, patolojik değişiklikler yaygın ve kalıcı olana dek genelde subklinikdir. Multilobüler siroz geliştiğinde dahi hastalar asemptomatik olabilmektedir. Hala KFKH tanısını koymak için net bir kılavuz yoktur. Ancak bu amaçla 2011’de Debray ve ark. tarafından önerilen bir şema vardır. Bu şemaya göre karaciğer hastalığının diğer nedenleri dışlandıktan sonra hastada aşağıda sayılan kriterlerden en az 2’sinin olması anlamlı kabul edilir;

- Hepatomegali ve/veya splenomegali
- 12 ay boyunca en az 3’ü ardışık olan normal sınırlar üzerinde Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) ve Gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri
- Ultrasonografide karaciğer tutulumunun, PHT veya biliyer anormalliklerin kanıtı

Teşhis şüphesi varsa karaciğer biyopsisi endikedir (72).

Fizik muayenede hem palpasyon hem de perküsyon ile hepatomegali ve splenomegali değerlendirilmektedir. Karaciğer dokusuna, açıklığına, kontürüne dikkat etmek gerekmektedir. Hepatomegalinin asimetrik olabileceği unutulmamalıdır. Siroz ve PHT durumunda hastalığın artık kronik belirtilerinden abdominal distansiyon, asit, sarılık, palmar eritem ve spider anjiomu fizik muayenede saptamak mümkündür.

Yılda en az bir kez AST, ALT ve GGT değerlerine bakılması önerilmektedir. AST, ALT ve GGT’deki anormallikler KF’de yaygındır ve düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Kistik fibrozisli bebek ve çocukların %50 kadarında 2-3 yaşlarında normale dönmüş geçici hepatik enzim yükseklikleri olabileceği gösterilmiştir (94). Uzun soluklu prospektif bir çalışmada hastaların %95’inde en az bir anormal karaciğer

enzim yüksekliği olduğu ve %40'ında AST, ALT veya GGT yüksekliğinin sebat ettiği görülmüştür (95). Yapılan başka bir çalışmada yüksekliği sebat eden GGT düzeylerinin, 2 yıl içinde KF ilişkili sirotik karaciğer hastalığı gelişimi açısından anlamlı olduğu bulunmuştur (96). Aspartat aminotransferaz/platelet oranı indexi (APRI) kötüleşen KFKH için uyarı niteliğinde bilgi sağlayan noninvaziv bir testtir. Ancak APRI şiddetli hepatik fibrozisi saptamada iyi olsa da erken aşamalar arasında ayırım yapmada sınırlılıkları mevcuttur (97). Hepatosplenomegali ya da başka bir semptomun olmadığı, APRI'nın normal olduğu sadece karaciğer transaminazlarında yükseklik bulunan durumda 6-12 ay sonra taramayı tekrar etmek gerekmekte ancak APRI skoru 0.4 ve üzerinde ise ve GGT'de sebat eden bir yükseklik mevcut ise mutlaka ileri inceleme gerekmektedir (96). Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı gelişimi açısından trombosit sayısı, albumin ve koagülasyon değerleri de takipte önemli bir yer tutmaktadır. Trombosit sayısının başlangıç değerlerine göre %30'undan fazla düşüşü PHT'dan şüphelendirebileceği gibi, düşük albumin ve koagülopati varlığı karaciğer sentez bozukluğunu işaret edebilmektedir (72).

Yukarıda bahsedilen ölçümlerde sebat eden anormalliklerde ilk yapılacak olan ayrıntılı bir batın USG'sidir. Ultrasonografi ile karaciğer parankiminde kabalaşma, artmış periportal ekojenite, karaciğer kenarında nodülarite, biliyer anormallikler ve PHT belirtilerinden olan splenomegali asit ve anastomozlar saptanabilmektedir (98).

Karaciğer biyopsisi altta yatan KFKH'nı teşhis etmede altın standart olarak tanımlanmış olsa da invaziv bir işlemin olası yan etkileri yanı sıra, KFKH'da karaciğer tutulumunun yamalı ve heterojen olması nedenli kullanımını sınırlıdır.

2.9. Tedavi

Kistik fibroziste tedaviler; solunum sistemine yönelik tedaviler, pankreatik yetmezliğe yönelik tedaviler, KFKH için önerilen tedaviler ve hastalık seyri boyunca gelişen yeni enfeksiyonlar ve komplikasyonlara yönelik semptomatik tedavileri içermektedir. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteininin gen yapısının daha iyi anlaşılması ile hastalığın temelini oluşturan mutasyona uğramış geni tedavi etmek için yeni tedavi protokolleri üzerinde çalışmalar mevcuttur.

Kistik fibrozis gibi multisistem tutulumlu bir hastalığın tanı, tedavi ve takip sürecinde göğüs hastalıkları uzmanı, alerji-immunoloji uzmanı, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, gastroenteroloji ve beslenme uzmanı, diyetisyen, mikrobiyoloji uzmanı, psikolog ve fizyoterapi uzmanı birlikte ve koordineli çalışmalıdır (99).

2.9.1. Solunum Sistemine Yönelik Tedaviler

Kistik fibroziste mortalite ve morbiditeden sorumlu birinci sistem solunum sistemi olduğu için bu sisteme yönelik tedaviler oldukça önem arz etmektedir. Bu grupta antibiyotikler, antiinflamatuar tedaviler, mukolitik ajanlar, inhaler tedaviler, fizik tedavi uygulamaları ve son olarak non-invaziv mekanik ventilasyon yer almaktadır.

2.9.1.1. Antibiyotikler

Kistik fibrozisin hem akut pulmoner alevlenmelerinde hem de kronik enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler önemli bir yer tutmaktadır. Kistik fibroziste antibiyotik tedavisine genelde alınan boğaz ya da balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılığına göre karar verilmektedir. Endobronşial enfeksiyona en sık neden olan mikroorganizmalar sırasıyla *S. aureus*, *H. influenza* ve *P. aeruginosa*'dır. Ancak son dönemde *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Stenotrophomonas* ve atipik mikobakteriler gibi nadir ancak antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığındaki artış tedavide zorluklara neden olmaktadır (100).

Antibiyotik tedavisi oral, inhaler ve intravenöz yolla verilmektedir. Ayaktan verilen tedavilere rağmen hastanın akciğer bulgularında artış ya da düzelme olmaması, hemoptizi ya da hipoksemi durumlarında parenteral tedaviye geçmek uygun olacaktır. Tedavinin süresi semptomların düzelmesi, enfeksiyona neden olan patojenik mikroorganizmanın ortadan kaldırılması ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalıdır. Bu süre genelde hafif pulmoner enfeksiyonlarda 10 gün iken daha ağır vakalarda 3 haftaya kadar uzatılabilmektedir (101).

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte KF hastalarının hava yolu *P. aeruginosa*'ya özellikle duyarlıdır. Genelde hastalar yaşamın ilk yılında enfekte olmakta ve prevalans yaşla birlikte artmaktadır. *Pseudomonas* enfeksiyonunun tedavisinde hem direnç gelişmesini önlemek hem de bakterinin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmak amaçlı sinerjistik etki yaratmak için ikili antipsödomonal tedavi

önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik psödomonas enfeksiyonlarının akciğer fonksiyonlarının daha hızlı kaybı ve beklenen yaşam süresinde kısalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur. Psödomonal enfeksiyonun erken tanınması ve bakteriyel kolonizasyonun tespiti için belirli aralıklarla yapılan mikrobiyolojik testler bu nedenle önem arz etmektedir. Böylelikle eradikasyon tedavisi mümkün hale gelmektedir. *P. aeruginosa* ile kolonizasyonda kronik enfeksiyon sürecini baskılamak ve eradikasyon için düzenli aralıklarla inhaler tobramisın ve kolistin tedavileri kullanılmaktadır (49).

2.9.1.2. Antiinflamatuvar tedavi

Kistik fibrozisli hastaların hava yolunda yoğun bir nötrofilik inflamasyon olduğu ve bunun ilerleyici akciğer hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle kesin endikasyonu olmamakla birlikte KF'li akciğer tutulumu olan bazı hastalarda antiinflamatuvar tedaviler uygulanmaktadır.

Bu amaçla kullanılan ilaçlar nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubundan ibuprofen, oral ve inhaler kortikosteroidler ve makrolid grubu antibiyotiklerdir.

Makrolid grubu antibiyotiklerden olan azitromisinin *P. Aeruginosa*'nın biyofilm oluşumunu baskılayarak, nötrofil sayısını azaltıp fonksiyonunu değiştirerek ve sitokin üretimini baskılayarak antibiyotik etkisi yanında antiinflamatuvar etkisinin de olduğu görülmektedir. 2013'de yayınlanan kılavuza göre, *P. Aeruginosa* ile kronik enfekte olan 6 yaş ve üzerindeki hastalar için 6 ay süreyle haftada 3 gün olacak şekilde kronik tedavi önerilmektedir (102).

Oral nonsteroid antiinflamatuvar ilaç olarak yüksek doz kullanılan ibuprofenin kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmalardan birinde akciğer fonksiyon kaybını yavaşlattığı diğer bir çalışmada ise hastanede kalış süresini kısalttığı görülmüştür (103, 104). Bu nedenle 6-17 yaş arası ve zorlu ekspiratuvar volüm (FEV 1) değeri %60 üzerinde olan hastalarda uzun süreli yüksek doz ibuprofen kullanılabileceği önerilmekle birlikte rutin kullanıma girmesi için yeterli çalışma yoktur.

Oral kortikosteroidler astımı olan veya ABPA tanısı olan KF hastalarında kullanılmaktadır. Ancak olası glukoz intoleransı, osteoporoz, katarakt, büyüme geriliği gibi yan etkileri dolayısı ile bu hastalar dışında antiinflamatuvar etki amaçlı kullanımı önerilmemektedir (105).

2.9.1.3. Mukolitik tedavi

Kistik fibrozis hastalarında sık akciğer enfeksiyonu geçirme ve fonksiyon kaybının altında yatan patogeneizde, müsin içeriği azalmış, parçalanmış nötrofiller nedenli aktin ve DNA'nın bol bulunduğu koyulaşmış balgam yapısı ve mukosilyer klirensin bozulması yatmaktadır. Mukolitik tedavi ile balgamın vizkozitesi azaltılarak atılımının kolaylaştırılması hedeflenmektedir. Bu amaçla kullanılan mukolitik ajanlar; dornaz alfa, mannitol ve hipertonic salindir. Dornaz alfa balgamda bulunan ve balgamın vizkozitesini artıran DNA yapılarını parçalayarak işlev görmektedir. 6 yaşın üstünde akciğer enfeksiyonu bulgusu olan tüm hastalara önerilmektedir. Akciğer fonksiyonlarında kötüleşme hızını ve akut pulmoner alevlenme sayısını azalttığı, beslenme durumunu düzelttiği gösterilmiştir. Günde bir defa jet nebulizatörle kullanımı uygundur. Hipertonik salin de hava yolu yüzey salgısının hidrasyonunu sağlayarak mukosilyer klirensi artırmaktadır. Fizik tedavi öncesinde kullanılması önerilmektedir. İnhale mannitol ekspektoran olarak kullanılan ilaçlardan biridir (106).

2.9.1.4. Solunum fizyoterapisi

Fizyoterapi KF hastalarının tedavisinin önemli bir parçasını oluşturur. Tüm kılavuzlar KF hastalarının sekresyon temizliği için bir göğüs fizyoterapisi kullanmaya teşvik edilmesini önermektedir. Bu öneri atılamayan yapışkan ve bol miktardaki balgamın hava yollarında obstrüksiyona ve hasara neden olmasının anlaşılması ve klinik tecrübelerle dayanmaktadır (107). Öksürme sekresyonların taşınımı ve atılması ile ilgili temel mekanizmadır ancak küçük çocuklarda yeterli koordinasyon sağlanamadığı için hastalara erken dönemde postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyonu barındıran pasif bronşiyal drenaj teknikleri uygulanmaktadır (108). Birçok postüral drenaj yöntemi mevcuttur, bu noktada hastanın en iyi uyum sağlayacağı yöntem seçilmelidir.

2.9.1.5. Non-invaziv mekanik ventilasyon

Kistik fibrozis hastalarında akciğer bulguları ilerledikçe solunum kas yükü artmaktadır. Hasta da bunu kompanse etmek için sık sık ama yüzeysel bir solunum paterni geliştirir. Bu da hipoksi ve hiperkapniyi beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmalar non-invaziv mekanik ventilasyonun solunum kas yükü ve işinde azalma, gaz değişiminde iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Böylece egzersiz sırasında hipoksiyi azalttığı ve akut pulmoner alevlenmelerin iyileşmesini kolaylaştırdığı görülmüştür (109).

2.9.1.6. Akciğer transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu son dönem akciğer hastalığı olan KF hastaları için önerilen bir yaklaşımdır. Maksimum faydanın sağlanması için FEV1<%30 olan, beslenme durumu kötü, egzersiz toleransı düşük hastalar öncelikli olarak transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (110). Kistik fibrozis için yapılan hemen hemen tüm akciğer nakilleri iki akciğerin de nakli şeklindedir. Çünkü kalan akciğer nakledilen akciğeri tehdit edebilecek büyük bir salgı kaynağı sunmaktadır. Transplantasyon sonrası mortalitenin en sık nedeni birinci yılda enfeksiyonlar, sonrasında ise bronşiolitis obliteranstır (111).

2.9.2. Gastrointestinal Sistem Tedavileri

2.9.2.1. Pankreatik enzim replasman tedavisi

Kistik fibrozisli özellikle sınıf 1, 2 ve 3 mutasyona sahip hastaların büyük çoğunluğunda 1 yaş civarında pankreatik yetmezlik gelişmektedir (112). Pankreas yetmezliğinin tedavisinin temeli PERT'e dayanır. Pankreatik enzim replasman tedavisi kanıtlanmış pankreas yetmezliği, güçlü klinik pankreas yetmezliği şüphesi ve anormal pankreas fonksiyonunu gösteren laboratuvar kanıtı (fekal elastaz, dışkı yağı gibi) olan hastalara verilmektedir. Tedavide içerisinde pankreatik enzimler bulunan preparatlar kullanılır. Proteaz, amilaz ve lipazdan oluşan bu kapsüller fekal yağ emilimini artırarak gaitanın normal kıvamda olmasını sağlamaktadır (113). Pankreatik enzim preparatları mikroküreler içeren kapsüllerden oluşmaktadır. Bu kapsüller enzimi mide asiditesinden koruyan bir malzeme ile kaplanmıştır. Duedonumun alkali ortamında bu kaplama çözünmekte ve enzimler salınmaktadır. Büyük çocuklar kapsülü bütün halinde yutarak kullanırken, küçük çocuk ve bebeklerde kapsül açılıp içindeki mikroküreler yemeklere eklenerek kullanılmaktadır. Öğünün başında veya öğünle birlikte kullanılması uygundur. Doz hesabı kiloya dayalı yöntem ile yapılmaktadır. 4 yaş altındaki çocuklar için öğün başı 1000 lipaz birim/kg, 4 yaşından büyük çocuklar için ise 500 lipaz birim/kg hesabı yapılarak verilmektedir (114). Pankreas yetmezlik bulgularına göre öğün başı maksimum 2500 lipaz birim/kg'a yükseltilebilir ancak etiolojisinde yüksek doz PERT kullanımının suçlandığı fibröz kolonopati tablosundan sakınmak için günlük toplam 10000 ünite/kg dozu aşmamak gerekmektedir (61). Hastaların semptomlarına göre PERT dozları ayarlanır ancak maksimum dozda kullanıma rağmen bulguları

şiddetli olan hastalar proton pompa inhibitörleri ile mide asiditesinin azaltılmasından fayda görebilir ancak hala etkisi kanıtlanmış bir yöntem değildir (115).

2.9.2.2. Beslenme

Kistik fibrozisli hastalar pankreatik enzim yetersizliğine bağlı malabsorbsiyon, akciğer fonksiyonlarında azalma ile ilişkili artan enerji ihtiyacı ve kronik enfeksiyon sürecinin getirdiği sitokin kaynaklı katabolizma ve iştahsızlık nedenli büyüme geriliğine sahiptir (116). Bu noktada ciddi beslenme yönetimi yapmak büyüme, hayatta kalma süresi ve kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Uygun beslenme desteği yağdan zengin yüksek kalorili diyet, yağda çözünen vitaminler ve esansiyel yağ asitlerini içeren besin takviyesi ve PERT'ni içermektedir (117).

Geçmişte yapılan çalışmalarda, KF'li hastaların günlük enerji gereksiniminin aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bir insana önerilen kalori gereksiniminin %130'u olacak şekilde ayarlanması gerektiği (118). Ancak artık bunun uygunsuz bir basitleştirme olduğu, her hastanın kendi ihtiyaçlarına uygun bir beslenme rejiminin oluşturulması gerektiği kanısına varılmıştır (119). Klinik takipte büyüme ölçümleri yeterli enerji alımının en iyi göstergesidir. Hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) hedef aralıktaysa, VKİ ve boy percentil eğrisi boyunca artış halindeyse enerji alımı yeterlidir. Ancak hasta hedef değerleri karşılamıyorsa ampirik olarak kalori artırımını düşünmekle birlikte pankreatik enzim replasmanı dozları gözden geçirilmeli, pulmoner fonksiyonlarda kötüleşme, GİS bulguları (DİOS, GÖRH, bağırsak disbiyozu, kabızlık vs.) ve KFİD gibi faktörler açısından da tekrar değerlendirilmelidir.

Kistik fibrozis hastalarında hedeflenen VKİ 50 percentil ve üzeridir. 10-50 percentil arası riskli zondur, 10 percentil altının ise beslenme rehabilitasyonuna ihtiyacı vardır. 2 yaş altındaki çocuklar için ise VKİ yerine, boya göre ağırlık yüzdeleri takip edilmektedir. Kistik fibrozis hastalarının çoğunun doğum kilosu normal olmasına rağmen tanı anında malnütre oldukları çalışmaları gösterilmiştir (120).

Normal sağlıklı insanlara göre enerji gereksinimi fazla olan KF hastalarına oluşturulan beslenme rejiminde diyetin içeriği de önem arz etmektedir. Hedeflenen enerjinin makrobesinlere göre olması gereken dağılımı karşılaştırmalı olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir

**Tablo 5. Sağlıklı ve KF tanılı hastalarda önerilen diyet makrobesin bileşemi (enerji alımının%'si)
(121)**

	SAĞLIKLI	KİSTİK FİBROZİS
PROTEİN	10-15	15
KARBONHİDRAT	55-60	35-40
YAĞ	30	45-50

Yüksek kalori vermenin yollarından biri olarak yüksek yağ oranında diyet hazırlamanın bazı dezavantajları da mevcuttur. Yağlı besinler içinde bulunan araşidonik asit yani omega 6 proinflatuar sitokinlerden lökotirien B4 (LT B4)'ün artışına neden olarak oksitadif strese ve akciğer dokusunda hasarın artışına neden olabilmektedir (122). Bununla birlikte omega 3 yağ asitlerinin ise antiinflamatuvar etkisi söz konusudur. Bu yüzden KF hastalarına omega 3'ten zengin soğuk su balıkları ve bitkisel yağlarla besin takviyesi önerilmektedir (123).

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı ve pankreas disfonksiyonu hastaları yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine yatkın hale getirmektedir. Bu nedenle KF vakfı, tanı konduğu andan itibaren tüm KF hastalarına bu vitamin desteklerinin verilmesi gerektiğini önermektedir. Dozları tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 6. Yaşa göre günlük vitamin destek dozları (123)

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

Rutin demir takviyesi önerilmemekle birlikte KF hastalarında demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü unutulmamalıdır.

Özellikle yaz aylarında bebeklerde hem terle kayıp hem de anne sütüyle yetersiz alım nedeni hiponatremik alkoloz tablosu gelişmektedir. Bu nedenle sodyum klorür takviyesi gerekebilmektedir.

Kistik fibrozis vakfı her üç ayda bir KF hastalarının görülmesi gerektiğini önermektedir. Her muayenede ayrıntılı diyet öyküsü alınıp, boy-kilo ölçümleri yapılmalıdır. Beslenme durumunun değerlendirilmesinin bir parçası olan laboratuvar testlerinden oluşan panelde; kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum ve kemik profili, demir, serum elektrolitleri, total protein-albumin, A, D ve E vitamin düzeyleri yer almaktadır (124).

2.9.2.3. Ursodeoksikolik asit (UDCA)

Ursodeoksikolik asit insan vücudunda doğal olarak bulunan toksik olmayan bir safra asididir. Sitotoksik safra asitlerinin yerini alarak kolestatik karaciğer hastalığında zararı azalttığı öngörülmektedir. Ayrıca HCO₃ salınımını artırarak antiinflamatuvar ve sitoprotektif etki de göstermektedir (125).

Teorikteki bu faydalarının yanı sıra klinik denemelerde bazı çalışmalar KFKH tedavi ve önlenmesinde bir faydasının olmadığını sonucuna varırken, bazı çalışmalarda ursodeoksikolik asitin KFKH gelişimini geciktirebileceği sonucuna varmıştır.

Mevcut araştırmalar bu tedavinin yan etkilerini nadir olduğunu göstermekle birlikte uzun vadede KF'li hastalara rutin olarak verilmesini haklı çıkaracak hala yeterli klinik kanıt yoktur. Karaciğer hastalığını önleyecek başka bir tedavi de olmadığından UDCA üzerinde daha fazla çalışma gerekmektedir (126).

2.9.3. Endokrinolojik sistem tutulumu tedavisi

Kistik fibroziste pankreas dokusunun yıkımı ile adacık hücre kaybının neden olduğu başlangıçta glukoz toleransının bozulmasından ileri aşamalarda KFİD'e kadar giden bir klinik tablo oluşmaktadır. Glukoz tolerans bozukluğunda diyet tedavisi denenmekle birlikte KFİD'i olanlarda insülin tedavisi başlanmasının daha uygun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (127). Kistik fibrozis ilişkili diabeti olanlar dahil olmak üzere tüm KF hastalarına yüksek kalorili bir diyet önerilmektedir.

Yağda çözünen vitaminlerden olan D vitamininin yetersiz alımı ve malabsorpsiyonu nedenli kalsiyum emiliminde bozulma ve sonucunda osteoporoz tablosu ortaya çıkabilmektedir. Azalmış fiziksel aktivite ve geç pubertal gelişimin buna katkı sağladığı bilinmektedir (128). Eksikliklerin erken farkedilip tedavinin verilmesi, beslenmenin düzenlenmesi planlanmalıdır.

2.9.4. Mutasyon spesifik tedaviler

Kistik fibrozis hastalığının ortaya çıkmasına neden olan KFTR gen mutasyonlarına yönelik gen tedavileri son dönemde oldukça popüler hale gelmiştir. Bu tedavilerle normal KFTR proteinin üretiminin sağlanması, doğru yerde ve doğru fizyoloji ile çalışması amaçlanmıştır. Gen modülatörü seçiminde ana yaklaşım hastanın yaşı ve sahip olduğu genetik mutasyona bağlıdır. Bu yüzden öncelikle tüm KF hastalarının sahip olduğu gen mutasyonunun tespit edilmesi gereklidir.

Modülatör seçiminde monoterapi seçilebileceği gibi ikili ya da üçlü kombinasyonlar da kullanılabilir. Hastanın birden fazla terapi için uygun bir genotipi varsa onaylanmış en fazla modülatör sayısına sahip rejime başlanması önerilmektedir.

En yaygın kullanılan onaylanmış modülatör elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) üçlü kombinasyonudur. Diğer onaylı modülatörler ivacaftor monoterapisi, tezacaftor-ivacaftor ve lumacaftor-ivacaftor ikili kombinasyonlarıdır.

İvacaftor, bu amaçla kullanılan ilk oral modülatör ilaçtır. Hücre yüzeyinde Na ve Cl⁻ün girip çıkmasına izin veren kanalın açılmasını kolaylaştırır. Yanıtlı ikinci bir mutasyonun olması durumunda F508del heterozigot mutasyonu olan 4 aylık ve 6 yaş arasındaki hastalara önerilmektedir. Hastalar 6 yaşına geldiğinde üçlü kombinasyona geçilmelidir.

Lumacaftor KFTR proteinini düzelterek hücre yüzey membranında doğru lokalizasyonuna geçmesini sağlamaktadır. Ancak tek başına etkinliği yeterli olmadığı için ivacaftor ile kombine edildiğinde kanalın açık kalması da sağlanarak etkinliği artırılmış olur. F508del homozigot mutasyonu olan 1 yaş ve üzeri hastalar için onay almıştır.

Tezacaftor, lumacaftor ile benzer etkinliğe sahiptir. Yani KFTR'nin membranda doğru yere yerleşmesini, ivacaftor ile kanalın çalışmasını artırarak etkisini göstermektedir. Lumacaftor-ivacaftor kombinasyonuna üstünlüğü ise daha az yan etki ve ilaç etkileşimi profiline sahip olmasıdır.

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor ise en yeni nesil üçlü KFTR modülatörüdür. F508del mutasyonu heterozigot olan hastalar hedeflenmektedir. 6 yaş ve üzerinde onay mevcuttur.

KFTR modülatörlerinin bir saniyedeki zorlu ekspiratuar akımında artış sağladığı, semptomları ve akut alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (5, 129).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Özellikleri

Bu çalışmada; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji BD’da izlenen KF tanılı 98 olgunun klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları, genetik sonuçları ve prognozlarının geçmişe yönelik olarak incelenmesi planlandı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 07.01.2022 tarihinde alınan 13 no’lu karar ile etik kurulu onayı alındı ve çalışma başlatıldı. Retrospektif bir çalışma olduğundan bütçeye gerek duyulmadı.

Çalışma 2011-2022 yılları arasında, Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 yılı uzlaşma kriterlerine göre KF tanısı alan, tanı konduğu anda 0-18 yaş aralığında olan ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji BD’da izlenen olguların dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi ile yürütüldü.

Dahil edilme kriterleri

- 2011/2022 yılları arasında tanı alma ve tanı aldığı sırada 0-18 yaş aralığında olma
- En az bir gastrointestinal sistem tutulumunun olması
- Takip sürecindeki verilerinin yeterli olması

3.2. Kullanılan yöntem ve teknikler

Dahil edilme kriterlerini karşılayan KF hastalarının dosyaları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinden tarandı. Olguların yaşı, ilk bulgusu ve ilk bulgu yaşı, KF tanı yaşı, GİS tutulumunun tanısı ve tanı yaşı, takip süresi, mekonyum ileusu ve operasyon öyküsü, yakınmaları, hastaneye yatış öyküsü, iştah durumu, akrabalık ve aile öyküsü, fizik muayene bulguları, pankreatit öyküsü, akciğer tutulumu ve aldığı tedaviler çalışma föyüne kaydedildi. Yaş, ilk bulgu yaşı ve GİS tutulumunun tanı yaşı ay olarak, izlem süresi yıl olarak kaydedildi. Olguların poliklinik başvurularındaki vücut ağırlığı ve boy değerleri tanı anı ve tanı anından itibaren 3.ay, 6.ay, 9.ay, 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl ve 7.yıl olarak kaydedildi. Vücut ağırlığı ve boy değerleri Olcay Neyzi pediatrik büyüme eğrileri ile değerlendirilerek persentil, SD skoru ve VKİ hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların malnütrisyon derecesini belirlemek için Gomez ve Waterlow sınıflamaları kullanıldı. Gomez sınıflaması ile hastaların yaşa göre

vücut ağırlıkları hesaplandı ve %90 ve üzeri sonuç alınanlar normal, %75-89 arası 1. derece- hafif malnütrisyon, %60-75 arası 2. derece-orta malnütrisyon, %60'dan düşük olanlar 3. derece- ağır malnütrisyon kabul edildi.

Waterlow sınıflaması için hastaların yaşa göre boy değerleri hesaplandı ve %95 üzeri normal, %90-95 arası 1. derece- hafif malnütrisyon, %85-90 arası 2. derece-orta malnütrisyon, %85'den düşük olanlar 3. derece- ağır malnütrisyon olarak kabul edildi.

Hastaların USG ve BT görüntüleme raporları hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve dosyalar üzerinden tarama yapılarak çalışma föyüne kaydedildi.

Hastaların tanı anındaki ve tanıdan itibaren 3.ay, 6.ay, 9.ay, 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl ve 7.yıl laboratuvar değerleri kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel veri analizleri yapılarak değerlendirildi.

3.3. İstatiksel analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada varsayımların sağlanması durumunda Tekrarlı ölçümler analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Friedman testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Gastroenteroloji BD'nda 2011-2022 yılları arasında izlenen GİS tutulumu olan 97 KF'li olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların 54'ü (%55,7) kız, 43'ü (%44,3) erkek idi. Olguların 16'sında (%16,5) birinci ya da ikinci derece akrabasında KF taşıyıcılığı veya hastalığı saptandı. Olguların 54'ünde (%55,6) anne ve baba arasında akrabalık var idi.

Olguların yaşları ortanca 85 ay (30 ay ile 280 ay), ilk bulgu yaşı ortanca üç ay (1 - 180 ay), KF tanı yaşı ortanca beş ay (1 - 192 ay), GİS tutulumu tanı yaşı ortanca dokuz ay (1 - 180 ay) idi. Ortanca takip süresi altı yıl (2 - 21 yıl) idi.

Olguların 77'sinde (%79,4) iştahsızlık, 75'inde (%77,3) hastane yatış öyküsü ve beş olguda (%5,2) operasyon öyküsü var idi. Olguların 54'ü (%55,7) akciğer enfeksiyonu, 25'i (%25,8) dehidratasyon, 23'ü (%23,7) oral alım bozukluğu, 15'i (%15,5) hiponatremi, üçü (%3,1) pankreatit ve biri (%1) mekonyum ileusu nedeni ile hastaneye yatırılmıştı. Olguların toplam hastaneye yatış sayısı ortanca değeri iki (1 - 25) idi.

Akciğer tutulumu olguların 67'sinde (%69,1) vardı. Olguların dördünde (%4,1) safra taşı, altısında (%6,2) pankreatit saptandı.

Hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen verilere göre olgulardan eksitus olan yok idi. Olgulardan 17'sinin (%17,2) son bir sene içinde takibe gelmediği tespit edildi. Olgularla ilgili tanımlayıcı özellikler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Gastrointestinal sistem tutulumu olan KF tanılı olguların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların özellikleri	n (%)
Cinsiyet	
Kız	54 (%55,7)
Erkek	43 (%44,3)
Aile öyküsü	16 (%16,5)
Akrabalık	54 (%55,6)
İştahsızlık	77 (%79,4)
Akciğer tutulumu	67 (%69,1)
Safra taşı	4 (%4,1)
Pankreatit	6 (%6,2)
Operasyon öyküsü	5 (%5,2)
Yatış öyküsü	75 (%77,3)
Yatış öyküsü endikasyonları	
Akciğer enfeksiyonu	54 (%55,7)
Dehidratasyon	25 (%25,8)
Hiponatremi	15 (%15,5)
Mekonyum ileusu	1 (%1)
Pankreatit	3 (%3,1)

Olguların 60'ında (%61,9) akciğer enfeksiyonu, 20'sinde (%20,6) kilo alamama, 13'ünde (%13,4) ishal, sekizinde (%8,2) kusma, üçünde (%3,1) hiponatremi, birinde (%1) nazal polip ve birinde (% 1) mekonyum ileusu ilk yakınma ve bulgu olarak saptanmıştır.

Olguların poliklinik başvuruları sırasında kaydedilen yakınma nedenleri arasında ishal 58 olguda (%59) saptanmış olup, bir günde olan ishal sayısı ortanca değeri dört (1 - 15) olarak bulunmuştur. Diğer yakınma nedenleri kabızlık 33 (%34), karın şişliği 15 (%15,5), kusma 42 (%43,3), yağlı dışkı 57 (%58,8) ve öksürük 81 olguda (%83,5) saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların ilk yakınma ve bulguları

Yakınma ve bulgular	n (%)
İlk bulgu	
Akciğer enfeksiyonu	60 (%61,9)
Kilo alamama	20 (%20,6)
İshal	13 (%13,4)
Kusma	8 (%8,2)
Hiponatremi	3 (%3,1)
Nazal polip	1 (%1)
Mekonyum ileusu	1 (%1)
Yakınma nedenleri	
Öksürük	81 (%83,5)
İshal	58 (%59)
Yağlı gaita	57 (%58,8)
Kusma	42 (%43,3)
Kabızlık	33 (%34)
Karın şişliği	15 (%15,5)

Olguların GİS tutulum tanıları incelendiğinde; %75,3'ünde pankreatik yetmezliğin ilk sırada olduğu gözlemlendi. Bunu sırası ile büyüme geriliği (%64,9) (takiplerinin herhangi bir döneminde kilosu <5p olan hastalar), kabızlık (%30,9), GÖR (%14,4), hepatosteatoz (%4,1), pankreatit (%4,1), rektal prolapsus (%1) ve mekonyum ileusu (%1) izlemekte idi. Olguların GİS tutulum tanıları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Olguların GİS tutulum tanıları

GİS tutulum tanısı	n (%)
Pankreatik yetmezlik	73 (%75,3)
Büyüme geriliği	63 (%64,9)
Kabızlık	30 (%30,9)
Gastroözofageal reflü	14 (%14,4)
Hepatosteatoz	4 (%4,1)
Pankreatit	4 (%4,1)
Rektal prolapsus	1 (%1)
Mekonyum ileusu	1 (%1)

Olguların fizik muayene bulguları tüm poliklinik izlemleri ve servis yatışlarında kaydedilen verilere göre değerlendirilmiştir. Hepatomegali en sık görülen fizik muayene bulgusu olup yedi (%7) olguda izole şekilde, altı (%6) olguda hepatosplenomegali şeklinde toplamda 13 (%13,4) olguda tespit edilmiştir. Olguların birinde (%1) izole splenomegali ve sekizinde (%8,2) karın şişliği saptanmıştır. Olguların hiçbirinde sarılık ve asit saptanmamıştır. Olguların fizik muayene bulguları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Olguların fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulgusu	n (%)
Hepatomegali	13 (%13,4)
Splenomegali	1 (%1)
Hepatosplenomegali	6 (%6)
Karın şişliği	8 (%8,2)

Olguların tanı anından itibaren 6.ay, 1.yıl, 3.yıl, 5. yılda vücut ağırlığı ve boy değerleri Olcay Neyzi Pediatri 2015 büyüme eğrilerine göre değerlendirilip vücut ağırlığı ve boy persentil ve SD skoru (SDS), VKİ persentil ve SD skoru hesaplandı. Olguların mevcut ölçümlerinden Gomez (yaşa göre ağırlık) ve Waterlow (yaşa göre boy) yüzdeleri hesaplanarak malnütrisyon dereceleri belirlendi.

Olguların tanı anından itibaren beşinci yıla kadar olan vücut ağırlığı, boy değerleri ve bunlardan yola çıkılarak hesaplanan persentil ve SD skorları kendi içlerinde karşılaştırıldığında, tüm gruplarda anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın tanı anından itibaren 3. yılda olduğu tespit edildi.

Olguların VKİ değerleri persentil ve SD skorlarının zaman içerisinde değişiminde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Olguların protein enerji malnütrisyon dereceleri açısından tanı anından itibaren olan süreçte Gomez ve Waterlow yüzdelerine bakıldığında her iki grupta da anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0,05$). Medyan değerleri incelendiğinde Gomez ve Waterlow sınıflamalarına göre normal (Gomez için %90 üzeri, Waterlow için %95 üzeri) birinci yılda yakaladıkları görüldü.

Olguların antropometrik değerleri ve karşılaştırması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Olguların antropometrik değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Tanı	6. ay	1. yıl	3. yıl	5. yıl	p			
						0-6 ay	0-1 yıl	0-3 yıl	0-5 yıl
Kilo persentili (%)									
Ortalama±standart sapma	19,58±23,51	21,97±23,68	25,79±25,45	29,11±26,92	34,39±27,72	0,90	0,211	0,012	0,012
Medyan (min-max)	11,50 (0,02-89,00)	13,00 (0,02-97)	18,00 (0,02-94)	22,50 (0,02-96,00)	30,00 (0,02-99,00)				
Kilo SDS									
Ortalama±standart sapma	-1,37±1,32	-1,20±1,39	-1,00±1,28	-0,83±1,20	-0,66±1,44	0,702	0,304	0,014	0,011
Medyan (min-max)	-1,10 (-5,20-1,20)	-1,10 (-6,1-2,00)	-0,90 (-5,40-1,50)	-0,70 (-5,2-1,80)	-0,45 (-7,10-2,50)				
Boy persentil (%)									
Ortalama±standart sapma	24,44±26,25	22,60±25,04	30,01±26,54	33,66±28,24	40,32±33,80	0,367	0,531	0,093	0,088
Medyan (min-max)	17 (0,02-93)	12,90 (0,02-90,00)	26,00 (0,02-94,00)	26,00 (0,02-99,00)	34,00 (0,02-99,00)				
Boy SDS									
Ortalama±standart sapma	-1,09±1,26	-1,25±1,46	-0,86±1,29	-0,69±1,34	-0,37±1,41	0,508	0,829	0,068	0,086
Medyan (min-max)	-0,90 (-5,40-1,50)	-1,10 (-5-1,20)	-0,60 (-4,5-1,60)	-0,60 (-5,4-2,50)	-0,40 (-4,2-2,60)				
Vücut kitle indeksi persentili (%)									
Ortalama±standart sapma	25,22±27,82	31,04±28,59	31,81±29,09	37,61±32,27	31,76±29,43	0,417	0,824	0,483	0,509
Medyan (min-max)	16,5 (0,02-99)	23 (0,02-93)	28 (0,02-98)	32 (0-99)	27 (0,02-98)				
Vücut kitle indeksi SDS									
Ortalama±standart sapma	-1,08±1,55	-0,85±1,38	-0,74±1,3	-0,55±1,43	-0,65±1,53	0,156	0,404	0,389	0,323
Medyan (min-max)	-0,9 (-6,50-3,6)	-0,7 (-5,6-1,5)	-0,5 (-6-2,2)	-0,4 (-4,5-3,4)	-0,5 (-6,3-3,9)				
Gomez =yaşa göre ağırlık (%)									
Ortalama±standart sapma	84,49±15,09	87,33±14,58	89,57±13,54	90,92±13,11	92,31±16,84	0,266	0,135	0,012	0,008
Medyan (min-max)	85 (50-120)	87,5(44-117)	90 (50-125)	92 (50-120)	94 (45-150)				
Waterlow=yaşa göre boy (%)									
Ortalama±standart sapma	95±5,44	94,46±5,56	96,22±5,40	96,85±5,78	98,28±6,18	0,838	0,495	0,069	0,057
Medyan (min-max)	96 (80-106)	95 (81-105)	97 (82-107)	97 (78-110)	99 (80-110)				

Olguların tamamına (%100) genetik analiz yapılmıştı. Sekiz (%8,2) olguda bakılabilen genetik mutasyonlardan hiçbiri saptanmadı. Bu sekiz olgunun üçünün ter testi pozitif, beş olgu ise KF yüksek klinik şüphesi nedenli takip edilmişti.

Genetik mutasyon analizi sonuçlarına göre en sık deltaF508 mutasyonu (%14,4) saptandı. Sıklık sırasına göre saptanan diğer mutasyonlar L997F, V470M, M470V, I148T, R347P ve P1013L idi. Aşağıda tabloda listelenen varyantlardan c.2657+5G>A, c.3718-2477C>G, c.2620-15C>G ve c.3139+80del/c.2620-15C>G intronik varyant oldukları için aminoasit değişimi göstermediler. Bu nedenle varyant kodu olarak listede gösterildiler. Bunlardan c.3139+80del/c.2620-15C>G belirsiz öneme sahip değişken (VUS), diğerleri yüksek olasılıkla patojenik varyantlardı. Olguların mutasyon analizi dağılımları Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. Olguların genetik mutasyon dağılımları

Mutasyon	n (%)
DeltaF508	14 (%14,4)
L997F	6 (%6,2)
V470M	4 (%4,1)
M470V	4 (%4,1)
I148T	3 (%3,1)
R347P	3 (%3,1)
P1013L	3 (%3,1)
c.2657+5G>A	3 (%3,1)
N1303K	2 (%2,1)
c.3718-2477C>G	2 (%2,1)
E217G	2 (%2,1)
E528E	2 (%2,1)
K684fs*38	2 (%2,1)
W1282	2 (%2,1)
I148T/1034F	1 (%1)
I506V	1 (%1)
K684	1 (%1)
L633I/K684fs*38	1 (%1)
M1101R	1 (%1)
P111L	1 (%1)
P111L/V1198M	1 (%1)
R297Q	1 (%1)
R352Q/I175V	1 (%1)
R74W/V470M	1 (%1)
R75Q	1 (%1)
S912L	1 (%1)
T1057R	1 (%1)
T1057R/G241R	1 (%1)
T388M	1 (%1)
W1282/L633I	1 (%1)
Y515/R785	1 (%1)
Y569D	1 (%1)
4010del4	1 (%1)
A120T	1 (%1)
c.2620-15C>G	1 (%1)
c.3139+80del/c,2620-15C>G	1 (%1)
D110H	1 (%1)
D1152H	1 (%1)
D1312G	1 (%1)
E217G/V470M	1 (%1)
E92K/A120T	1 (%1)
Ekzon10 delesyonu	1 (%1)
Ekzon13 delesyonu	1 (%1)
F1052L	1 (%1)
F1052V	1 (%1)
F508del/R334W	1 (%1)
F508del/R709	1 (%1)
G1069R	1 (%1)
G542	1 (%1)
I1000fs*2	1 (%1)
I125T	1 (%1)
Mutasyon saptanmayan	8 (%8,2)

Olguların 19’unda (%19,6) USG görüntülemesi yok idi ve 49’unun (%50,5) tüm USG görüntülemeleri normal idi. Geriye kalan 29 olgunun 14’ünde (%14,4) karaciğer parankiminde kabalaşma ve heterojenite var idi. Hepatomegali 12 olguda (%12,4), hepatosteatoz dört olguda (%4,1), safra taşı beş olguda (%5,2), renal parankimal hastalık bir olguda (%1), nefrolitiazis dört olguda (%4,1), safra kesesi hipoplazisi bir (%1) olguda ve pankreas parankim heterojenitesi bir (%1) olguda saptandı. Olguların karın USG bulguları Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Olguların karın USG bulguları

Bulgu	n (%)
Normal	49 (%50,5)
Karaciğer parankim heterojenitesi	14 (%14,4)
Hepatomegali	12 (%12,4)
Safra kesesi taşı	5 (%5,2)
Hepatosteatoz	4 (%4,1)
Nefrolitiazis	4 (%4,1)
Renal parankimal hastalık	1 (%1)
Safra kesesi hipoplazisi	1 (%1)
Pankreas parankim heterojenitesi	1 (%1)

Olguların 57’sinin (%58,8) BT görüntülemesi yok ve 11 (%11,3) olgunun BT görüntülemesi normal idi. Toraks BT görüntülemelerinde; bronşektazi 10 (%10,3) olguda, konsolidasyon sekiz (%8,2) olguda, hava kisti altı (%6,2) olguda, retikulonodüler görünüm iki (%2,1) olguda ve atelektazi sekiz (%8,2) olguda tespit edildi. Karın BT görüntülemelerinde üç (%3,1) olguda pankreatit lehine bulgular tespit edildi. Olguların BT bulguları Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Olguların BT görüntüleme bulguları

Bulgu	n (%)
Normal	11 (%11,3)
Bronşektazi	10 (%10,3)
Konsolidasyon	8 (%8,2)
Atelektazi	8 (%8,2)
Hava kisti	6 (%6,2)
Retikulonodüler görünüm	2 (%2,1)
Pankreatit	3 (%3,1)

Olguların laboratuvar değerleri tanı zamanı ve tanı anından itibaren 3.ay, 6.ay, 9.ay, 1.yıl, 3.yıl, 5.yıl ve 7. yıl olarak geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tablo 15. Olguların tanı amı hemogram değęerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	12000±4900	11100 (4300-32900)
Hemoglobin, g/dl	11±1,7	11 (7-17)
Hematokrit, %	34±4,8	34 (19-48)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	80±9,4	78 (60-103)
Trombosit, X10³/ mm³	427000±189500	384500 (72000-1350000)

Tablo 16. Olguların tanı amı biyokimya ve koagülasyon değęerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	7,3±8,2	6,7 (1-67)
Kreatinin (mg/dL)	0,2±0,19	0,2 (0,02-1,5)
Sodyum (mmol/L)	134±4	135 (115-140)
Potasyum (mmol/L)	4,7±0,9	4,7 (2,5-8,1)
Klor (mmol/L)	99±9,4	102 (62-112)
Kalsiyum (mg/dL)	9,9±0,6	10 (8,5-11,4)
Fosfor (mg/dL)	5,5±0,7	5,5 (3,3-7,5)
Magnezyum (mg/dL)	2,1±0,2	2,1 (1,8-2,5)
Glukoz (mg/dL)	97,2±24,9	95 (67-200)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	48±34	39 (10-268)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	61,6±122	13 (1-502)
Alanin aminotransferaz (U/L)	29±25,6	23 (5-190)
Total billurubin (mg/dL)	0,9±1,8	0,4 (0,04-11)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,16±0,14	0,1 (0,01-0,7)
Amilaz (U/L)	109±242	38 (10-875)
Lipaz (U/L)	180±393	15,5 (2-983)
Albumin (g/dL)	3,5±0,8	3,8 (1,7-4,6)
D vitamini (ng/mL)	26±14,6	20 (14-55)
Folat (ng/mL)	21±5,1	23 (9-25)
B12 vitamini (pg/mL)	437±336	326 (136-1500)
Ferritin (ng/mL)	85±185	21 (3-712)
Demir (µg/dL)	58±37	51 (13-148)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	294±149	319 (9-607)
aPTT (sn)	34±9	27 (18-88)
PTZ (sn)	13±3,1	12 (9,8-22)
INR	1,1±0,2	1 (0,8-1,9)

Tablo 17. Olguların 3. ay hemogram değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	11370±4050	10800(5200-20900)
Hemoglobin, g/dl	10,9±1,48	11(7-16)
Hematokrit, %	33±4,4	34(21-47)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	76±5,9	77(58-90)
Trombosit, X10³/ mm³	435700±204490	406000 (93000-1222000)

Tablo 18. Olguların 3. ay biyokimya ve koagülasyon değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	8,8±8,4	6,7 (1-60)
Kreatinin (mg/dL)	0,2±0,17	0,2 (0,01-1)
Sodyum (mmol/L)	135±3,9	136 (116-141)
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,7	4,5 (2,2-6,1)
Klor (mmol/L)	98±11,9	104 (65-109)
Kalsiyum (mg/dL)	10±0,6	10 (8,7-11,4)
Fosfor (mg/dL)	5,6±0,9	5,5 (3,2-7,7)
Magnezyum (mg/dL)	2,1±0,48	2,1 (0,9-3,2)
Glukoz (mg/dL)	92±14,6	92 (72-136)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	49±30	42 (19-207)
Alanin aminotransferaz (U/L)	30±20	21 (7-94)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	26±34	12 (6-140)
Total billurubin (mg/dL)	0,4±0,3	0,3 (0,02-1,7)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,1±0,1	0,1 (0,05-0,5)
Amilaz (U/L)	78±79	50 (6-262)
Lipaz (U/L)	81±87	42 (4-217)
Albumin (g/dL)	3,8±0,7	3,9 (1,4-4,6)
D vitamini (ng/mL)	21±12	25 (3-37)
Folat (ng/mL)	22±13	23 (9-51)
B12 vitamini (pg/mL)	475±265	439 (165-890)
Ferritin (ng/mL)	139±204	59 (15-623)
Demir (µg/dL)	45±23	48 (11-92)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	274±114	295 (56-446)
aPTT (sn)	29±6,7	29 (18-48)
PTZ (sn)	14±8	12 (10-47)
INR	1,2±0,7	1,1 (0,8-4)

Tablo 19. Olguların 6. ay hemogram değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	11960±4170	11000 (6500-26000)
Hemoglobin, g/dl	11,4±1,3	11 (8,3-16)
Hematokrit, %	35±3,8	34,5 (26-48)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	75±5,6	76 (57-88)
Trombosit, X10³/ mm³	407000±109760	390000 (231000-640000)

Tablo 20. Olguların 6. ay biyokimya ve koagülasyon değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	9,4±6,1	8,6 (2,5-36)
Kreatinin (mg/dL)	0,2±0,1	0,2 (0,08-0,9)
Sodyum (mmol/L)	135±3,8	136 (121-143)
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,6	4,5 (2,5-5,6)
Klor (mmol/L)	98±11	104 (62-112)
Kalsiyum (mg/dL)	9,9±0,5	9,9 (8,8-11,7)
Fosfor (mg/dL)	5,3±0,8	5,5 (2,5-6,6)
Magnezyum (mg/dL)	2±0,2	2 (1,8-2,6)
Glukoz (mg/dL)	93±14	93 (58-127)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	49±34	42 (22-254)
Alanin aminotransferaz (U/L)	33±38	23 (9-244)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	10±5,4	10 (4-35)
Total billurubin (mg/dL)	0,4±0,2	0,4 (0,09-1)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,1±0,07	0,1 (0,02-0,4)
Amilaz (U/L)	43±27	38 (15-106)
Lipaz (U/L)	41±45	26 (5-172)
Albumin (g/dL)	3,9±0,3	4 (3,2-4,7)
D vitamini (ng/mL)	21±14	20 (6,5-42)
Folat (ng/mL)	18±5,6	18 (7-25)
B12 vitamini (pg/mL)	400±180	420 (113-716)
Ferritin (ng/mL)	42±46	25 (7-194)
Demir (µg/dL)	58±35	54 (13-144)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	300±66	290 (220-500)
aPTT (sn)	30±5,2	29 (21-48)
PTZ (sn)	12,8±1,4	12 (11-18)
INR	1±0,1	1,1 (0,9-1,6)

Tablo 21. Olguların 1. yıl hemogram değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	11350±3990	10700(3700-23000)
Hemoglobin, g/dl	11,7±1,1	12(10-17)
Hematokrit, %	36,3±3	36 (32-48)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	76±5,4	77 (60-87)
Trombosit, X10³/ mm³	382900±105500	363000 (182000-637000)

Tablo 22. Olguların 1. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	10±3,4	10 (3-18)
Kreatinin (mg/dL)	0,27±0,68	0,2 (0,01-6,2)
Sodyum (mmol/L)	136±2,9	137 (126-141)
Potasyum (mmol/L)	4,5±0,62	4,5 (2,5-6,5)
Klor (mmol/L)	103±4,2	104 (84-112)
Kalsiyum (mg/dL)	9,9±0,4	10 (9-10,7)
Fosfor (mg/dL)	5,1±0,78	5,2 (2-6,4)
Magnezyum (mg/dL)	2,1±0,2	2,1 (1,8-2,8)
Glukoz (mg/dL)	89±21	85 (60-169)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	45±27	38 (17-184)
Alanin aminotransferaz (U/L)	27±35	19 (10-310)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	10±4,4	9 (3-27)
Total billurubin (mg/dL)	0,4±0,3	0,3 (0,1-1,6)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,1±0,1	0,08 (0,01-0,6)
Amilaz (U/L)	72±45	57 (19-219)
Lipaz (U/L)	44±64	21 (3-198)
Albumin (g/dL)	4,1±0,3	4,1 (3,6-5)
D vitamini (ng/mL)	23±13,5	21 (8-59)
Folat (ng/mL)	17,7±5,8	19 (5,5-25)
B12 vitamini (pg/mL)	430±240	350 (76-1000)
Ferritin (ng/mL)	34±32	23 (3-139)
Demir (µg/dL)	52±24	51 (6-98)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	320±68	320 (192-450)
aPTT (sn)	30±8,3	29 (21-72)
PTZ (sn)	13±2	12,4 (11-21)
INR	1,3±0,2	1 (0,9-1,9)

Tablo 23. Olguların 3. yıl hemogram değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	9600±2900	9150 (3700-19300)
Hemoglobin, g/dl	12,3±0,9	12 (10-16)
Hematokrit, %	37±2,5	37 (31-46)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	78±4,6	79 (61-90)
Trombosit, X10³/ mm³	347000±95600	333000 (185000-670000)

Tablo 24. Olguların 3. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	10±2,9	10 (2,7-17)
Kreatinin (mg/dL)	0,26±0,09	0,2 (0,1-0,7)
Sodyum (mmol/L)	138±2,2	138 (132-143)
Potasyum (mmol/L)	4,5±0,45	4,4 (3,5-6,1)
Klor (mmol/L)	103±2,86	104 (96-110)
Kalsiyum (mg/dL)	9,8±0,42	9,9 (8,8-11)
Fosfor (mg/dL)	4,9±0,6	5 (3-6,2)
Magnezyum (mg/dL)	2±0,18	2 (1,6-2,5)
Glukoz (mg/dL)	88±16	85 (54-144)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	38±16	35 (14-115)
Alanin aminotransferaz (U/L)	24±28	18 (9-262)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	11±4,1	11 (6-28)
Total billurubin (mg/dL)	0,34±0,16	0,3 (0,1-0,9)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,07±0,049	0,07 (0,01-0,37)
Amilaz (U/L)	105±119	81 (37-896)
Lipaz (U/L)	171±955	18 (3-6580)
Albumin (g/dL)	4,1±0,3	4,1 (3,4-5)
D vitamini (ng/mL)	25,8±18,7	23,5 (4-77)
Folat (ng/mL)	15,7±5,5	16,5 (6-24)
B12 vitamini (pg/mL)	385±290	300 (103-1500)
Ferritin (ng/mL)	31±24,6	24 (7,4-150)
Demir (µg/dL)	74±33	73 (10-160)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	290±74	280 (175-510)
aPTT (sn)	30±9,8	28 (18-90)
PTZ (sn)	12,6±2,1	12 (11-25)
INR	1±0,2	1 (0,9-2,2)

Tablo 25. Olguların 5. yıl hemogram değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	9240±4350	8550 (5200-35900)
Hemoglobin, g/dl	12,4±0,9	12,5 (11-15)
Hematokrit, %	37±2,6	38 (31-44)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	79±3,8	80 (68-88)
Trombosit, X10³/ mm³	342360±88700	335000 (191000-580000)

Tablo 26. Olguların 5. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	10±2,5	10 (4-18)
Kreatinin (mg/dL)	0,3±0,12	0,3 (0,12-0,9)
Sodyum (mmol/L)	138±2,7	138 (131-147)
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,45	4,3 (3,7-6)
Klor (mmol/L)	103±2,1	103 (97-107)
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,5	9,7 (7,8-11)
Fosfor (mg/dL)	4,7±0,7	4,8 (3,1-6)
Magnezyum (mg/dL)	2±0,16	2 (1,6-2,7)
Glukoz (mg/dL)	87±17	86 (52-144)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	34±14	31 (14-113)
Alanin aminotransferaz (U/L)	21±15	17 (9-109)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	13,4±7	12 (7-48)
Total billurubin (mg/dL)	0,37±0,2	0,3 (0,1-1,2)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,07±0,044	0,08 (0,01-0,3)
Amilaz (U/L)	83±52	71 (24-309)
Lipaz (U/L)	20±26,7	13 (3-168)
Albumin (g/dL)	4,8±0,4	4,2 (3,5-4,8)
D vitamini (ng/mL)	23±16,7	21 (4,6-95)
Folat (ng/mL)	14,8±5,5	12,4 (7,6-25)
B12 vitamini (pg/mL)	300±140	250 (92-600)
Ferritin (ng/mL)	26±18	20 (3,4-68)
Demir (µg/dL)	75±32	68,5 (14-150)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	280±60	280 (185-430)
aPTT (sn)	29±4	29 (22-40)
PTZ (sn)	12±1,1	12 (10-15)
INR	1±0,1	1 (0,9-1,3)

Tablo 27. Olguların 7. yıl hemogram değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Lökosit /mm³	8700±3200	7750 (4600-19000)
Hemoglobin, g/dl	12,5±1,2	12,5 (10-15)
Hematokrit, %	37±3,2	37 (33-47)
Ortalama eritrosit hacmi, fL	79±4,6	79 (65-90)
Trombosit, X10³/ mm³	362400±106150	346000 (218000-615000)

Tablo 28. Olguların 7. yıl biyokimya ve koagülasyon değerleri

Parametreler	Ortalama±ss	Medyan (min-max)
Kan üre azotu (mg/dL)	9±3,6	8 (4,7-22)
Kreatinin (mg/dL)	0,3±0,12	0,3 (0,2-0,7)
Sodyum (mmol/L)	137±2,3	138 (132-142)
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,43	4,3 (3,7-5,3)
Klor (mmol/L)	102±2,2	103 (96-106)
Kalsiyum (mg/dL)	9,5±0,6	9,7 (8-11)
Fosfor (mg/dL)	4,3±0,86	4,6 (2-5,6)
Magnezyum (mg/dL)	2,1±1	1,9 (1,5-5,8)
Glukoz (mg/dL)	85±17	83 (50-122)
Aspartat aminotransferaz (U/L)	41±55	29 (13-340)
Alanin aminotransferaz (U/L)	27±46	19 (7-288)
Gama glutamiltransferaz (U/L)	13±6	12 (7-32)
Total billurubin (mg/dL)	0,3±0,11	0,3 (0,1-0,5)
Direkt billurubin (mg/dL)	0,07±0,02	0,06 (0,04-0,1)
Amilaz (U/L)	87±39	77 (29-210)
Lipaz (U/L)	26±47	15 (1-239)
Albumin (g/dL)	4±0,42	4,2 (3,1-4,8)
D vitamini (ng/mL)	23,4±19	22 (2,7-85)
Folat (ng/mL)	13,6±6	12 (4,4-23)
Ferritin (ng/mL)	28±15	27 (6-57)
Demir (µg/dL)	51±31	47 (5,4-104)
Demir bağlama kapasitesi(µg/dL)	320±72	330 (220-470)
aPTT (sn)	28±4,4	26 (22-38)
PTZ (sn)	12±1,2	12 (10-15)
INR	0,99±0,1	1 (0,85-1,2)

Olguların izlemleri süresince %95,9'nun dornaz alfa, %94,8'inin pankreatik enzim, %74,2'sinin multivitamin ve %70,1'inin çinko tedavisi aldığı tespit edildi. Olguların aldıkları diğer tedaviler Tablo 29'da ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 29. Olguların aldıkları tedaviler

İlaç	n (%)
Dornaz alfa	93 (%95,9)
Pankreatik enzim	92 (%94,8)
Multivitamin	72 (%74,2)
Çinko	68 (%70,1)
DEKAs*	56 (%57,7)
Enteral ürün	40 (%41,2)
Proton pompa inhibitörü	25 (%25,8)
Demir	11 (%11,3)
%3 SF**	11 (%11,3)
Ursodeoksikolik asit	3 (%3,1)
İnhaler mannitol	2 (%2,1)

*DEKAs :A, D, E VE K vitaminlerinin emilimini optimize eden multivitamin ve mineral besin takviyesi **SF :Serum fizyolojik

Kistik fibrozis tanılı ancak poliklinik takiplerine düzenli gelmediği için verileri yetersiz olan ve çalışmadan çıkarılan sekiz olgunun beşinde pankreatik yetmezlik, ikisinde kabızlık ve birinde GÖRH tanısı mevcut idi. Mekonyum ileusu ve nazal polip tanısı olan iki olgunun operasyon öyküsü, beş olgunun hastaneye yatış öyküsü var idi. Olgulardan yedisi topuk kanı taraması ile yenidoğan döneminde, birisi yağlı ishal ve ter testi ile tanı konulan olgular idi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda GİS tutulumu olan KF tanılı 97 olgunun klinik durumu, laboratuvar değerleri, antropometrik ölçümleri, görüntüleme bulguları, genetik özellikleri ve prognozları geriye dönük olarak incelendi.

Olguların erkek/kız oranı 0,79 (43/54) idi. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2021 verilerine göre bu oran 1,06 olarak, Avrupa Kistik Fibrozis topluluğunun 2021 verilerine göre ise 1,09 olarak bildirilmiştir (130, 131). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında ise Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları hastanesinde 2013 yılında yapılan çalışmada bu oran 0,85 olarak, Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümünde 2002 yılında yapılan çalışmada ise 0,71 olarak tespit edilmiştir (132, 133).

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu nedenle akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde ve özellikle bölgemizde yüksek oranda görülmesi beklenen bir durumdur. Çalışmamızda 54 (%55,6) olgunun anne ve baba arasında akrabalık ve 16 (%16,5) olguda aile öyküsü var idi. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2021 verilerine göre aile öyküsü oranı %14,4 olarak bildirilmiştir (130). Amerika ve Avrupa'da akraba evliliği oranı düşük olduğu için çalışmalarda bu oranla ilgili net bir bilgiye ulaşılamamıştır. Çetinkaya ve ark.'nın 2012 yılında KF tanılı 300 olgu üzerinde yaptığı çalışmada olguların %39,7 oranında anne ve baba arasında akrabalık ve %14,3 oranında KF nedeniyle izlenen kardeş öyküsü bildirilmiştir (134). Timurağaoğlu ve ark.'nın Diyarbakır'da yaptığı çalışmada anne-baba akrabalık oranı %62,5 ve KF tanılı kardeş öyküsü oranı %29,2 olarak bildirilmiştir (135). Bizim bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Erken tanı ve yeni gelişen tedavi yöntemleri ile KF tanılı olgularda yaşam süresi uzamıştır. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2021 verilerine göre ortalama yaş 23,8 ve ortanca yaş 21,4 olarak bildirilmiştir (130). Bizim çalışmamızda ortalama yaş sekiz yaş yedi ay ve ortanca yaş yedi yaş bir ay olarak bulunmuştur. Çalışmamızda yaş ortalamasının düşük olması çalışmanın bir çocuk kliniğinde yürütülmesine bağlanmıştır. Türkiye'de Doğru ve ark.'nın 23 merkezden 1170 KF tanılı olguya ait 2017'de toplanan verileri kullanarak yaptığı çalışmada en yaşlı olgu 42 yaşında idi ve ortanca yaş 7,3 yaş olarak bildirilmiştir (136).

Topuk kanı tarama programına 1 Ocak 2015 itibariyle KF'in de dahil edilmesiyle erken tanı şansı doğmuş, bunun da mortalite ve morbiditeye olumlu etkileri olmuştur. Çalışmamızda KF tanı yaşı ortalaması bir yaş altı ay, ortanca tanı yaşı beş ay olarak bulunmuştur. Doğru ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortanca tanı yaşı 1,7 yaş olarak bildirilmiştir (136). Yurt dışı kaynaklara bakıldığında Avrupa Kistik Fibrozis topluluğunun verilerine göre ortalama tanı yaşı 0,8 yaş ve ortanca tanı yaşı 3,6 ay, Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2021 verilerine göre ise ortanca tanı yaşı üç ay olarak bildirilmiştir (130, 131). Daha uzun süredir KF'in tarama programında olduğu gelişmiş ülkelerde ortanca tanı yaşının daha düşük olması beklenen bir durumdur.

Kistik fibrozis solunum sistemi, GİS, ter bezleri, ürogenital sistem, endokrin sistem gibi birçok sistemi etkileyen ve bunun sonucu olarak birçok farklı belirti ve bulgu ile farklı zamanlarda başvurabilen multisistemik bir hastalıktır. Olguların ortalama ilk bulgu yaşı dokuz ay ve ortanca ilk bulgu yaşı üç ay olarak tespit edilmiştir. Literatürde ilk bulgu yaşı ile ilgili yeterli veri bulunamamıştır. Olguların ilk bulgularında %61,9 oranıyla ilk sırada akciğer enfeksiyonu olduğu görüldü. Bunu sırası ile kilo alamama (%20,6), ishal (%13,4), kusma (%8,2), hiponatremi (%3,1), nazal polip (%1) ve mekonyum ileusu (%1) izlemekte idi. Kıbrıs'ta 2021 yılında Yiallouros ve ark. tarafından yapılan çalışmada olguların başvuru belirtileri sırası ile; solunum semptomları (%46,2), gelişme geriliği veya malnütrisyon (%40,4), dehidratasyon ya da elektrolit dengesizliği (%32,7), steatore veya diğer GİS semptomları (%13,5) olarak saptanmıştır (137). En sık görülen ilk bulgular açısından çalışmamızla benzerdi. Erdem ve ark.'nın 2013'de yaptığı çalışmada ise olguların en sık başvuru yakınmalarında birinci sırada GİS semptomları, ikinci sırada solunum semptomları ve üçüncü sıklıkta psödobartter sendromu kliniği tespit edilmiştir (132). Bu yönüyle bizim çalışmamızdan farklılık göstermiştir. Lai ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada 27703 KF tanılı olgunun tanı alma nedenleri incelenmiş ve bulgular beş gruba ayrılarak analiz edilmiştir. Bunlar; solunum ve GİS semptomları ile başvuranlar %37, gelişme geriliği/malnütrisyon ve/veya yağlı dışkı gibi GİS semptomları ile başvuranlar %23,8, izole solunum sistemi bulguları ile başvuranlar %22,9, solunum ve/veya GİS semptomlarına ek olarak KF'in daha az yaygın semptomaları olan elektrolit imbalansı, rektal prolapsus, karaciğer hastalığı, nazal polip gibi 'diğer' semptomlarla başvuranlar %13,1 olarak tespit edilmiştir (138).

Olguların operasyon öyküleri incelendiğinde beş (%5,2) olguda operasyon öyküsü var idi. Endikasyon olarak ise iki olgunun inguinal herni, bir olgunun mekonyum ileusu, bir olgunun nazal polip ve bir olgunun ekstremitte fraktürü nedeni operasyon olduğu tespit edildi. Olguların %77,3 gibi yüksek bir oranda hastane yatış öyküsü olduğu tespit edildi. Yatış endikasyonları ise akciğer enfeksiyonu (%55,7), dehidratasyon (%25,8), hiponatremi (15,5), pankreatit (%3,1) ve mekonyum ileusu (%1) olarak sıralandı. Trapnel ve ark.'nın 2020'de yaptığı çalışmada hastaneye yatış endikasyonları çocuk yaş grubunda sırası ile pulmoner alevlenme (%69), GİS komplikasyonları (%9) ve pulmoner komplikasyonlar (%3) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadaki amaç PERT kullanımının KF tanımlı hastalarda hastaneye yatış oranının nasıl etkilendiği idi ve sonuç olarak PERT'e uyum ve VKİ'deki artışın yıllık hastaneye yatış sayısı ve süresinde azalma ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (139).

Kafkas ırkında daha sık görülen otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olan KF hastalığının oluşmasından sorumlu KFTR geninde şimdiye kadar 2000'den fazla varyant tespit edilmiştir. Genetik alanındaki gelişmeler ile bu sayı giderek artmaktadır. Çalışmamızda olguların tamamına genetik analiz yapılmıştı. Yeni nesil dizileme yöntemi kullanılarak çalışılan KFTR geninde olguların sekizinde herhangi bir varyanta rastlanmamıştır. En sık görülen varyant F508del (%14,4) idi. Sıklık sırasına göre diğer varyantlar; L997F (%6,2), V470M (%4,1), M470V (%4,1), I148T (%3,1), R347P (%3,1) ve P1013L (%3,1) idi. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı verilerine göre 2021 yılında kayıtlı tüm KF olgularında en sık görülen varyant %85,5 görülme oranı ile F508del idi. Sık görülen diğer varyantlar ise G542X (%4,5), G551D (%4,2), R117H (%3,3) ve N1013K (%2,4) idi. R117H varyantının görülme sıklığında son yıllarda bir artış olduğu tespit edilmiştir. (130). Avrupa Kistik Fibrozis topluluğu veri tabanındaki 19 ortak varyant incelendiğinde F508del varyantının %83,2 görülme oranı ile ilk sırada yer aldığı görülmektedir. En sık görüldüğü ülke ise Danimarka olarak tespit edilmiştir. Varyantlar içinde %2,9 oranında görülen 2789+5G->A varyantının en sık görüldüğü ülkenin Türkiye olduğu tespit edilmiştir (131). Bu varyantın bizim çalışmamızda 3 (%3,1) olguda tespit edilen c.2657+5G>A varyantı ile aynı olduğu sadece isimlendirme farklılığı olduğu tespit edildi. Ülkemizde İç Anadolu Bölgesi'nde 2014-2017 yılları arasında üç merkezde 215 olgu üzerinde yapılan çalışmada F508del (%29,6) ilk sırada görülen varyanttı. Sıklık sırasına göre diğer varyantlar G85E (%8,2), N1303K (%8,2) ve

Y515X (%7,5) idi. Bu çalışmada 215 KF olgusunda 63 farklı varyant tespit edilmiş idi (140). Bizim çalışmamızda ise 51 farklı varyant tespit edildi. Yapılan araştırmalardan da görüldüğü üzere Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz bölgesi varyant heterojenitesinin en sık görüldüğü bölgedir (141, 142). Çalışmamız varyant heterojenitesi açısından literatürü destekler niteliktedir.

Gastrointestinal sistem, solunum sisteminden sonra KF'in en sık tuttuğu ikinci sistemdir. Klinik bulguları ile mortalite ve morbidite üzerinde doğrudan veya dolaylı büyük etkisi vardır. Olguların tanısının erken konup, müdahale edilmesi bu noktada önem arz etmektedir. Çalışmamızdaki olguların GİS tutulumunun tanı yaşı ortalaması 21 ay ve ortancası dokuz ay idi. Gastrointestinal sistem tutulum tanıları incelendiğinde, pankreatik yetmezlik olguların %75,3'ünde tespit edildi. Çetinkaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada olguların %94,8'inde pankreatik yetmezlik tespit edilmiş ve tedavi başlanmıştır. Ancak bu tanının klinik olarak konulduğu belirtilmiştir. Buna neden olarak fekal elastaz ve serum tripsinojen düzeyinin bulunulan merkezde ölçülememesi gösterilmiştir (134). Aynı durum çalışmamızı yürüttüğümüz merkez için de söz konusudur. Eğer bu ölçümler yapılabilseydi pankreatik yetmezliğin gerçek prevalansı ile ilgili daha net veriler ortaya konabilir ve gereksiz PERT kullanımının önüne geçilebilirdi. Kistik fibrozis infant klinik bakım kılavuzları, iki KFTR varyantı ile birlikte fekal elastaz düzeyi 200 µg/g altında ve/veya malabsorbsiyon belirtileri olan pankreatik yetmezlikli olgulara PERT'nin başlanmasını önermektedir (124). Erken pankreas yetmezliğinin KF'de büyüme ve beslenme üzerine etkisinin araştırılması amaçlı yapılan bir çalışmada yenidoğan tarama programı tarafından tanımlanan 49 bebeğin %79'unda altı aylıkken, %92'sinde 12 aylıkken yağ malabsorbsiyonu olduğu tespit edilmiştir (143). Literatüre göre çalışmamızda daha az oranda pankreatik yetmezlik tanısı konulduğu gözlenmiştir.

Uzun yıllardır pankreatik yetmezlik, malabsorbsiyona sekonder kronik ishal ve büyüme geriliği KF'li hastalarda GİS tutulumunun odak noktasıdır. Ancak gelişen enzim tedavisi yöntemi, yenidoğan taraması ve hayatta kalma süresinin artmasıyla diğer klinik bulgular da ön plana çıkmaya başlamıştır. Bunlardan biri olan kabızlık çalışmamızda %30,9 oranında üçüncü sıklıkta görülen tanıdır. Kistik fibrozis hastalarında kabızlık prevalansı %10 ile %57 arasında geniş bir yelpazede değişmektedir. Bu farklılık ile ilgili kabızlık için kullanılan farklı tanımlamalar ve

kriterler neden gösterilmiştir (144). Kistik fibrozis tanılı 34 olgunun katıldığı bir çalışmada kabızlık ağırlıklı olarak kızlarda görülmekle birlikte çocuk ve ergenlerin %44'ünde tespit edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda KF ilişkili kabızlığı olan olguların toplam ve segmental sağ kolon geçiş süresinin uzamış olduğu tespit edilmiştir (145). Santos ve ark.'nın bir KF merkezinde 77 olgu üzerinde yaptığı çalışmada ise %46,8 oranında GİS belirtisi görüldüğü ve bunlardan kabızlığın daha yaygın görülen bir belirti olduğu tespit edilmiştir (146).

Gastroözofageal reflü; öksürme ile artan karın içi basınç, fizyoterapi uygulamaları ve kullanılan ilaçlar nedeniyle KF'li hastalarda sıklıkla görülmektedir (147). Bongiovanni ve ark.'nın KF'li olgularda GÖRH'nin patofizyolojisi, tanı-tedavi seçenekleri ve komplikasyonları ile ilgili yaptıkları derleme niteliğindeki çalışmada prevalansın yaklaşık %27-87 aralığında görüldüğü, asidik karakterdeki reflünün daha yaygın olduğu ve tipik reflü semptomlarının olguların sadece %30'unda görüldüğü tespit edilmiştir (148). Amerika Kistik Fibrozis Vakfı 2021 verilerine göre ise GÖRH olguların %36,2'sinde görülmektedir (130). Woodley ve ark.'nın KF olgularında GÖRH'nin yaş spektrumu ile ilişkisini incelediği bir çalışmada, yaş ve artan asit maruziyetinin distal özofagusta azalmış başlangıç empedansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (149). Literatürde GÖRH'nin azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (150, 151). Bu nedenle GÖRH'nin erken tanınması ve kontrol altına alınmasının olguların prognozu üzerinde etkili olabileceği öngörülmektedir. Türkiye'de yapılan iki çalışmada GÖRH prevalansı %2,3 ve %4 olarak bulunmuştur (134, 136). Çalışmamızda ise olguların %14,4'ü GÖRH tanısı almıştır. Yurtdışı kaynaklara göre ülkemizde yapılan çalışmalarda GÖRH prevalansının düşük olduğu açıkça görülmektedir. Bu duruma olguların bölgesel beslenme farklılıkları, genetiğin etkisi ya da tanı konma aşamasında yaşanan problemler gibi etiyolojiye yönelik araştırmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı KF'in ilk üç ölüm nedeni arasındadır. Karaciğer hastalığı sıklığı ergenlik döneminde artmaktadır ve KF hastalarında erken tanı ve yeni tedavi yöntemleri ile beklenen yaşam süresi artmış bu nedenle karaciğer hastalığının tanımlanması, değerlendirilmesi ve tedavisi son dönemde daha çok ilgi gören bir konu haline gelmiştir. Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı; hepatik ve

biliyer enzimlerde hafif yükseklik olmasından, hepatosteatoz, hepatomegali, PHT ve dekompanse siroza kadar uzayan geniş bir yelpazeye sahiptir. Ancak KFKH tanısı için standardize edilmiş bir tanı kriteri halen yoktur (152). Bu nedenle olguların gerçek prevalansı ile ilgili kısıtlılıklar vardır. Çalışmamızda olguların karın USG bulgularında karaciğer parankim heterojenitesi (%14,4), hepatomegali (%12,4) ve hepatosteatoz (%4,1) tespit edildi. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı verilerine göre ise karaciğer tutulumu; sirotik karaciğer hastalığı (%3,1), sirotik olmayan karaciğer hastalığı (%3,3), hepatosteatoz (%0,7) ve akut hepatit (%0,1) olarak bildirilmiştir (130). Avrupa Kistik Fibrozis topluluğunun birçok ülkeden aldığı verilerle derlediği çalışmada 2021’de Türkiye’de olguların %1,4’ünde karaciğer hastalığı ile ilgili belirsizlik/kayıp, %85’inde karaciğer hastalığı olmayan, %1,7’sinde siroz ile birlikte PHT/hipersplenizm, %0,9’unda siroz ancak PHT/hipersplenizm olmadan, %1,1’inde siroz ancak PHT belirsiz, %9,7’sinde siroz olmadan karaciğer hastalığı tespit edilmiştir (131). Doğru ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise %7,9 oranında kronik karaciğer hastalığı tespit edilmiştir. Bu ‘kronik karaciğer hastalığı’ tanımı içinde siroz olmadan karaciğer hastalığı, PHT/hipersplenizm olsun ya da olmasın siroz olgularını kapsamaktadır (136). Çalışmamızda siroz ve siroza sekonder gelişen PHT/hipersplenizm hiçbir olguda tespit edilmedi. Buna neden olarak çalışmamızın çocuk kliniğinde yürütülmesi nedenli yaş ortalamasının düşük olması ve KFKH’na bağlı siroz ve komplikasyonlarının insidansının ergenlik ve sonrasında artmasının beklenmesi gösterilebilir.

Pankreatit KF olgularında hayatlarının erken döneminde pankreas parankim kayıpları nedenli tarihsel olarak nadir görülen bir durumdur. Ancak yenidoğan tarama programları sayesinde erken tanı ve tedavi, genetikteki gelişmeler, KFTR modülatör tedavileri nedeni ile pankreatit geçiren KF’li hasta sayısında bir artış olmuştur (153). Pankreatit pankreatik yetmezliği hafif olan olgularda daha sık görülmektedir. Nispeten pankreatik fonksiyonların korunduğu KFTR sınıf 4, 5 ve 6 mutasyona sahip olgularda daha sık görülmesi beklenmektedir (154). Eskiden KF olgularında ekzokrin pankreas disfonksiyonunun hayatın erken döneminde başlamasıyla geri döndürülemez olduğuna inanılıyordu. Ancak güçlü bir KFTR güçlendiricisi olan İvakaftor bu teoriyi çürütmüştür (153). Yapılan çalışmalar İvakaftor tedavisi sonrası fekal elastaz 1 ölçümlerinde iyileşme olduğunu gösterdi (155, 156). Ancak pankreas fonksiyonundaki bu restorasyon ve pankreatik yetersizlik oranında azalma pankreatit geçiren KF olgularının oranında

artışı da beraberinde getirmektedir (153). Büyük bir KF kohortunda yapılan çalışmada %1,24 oranında pankreatit saptanmıştır. Çalışma kendi içinde gruplandırılmış ve pankreatik yeterliliği olan hastalarda %10,3 oranında ve pankreatik yetersizliği olan olgularda %0,5 oranında görüldüğü ortaya konmuştur (157). Çalışmamızda dört (%4,1) olguda pankreatit saptandı. Bu olguların sadece biri pankreatik yetmezlik tanısı ile takip edilmiş, diğer üç olgu pankreatik fonksiyon açısından yeterli kabul edilmiştir. Çalışmamız bu açıdan literatürü destekler niteliktedir.

Mekonyum ileusu KF'in ilk bulgularındandır ve KF'li olgularda %20'lere varan oranda görülebilmektedir (158). Bu nedenle mekonyum ileusu olan olgular KF açısından taranmalıdır. Bizim çalışmamızda sadece bir olguda (%1) saptanmıştır. Mekonyum çıkışının 48 saate kadar uzadığı ve sonrasındaki hafta içinde iki kez az miktarda mekonyum çıkışının olduğu 11 günlük miadında bir olgunun sunulduğu bir çalışmada olgunun sonraki süreçte bağırsak perforasyonu, peritonit ve şok tablosuna kadar giden uzun bir yoğun bakım süreci olmuştur. Yapılan tetkiklerde yenidoğan taraması pozitif sonuçlanmış ve KF tanısı gen analizi ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada dikkat çekilmek istenen nokta geciken mekonyum geçişi ve yaşamın ilk haftasında azalmış dışkı çıkışının tarama sonuçları gelene kadar KF için şüphe ve ek değerlendirmeye yol açması gerektiğidir (159).

Optimal beslenme desteği KF yönetiminin hastalık tanımlandığından beri en önemli parçası olmuştur. Kistik fibroziste malnütrisyon, malabsorbsiyon ile komplike hale gelen, enerji ihtiyaçları ile gıda alımı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar PERT, yağda çözünen vitamin takviyesi ile yüksek kalorili ve yağdan zengin diyetin KF için beslenme bakımının standartı olarak kabul edilirdi (160). Yeni araştırmalar ise uzun vadeli sonuçları iyileştirmek için protein alımının artırılmasına yönelik tavsiyelerin de gerekli olduğu yönündedir (161). Yeterli uygun beslenme ve büyümenin hastalığın prognozu ile doğrudan ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (162). Kistik fibrozisli olgularda beslenme yeterliliğinin değerlendirilmesinde erişkin yaş grubu için VKİ ölçümlerinin kullanılması önerilirken, çocukluk yaş grubunda optimal bir değerlendirme için kesin bir sonuca varılamamış olup araştırmalar halen devam etmektedir. Zhang ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada VKİ persentili ile ideal vücut ağırlığı yüzdesi (İVA%) karşılaştırılmıştır. İdeal vücut ağırlığı yüzdesinin, malnütrisyonu göstermede kısa boylu olgularda yetersiz

kaldığı, uzun boylu olgularda ise fazla hassas olduğu sonucuna varılmıştır (163). Amerika Kistik Fibrozis Vakfı antropometrik değerlendirme için popülasyonu yaşa göre gruplara ayırmış, iki yaşından küçük infant ve çocuklar için boya göre ağırlık ve boy-kilo persentilini, iki yaş ve üzeri çocuklar için ise boy-kilo ve VKİ persentillerini kıstas almıştır. Her iki yaş grubu ve üç ölçüt içinde önemli farklılık gözlenmiştir (130). Çalışmamızda antropometrik değerlendirme için tüm olguların kilo ve boy persentil ve SD skoru, VKİ persentil ve SD skoru, yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy yüzdeleri, tanı anından itibaren altıncı ay, birinci yıl, üçüncü yıl ve beşinci yılda hesaplandı ve karşılaştırıldı. Olguların kilo-boy persentil, SD skorları, yaşa göre ağırlık ve yaşa göre boy yüzdeleri zaman içerisinde olumlu yönde anlamlı bir farklılık gösterdi ($p<0,05$). Ancak olguların kilo boy SD persentillerinde anlamlı artışa rağmen VKİ persentil ve SD skoru değerlerinde literatürle uyumlu olarak zaman içerisinde anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$). Çalışmamızdaki olguların yaş ortalamasının düşük olması ve boy ve kilonun birlikte arttığından dolayı VKİ değerlerinde anlamlı farklılığın gözlenemediği kanaatindeyiz.

Kistik fibrozis hastalığında en sık tutulan sistem solunum sistemidir. Hastalığın doğası gereği olgular hayatları boyunca birçok kez akciğer enfeksiyonu geçirebilmektedir. Klinik izlemde solunum sistemi bulguları baskın olan hastalara enfeksiyon dönemlerinde yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) çekilmektedir. Çalışmamızda KF tanılı olguların tüm tomografi görüntülemeleri değerlendirmeye alınmıştır. Çekilen bilgisayarlı tomografilerin daha çok HRCT olduğu nadiren karın BT çekildiği tespit edildi. Buna neden olarak karın görüntülemesinde USG tercih edilmesi gösterilebilir. Brody ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hafif ve orta şiddette akciğer hastalığı olan KF tanılı olguların HRCT ve SFT ölçümlerinin karşılaştırılmış ve olguların %35'inde bronşektazi, %15'inde mukus tıkaçı, %63'ünde hava hapsi tespit edilmiştir. Çalışmada HRCT skorları ile SFT ölçümleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (164). Çalışmamızda 40 (%41,2) olgunun BT görüntülemesi var idi. Olguların HRCT görüntülemelerinde; %10,3'ünde bronşektazi, %8,2'sinde akciğer parankiminde konsolidasyon, %8,2'sinde atelektazi, %6,2'sinde hava kisti, %2,1'inde retikulonodüler görünüm saptandı. Karın BT görüntülemelerinde üç olguda (%3,1) pankreatit lehine bulgular saptandı.

Ultrasonografi KF olgularında karaciğer hastalığının tespiti ve takibinde son 20 yılda giderek daha da önem kazanmıştır. Günümüzde USG; fokal biliyer fibrozis, multinodüler siroz, steatoz ve safra kesesi anormalliklerini tespit edebilmektedir (79). Çalışmamızda 78 olgunun karın USG görüntülemesi var idi. Ultrasonografi görüntülemelerinden %50,5'i normal, %14,4'ünde karaciğer parankim heterojenitesi, %12,4'ünde hepatomegali, %5,2'sinde safra kesesi taşı, %4,1'inde hepatosteatoz, %4,1'inde nefrolitiazis, %1'inde renal parankimal hastalık, %1'inde safra kesesi hipoplazisi ve %1'inde pankreas parankim heterojenitesi saptandı. Tabori ve ark.'nın KF tanılı olgulara 6-12 ay aralıklarla rutin USG kontrolü yaptıkları bir merkezde çalışmaya 114 olgu dahil edilmiş ve pankreatik lipomatozis (%88), hepatosteatoz (%37), hepatomegali (%31), bağırsak duvarında kalınlaşma (%23), küçük safra kesesi (%21), karaciğer parankim heterojenitesi (%22), splenomegali (%11) ve kolelitiazis (%3) tespit edilmiştir (165). Çalışmamızdan farklı daha yüksek oranda karaciğer tutulum bulguları ve USG bulgularındaki çeşitlilik olması olguların daha sık aralıklarla USG ile görüntülenmesine veya USG cihazlarının görüntü kalitesinin farklı olması gibi nedenlere bağlanabilir. Pankreatik yetersizliği olan KF olgularında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) şiddetli pankreas yağ infiltrasyonu ve USG'de hiperekojen pankreas görüntüsü oluşmaktadır. Ultrasonografi ve MRG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada pankreas fonksiyonları yeterli KF tanılı olgularda pankreas hiperekojenitesinin MRG'de yağ infiltrasyonu ile birlikte bulunmadığı görülmüştür. Manyetik rezonans görüntüleme tarafından tespit edilen pankreastaki yağ infiltrasyonunun KF'de ekzokrin pankreas yetmezliğini göstermede sonografik hiperekojeniteden daha iyi olduğu tespit edilmiştir (166).

Kistik fibrozis tanılı olgularda anemi sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı oranlar tespit edilmiştir. Çetinkaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada anemi sıklığı %40,9 iken, Elmas ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %60 oranında tespit edilmiştir (134, 167). Çalışmamızda ise anemi sıklığı %23 oranında tespit edildi. Olguların tanı anındaki ALT ve GGT değerleri incelendiğinde %15 oranında ALT yüksekliği ve %25 oranında GGT yüksekliği olduğu görüldü. Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığının yaşamın ileri dönemlerinde daha sık görüldüğü göz önüne alındığında tanı anından itibaren olguların yedinci yıl verilerini incelendi ve ALT yüksekliğinin %2 olguda ve GGT yüksekliğinin %10 olguda yüksek olduğunu tespit edildi.

Çalışmamızda geçmişe yönelik dosya incelemesi ile olguların tüm izlem süreçleri boyunca aldıkları tedaviler kaydedildi. Olguların %95,9'nun dornaz alfa, %94,8'inin pankreatik enzim, %74,2'sinin vitamin desteği, %57,7'sinin DEKAs, %41,2'sinin enteral ürün, %25,8'inin proton pompa inhibitörü, %11,3'ünün demir tedavisi, %3,1'inin ursodeoksikolik asit kullandığı tespit edildi. Dornaz alfa tedavisi altı yaş üzeri tüm olgulara önerilirken altı yaş altında belirli endikasyonlarda kullanılması önerilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar yenidoğan döneminden itibaren kullanılan dornaz alfanın akciğer bulgularının progresyonunda yavaşlamaya yol açtığını göstermiştir (168). Amerikan Kistik Fibrozis Vakfının verilerine göre olguların %88,4'ü dornaz alfa kullanmaktadır (130). Popülasyonumuzun yaş ortalamasına göre yüksek oranda dornaz alfa kullanımı olduğu görülmektedir. Kistik fibrozis tanılı olguların %80-90'ında pankreatik yetmezlik tablosu gelişmekte ve erken tedavi edilmesi beslenme durumu ve dolayısıyla akciğer durumunu olumlu yönde etkilemektedir. Avrupa Kistik Fibrozis topluluğunun açıkladığı verilere göre Türkiye'de pankreatik enzim kullanım oranı %80-90 civarında tespit edilmiştir (131). Çalışmamızda literatürden daha yüksek oranda PERT kullanımı olduğunu görmekteyiz. Çalışma GİS tutulumu olan KF olguların incelenmesi nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz. Ursodeoksikolik asit KF tanılı hastalarda genelde karaciğer hastalığının tedavisinde ya da safra taşı için kullanılmaktadır. Colombo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ciddi karaciğer hastalığı insidansının rutin UDCA tedavisi veren ve vermeyen KF merkezleri arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir (169). Amerikan Kistik Fibrozis vakfı verilerine göre karaciğer fonksiyon testleri anormal olan veya KFKH'dan şüphe duyulan olgulara (%12,3) UDCA reçete edilmiştir (130). Doğru ve ark.'nın yaptığı çalışmada olguların %16,3'ü UDCA tedavisi görmekteydi (136). Literatüre göre çalışmamızı yürüttüğümüz merkezde daha az oranda UDCA reçete edildiği görülmektedir. Pankreatik yetmezliği olan olguların %10-35'inde yağda eriyen vitamin eksikliği görülmektedir. Bununla birlikte olguların klinik belirti göstermesi nadir görülen bir durumdur (170). Bu nedenle kılavuzlar yağda eriyen vitamin düzeylerinin yılda en az bir kez ölçülmesi gerektiğini önermektedir (171). Kistik fibrozis ve pankreatik yetmezliği olan preadölesan grup üzerinde yapılan bir çalışmada gıda ve takviyelerin kombinasyonu ile yüksek oranda A vitamini alımı olduğu gösterilmiştir. İlişkili yüksek serum retinol seviyeleri eksikliği önlemek için gereğinden fazla olan A vitamini alımının toksisite riski doğurabileceği

yönündedir. Bu nedenle A vitamin depolarını gösteren invazif olmayan testler geliştirilene kadar normal serum retinol konsantrasyonunu sağlayacak minimum A vitamin takviyesi önerilmektedir (172).

Kistik fibrozis akraba evliliğinin yüksek oranda görüldüğü ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hastalığın tarama programına girmesi ile birlikte olguların daha erken yaşta tanı alması, takip sürecinin daha iyi yönetilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile beklenen yaşam süresi uzamıştır ve artık aynı zamanda bir erişkin dönem hastalığı haline gelmiştir. Hastanemiz bölgede bir referans merkezi olduğundan dolayı çok sayıda hastayı izleme şansımız olmaktadır. Gastrointestinal sistem tutulumu olan olguların sayısı 97 olup, bulgularımız literature önemli katkıda bulunacak niteliktedir. Olguların sağkalım süreleri arttığından dolayı hastalığın nadir görülen geç dönem bulgularının sıklığının arttığını da görmekteyiz. Hastalığın multisistemik tutulumunun olması beraberinde multidisipliner bir yaklaşımı da gerektirmektedir. Merkezimizde KF tanılı olguların solunum sistemi ve gastrointestinal sistem bulguları açısından ilgili bölümlerde takiplerine devam ettikleri ancak endokrinolojik açıdan ve fizik tedavi ve rehabilitasyon ziyaretleri konusunda yetersiz erişim olduğunu görmekteyiz. İlgili üniteleri içeren KF merkezlerinin kurulmasının olguların takip ve tedavi süreçlerindeki uyumu artırması beklenmektedir.

6. SONUÇLAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji BD polikliniğinde izlenen GİS tutulumu olan KF tanılı 97 olgu çalışmada değerlendirildi.

1. Olguların 54'ü (%55,7) kız, 43'ü (%44,3) erkek idi.
2. Olguların 54'ünde (%55,6) anne ve baba arasında akrabalık vardı.
3. Olguların 16'sında (%16,5) birinci ya da ikinci derece akrabalarda KF hastalığı öyküsü var idi.
4. Olguların yaşları ortanca 85 ay idi.
5. Olguların KF tanı yaşı ortanca beş aydı. En erken birinci ayda en geç sekiz yaşında tanı konulmuştu.
6. Olguların GİS tutulumu tanı yaşı ortanca dokuz aydı. En erken tanı konan olgu bir aylık en geç tanı konan olgu ise 15 yaşındaydı.
7. Olguların 77'sinde (%79,4) iştahsızlık var idi.
8. Olguların 75'inde (%77,3) hastane yatış öyküsü var idi. Hastaneye yatış nedenleri en sık olarak; 54 (%55,7) olguda akciğer enfeksiyonu, 25 (%25,8) olguda dehidratasyon ve 23 (%23,7) olguda oral alım bozukluğu nedeni ile idi.
9. Olguların 67'sinde (%69,1) akciğer tutulumu var idi.
10. Olguların poliklinik başvurularında yakınma nedenleri; sıklık sırasına göre öksürük (%83,5), ishal (%59) ve yağlı dışkı (%58,8) idi.
11. Olguların tamamına genetik analiz yapılmıştı. F508del %14,4 oranı ile en sık görülen varyanttı.
12. Gastrointestinal sistem tutulum tanıları; %75,3 olguda pankreatik yetmezlik, %64,9 olguda büyüme geriliği, %30,9 olguda kabızlık, %14,4 olguda GÖRH, %4,1 olguda hepatosteatoz, %4,1 olguda pankreatit, %1 olguda rektal prolapsus ve %1 olguda mekonyum ileusu tespit edildi.
13. Olguların antropometrik değerlerinin zaman içerisindeki değişimi incelendiğinde, boy-kilo persentil ve SD skorları ile gomez-waterlow yüzdelerinin zaman içerisinde değişimi anlamlı idi ($p<0,05$). Ancak VKİ persentil ve SD skorlarında anlamlı bir değişiklik bulunamadı ($p>0,05$).

- 14.** Olguların HRCT görüntülemelerinde bronşektazi (%10) en sık saptanan bulgu oldu.
- 15.** Karın USG'de %50,5 olguda normal iken, %14,4 olguda karaciğer parankim heterojenitesi ve %12,4 olguda hepatomegali tespit edildi.
- 16.** Olguların %23'ünde anemi tespit edildi.
- 17.** Olgular dornoz alfa (%95,9), pankreatik enzim (%94,8), multivitamin (%74,2) ve DEKAs (%57,7) kullanmakta idi. Ursodeoksikolik asit olguların %3,1'ine reçete edilmişti.
- 18.** Elde edilen verilere göre exitus olan olgu saptanmadı ancak 17 olgunun son bir yıl içinde poliklinik ziyaretine gelmediği tespit edildi.



KAYNAKLAR

1. **Ratjen F, Döring G.** Cystic fibrosis. *Lancet*. **2003**;361(9358):681-9.
2. **Hangül M, Pekcan S, Köse M, Acican D, Şahlar TE, Erdoğan M,** et al. The Incidence of Cystic Fibrosis in the Central Region of Anatolia in Turkey Between 2015 and 2016. *Balkan Med J*. **2019**;36(3):179-83.
3. **Sathe MN, Freeman AJ.** Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. **2016**;63(4):679-98.
4. **De Boeck K.** Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. **2020**;109(5):893-9.
5. **Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD,** et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. **2022**;205(5):529-39.
6. **Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA, Cipolli M, Gaskin KJ.** Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes. *Arch Dis Child*. **2014**;99(5):443-7.
7. **Gadsby DC, Vergani P, Csanády L.** The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. **2006**;440(7083):477-83.
8. **Perez-Frias J, López Castillo MDC, Ruiz E, Caro Aguilera P.** The History of Cystic Fibrosis. *Open Journal of Pediatrics*. **2019**:1-006.
9. **Quinton PM.** Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev*. **1999**;79(1 Suppl):S3-s22.
10. **Fanconi G, Knaver C.** Celiac syndrome with congenital cystic fibrosis of the pancreas and bronchiectasis. *Wien Med Wochenschr*. **1936**;86:753-63.
11. **Andersen DH, Hodges RG.** Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* (1911). **1946**;72:62-80.
12. **Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E.** Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. **1953**;12(5):549-63.
13. **Scotet V, L'Hostis C, Férec C.** The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. **2020**;11(6).
14. **Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL.** Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. **2018**;24(6):574-8.
15. **Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S.** Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta*. **1973**;28(2):165-74.
16. **Bergeron C, Cantin AM.** Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. **2019**;40(6):715-26.
17. **Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T.** Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem*. **2012**;45(15):1132-44.
18. **Elborn JS.** Cystic fibrosis. *Lancet*. **2016**;388(10059):2519-31.
19. **Bobadilla JL, Macek M, Jr., Fine JP, Farrell PM.** Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. **2002**;19(6):575-606.

20. **Boyle MP, De Boeck K.** A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* **2013**;1(2):158-63.
21. **Atag E, Bas Ikizoglu N, Ergenekon AP, Gokdemir Y, Eralp EE, Ata P,** et al. Novel mutations and deletions in cystic fibrosis in a tertiary cystic fibrosis center in Istanbul. *Pediatr Pulmonol.* **2019**;54(6):743-50.
22. **Kerem E.** Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. *Pediatr Pulmonol.* **2005**;40(3):183-96.
23. **Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG,** et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* **2008**;10(12):851-68.
24. **Üstü Y, Uğurlu M.** Ulusal Erken Tanı ve Tarama Programı: Kistik Fibrozis National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis. *Ankara Med J.* **2016**;16(2):239-41.
25. **Collaco JM, Cutting GR.** Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* **2008**;14(6):559-66.
26. **Ensinck M, Mottais A, Detry C, Leal T, Carlon MS.** On the Corner of Models and Cure: Gene Editing in Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* **2021**;12:662110.
27. **Paranjape SM, Mogayzel PJ, Jr.** Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* **2014**;35(5):194-205.
28. **Goss CH, Burns JL.** Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax.* **2007**;62(4):360-7.
29. **Heijerman H.** Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. *J Cyst Fibros.* **2005**;4 Suppl 2:3-5.
30. **Machen TE.** Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol.* **2006**;291(2):C218-30.
31. **Rao S, Grigg J.** New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* **2006**;91(9):786-8.
32. **Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D.** Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* **2008**;32(3):783-95.
33. **Olivier AK, Gibson-Corley KN, Meyerholz DK.** Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **2015**;308(6):G459-71.
34. **Lee MG, Ohana E, Park HW, Yang D, Muallem S.** Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion. *Physiol Rev.* **2012**;92(1):39-74.
35. **Wilschanski M, Novak I.** The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2013**;3(5):a009746.
36. **Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman MO, Mostafa OA.** Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr.* **2006**;95(9):1066-9.
37. **Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH,** et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2005**;40(2):199-201.
38. **Barrio R.** Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol.* **2015**;172(4):R131-41.
39. **Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W.** Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* **2009**;32(9):1626-31.

40. **Moyer K, Balistreri W.** Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* **2009**;25(3):272-8.
41. **Colombo C.** Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* **2007**;13(6):529-36.
42. **Souza-Menezes J, da Silva Feltran G, Morales MM.** CFTR and TNR-CFTR expression and function in the kidney. *Biophys Rev.* **2014**;6(2):227-36.
43. **Jouret F, Devuyst O.** CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch.* **2009**;457(6):1227-36.
44. **Muller F, Simon-Bouy B, Girodon E, Monnier N, Malinge MC, Serre JL.** Predicting the risk of cystic fibrosis with abnormal ultrasound signs of fetal bowel: results of a French molecular collaborative study based on 641 prospective cases. *Am J Med Genet.* **2002**;110(2):109-15.
45. **Schlüter DK, Griffiths R, Adam A, Akbari A, Heaven ML, Paranjothy S, et al.** Impact of cystic fibrosis on birthweight: a population based study of children in Denmark and Wales. *Thorax.* **2019**;74(5):447-54.
46. **Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS.** Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* **2005**;147(3 Suppl):S37-41.
47. **Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis DE.** Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest.* **2004**;126(4):1215-24.
48. **Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al.** Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* **2008**;178(12):1238-44.
49. **Derneği TT.** Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* **2011**;12(2):1-140.
50. **de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WC, de Jongste JC, Brink M, et al.** Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax.* **2006**;61(1):80-5.
51. **Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al.** Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.* **1991**;179(3):783-8.
52. **Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al.** Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J.* **2000**;16(3):464-71.
53. **Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimarães RE.** Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* **2009**;75(6):806-13.
54. **Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, Ireland M, Schwarzenberg SJ, Dunitz JM, et al.** Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* **2010**;9(5):365-70.
55. **Hauser B, De Schepper J, Malfroot A, De Wachter E, De Schutter I, Keymolen K, et al.** Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* **2016**;15(4):540-7.
56. **Woodley FW, Machado RS, Hayes D, Jr., Di Lorenzo C, Kaul A, Skaggs B, et al.** Children with cystic fibrosis have prolonged chemical clearance of acid reflux compared to symptomatic children without cystic fibrosis. *Dig Dis Sci.* **2014**;59(3):623-30.
57. **Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ.** Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* **1992**;67(10 Spec No):1204-6.
58. **Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M.** Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* **2011**;10 Suppl 2:S24-8.

59. **Rubinstein S, Moss R, Lewiston N.** Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. **1986**;78(3):473-9.
60. **Raia V, Fuiano L, Staiano A.** The ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group: defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicenter study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **2010**;50(1):8.
61. **Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, Lloyd DA, Heaf DP.** Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet*. **1994**;343(8889):85-6.
62. **McCarthy VP, Mischler EH, Hubbard VS, Chernick MS, di Sant'Agnese PA.** Appendiceal abscess in cystic fibrosis. A diagnostic challenge. *Gastroenterology*. **1984**;86(3):564-8.
63. **Lardenoye SW, Puylaert JB, Smit MJ, Holscher HC.** Appendix in children with cystic fibrosis: US features. *Radiology*. **2004**;232(1):187-9.
64. **El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS.** Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **2015**;60(1):110-2.
65. **Holmes M, Murphy V, Taylor M, Denham B.** Intussusception in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. **1991**;66(6):726-7.
66. **Fridge JL, Conrad C, Gerson L, Castillo RO, Cox K.** Risk factors for small bowel bacterial overgrowth in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **2007**;44(2):212-8.
67. **Singh VK, Schwarzenberg SJ.** Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. **2017**;16 Suppl 2:S70-s8.
68. **Gooding I, Bradley E, Puleston J, Gyi KM, Hodson M, Westaby D.** Symptomatic pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol*. **2009**;104(6):1519-23.
69. **Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al.** Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **2012**;55(3):261-5.
70. **Ooi CY, Durie PR.** Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. **2016**;13(3):175-85.
71. **Kamal N, Surana P, Koh C.** Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol*. **2018**;34(3):146-51.
72. **Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C.** Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. **2011**;10 Suppl 2:S29-36.
73. **Herrmann U, Dockter G, Lammert F.** Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. **2010**;24(5):585-92.
74. **Assis DN, Debray D.** Gallbladder and bile duct disease in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. **2017**;16 Suppl 2:S62-s9.
75. **Sokol RJ, Durie PR.** Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. **1999**;28 Suppl 1:S1-13.
76. **Wu H, Vu M, Dhingra S, Ackah R, Goss JA, Rana A, et al.** Obliterative Portal Venopathy Without Cirrhosis Is Prevalent in Pediatric Cystic Fibrosis Liver Disease With Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2019**;17(10):2134-6.
77. **Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, et al.** Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *Jama*. **2009**;302(10):1076-83.
78. **Desai CS, Gruessner A, Habib S, Gruessner R, Khan KM.** Survival of cystic fibrosis patients undergoing liver and liver-lung transplantations. *Transplant Proc*. **2013**;45(1):290-2.

79. **Diwakar V, Pearson L, Beath S.** Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* **2001**;2(4):340-9.
80. **Onady GM, Stolfi A.** Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* **2016**;4:Cd004730.
81. **Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C.** Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* **1994**;83(8):849-53.
82. **Döring G, Conway SP.** Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J).* **2008**;84(1):1-3.
83. **Aswani N, Taylor CJ, McGaw J, Pickering M, Rigby AS.** Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr.* **2003**;92(9):1029-32.
84. **De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al.** Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* **2006**;61(7):627-35.
85. **Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al.** Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* **2017**;181s:S4-S15.e1.
86. **Rosenfeld M, Ostrenga J, Cromwell EA, Magaret A, Szczesniak R, Fink A, et al.** Real-world Associations of US Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs With Nutritional and Pulmonary Outcomes. *JAMA Pediatr.* **2022**;176(10):990-9.
87. **Kharrazi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S, Graham S, et al.** Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. *Pediatrics.* **2015**;136(6):1062-72.
88. **Baumer JH.** Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child.* **2003**;88(12):1126-7.
89. **Hershey AD, Migraine Kliegman R, Stanton B, Schor N, St Geme J, Behrman R.** *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th Edit. Saunders, Philadelphia; **2011.**
90. **Rowe SM, Accurso F, Clancy JP.** Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activity in early-phase clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* **2007**;4(4):387-98.
91. **Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Roussel D, Deneuille E, Bui S, Huet F, et al.** Measurement of nasal potential difference in young children with an equivocal sweat test following newborn screening for cystic fibrosis. *Thorax.* **2010**;65(6):539-44.
92. **Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al.** Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros.* **2008**;7(3):179-96.
93. **Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR.** Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* **1996**;39(4):580-6.
94. **Gelfond D, Borowitz D.** Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2013**;11(4):333-42; quiz e30-1.
95. **Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR.** Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros.* **2017**;16(1):139-45.
96. **Bodewes FA, van der Doef HP, Houwen RH, Verkade HJ.** Increase of Serum γ -Glutamyltransferase Associated With Development of Cirrhotic Cystic Fibrosis Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2015**;61(1):113-8.
97. **Leung DH, Khan M, Minard CG, Guffey D, Ramm LE, Clouston AD, et al.** Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology.* **2015**;62(5):1576-83.

98. **Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D.** An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol.* **1995**;22(5):513-21.
99. **Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D.** Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* **2004**;125(1 Suppl):1s-39s.
100. **Chernish RN, Aaron SD.** Approach to resistant gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* **2003**;9(6):509-15.
101. **Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW.** Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **2003**;168(8):918-51.
102. **Mogayzel PJ, Jr., Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al.** Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* **2013**;187(7):680-9.
103. **Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB.** Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* **1995**;332(13):848-54.
104. **Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M.** High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: Canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr.* **2007**;151(3):249-54.
105. **Rosenstein BJ, Eigen H.** Risks of alternate-day prednisone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* **1991**;87(2):245-6.
106. **Henke MO, Ratjen F.** Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* **2007**;8(1):24-9.
107. **Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, et al.** Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care.* **2009**;54(4):522-37.
108. **Oberwaldner B.** Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *Eur Respir J.* **2000**;15(1):196-204.
109. **Fauroux B.** Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* **2010**;4(1):39-46.
110. **Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al.** Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros.* **2019**;18(3):321-33.
111. **Aurora P.** When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatric pulmonology.* **2004**;37(S26):116-8.
112. **O'Sullivan BP, Baker D, Leung KG, Reed G, Baker SS, Borowitz D.** Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* **2013**;162(4):808-12.e1.
113. **Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al.** A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol.* **2000**;95(8):1932-8.
114. **Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H.** Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* **2008**;108(5):832-9.
115. **Ng SM, Moore HS.** Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2021**;4(4):Cd003424.
116. **Reilly JJ, Edwards CA, Weaver LT.** Malnutrition in children with cystic fibrosis: the energy-balance equation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **1997**;25(2):127-36.
117. **Wood LG, Gibson PG, Garg ML.** Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta.* **2005**;353(1-2):13-29.
118. **Roy CC, Darling P, Weber AM.** A rational approach to meeting macro- and micronutrient needs in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **1984**;3 Suppl 1:S154-62.

119. **Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, et al.** Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* **2005**;353(14):1443-53.
120. **Koletzko S, Reinhardt D.** Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev.* **2001**;65 Suppl:S53-61.
121. **Wilschanski M.** 3.19 Nutrition in cystic fibrosis. *World Rev Nutr Diet.* **2015**;113:244-9.
122. **Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML.** Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr.* **2003**;77(1):150-9.
123. **Borowitz D, Baker RD, Stallings V.** Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2002**;35(3):246-59.
124. **Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadoska KA, Spear SL, et al.** Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* **2009**;155(6 Suppl):S73-93.
125. **Poupon R.** Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* **2012**;36 Suppl 1:S3-12.
126. **Cheng K, Ashby D, Smyth RL.** Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017**;9(9):Cd000222.
127. **Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al.** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* **2022**;23(8):1212-28.
128. **Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al.** Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005**;90(3):1888-96.
129. **Shteinberg M, Taylor-Cousar JL.** Impact of CFTR modulator use on outcomes in people with severe cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir Rev.* **2020**;29(155).
130. **Patient registry 2021 annual data report.** Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; **2021**.
131. **Zolin A, Orenti A, Jung A, J vR.** ECFSPR Annual Report 2021, **2023**.
132. **Erdem M, Zorlu P, Acar M, Şenel S.** Kistik Fibrozisli Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. **2013**:134-7.
133. **Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan E, Kut A, Dağlı E.** Kistik fibrozisli hastaların klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımları Orijinal Araştırma. *Türk pediatri arşivi.* **2002**;37.
134. **Çetinkaya A.** Kistik fibrozisli 300 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri: hacettepe üniversitesi; **2012**.
135. **Timurağaoğlu L.** Kistik fibrozisli çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi: dicle üniversitesi; **2016**.
136. **Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Cinel G, et al.** Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatr Pulmonol.* **2020**;55(2):541-8.
137. **Yiallourous PK, Matthaïou A, Anagnostopoulou P, Kouis P, Libik M, Adamidi T, et al.** Demographic characteristics, clinical and laboratory features, and the distribution of pathogenic variants in the CFTR gene in the Cypriot cystic fibrosis (CF) population demonstrate the utility of a national CF patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* **2021**;16(1):409.
138. **Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM.** Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* **2004**;159(6):537-46.

139. **Trapnell BC, Chen S, Khurmi R, Bodhani A, Kapoor M, Haupt M.** Hospitalization rates among patients with cystic fibrosis using pancreatic enzyme replacement therapy. *Chron Respir Dis.* **2020**;17:1479973119900612.
140. **Erdoğan M, Köse M, Pekcan S, Hangül M, Balta B, Kiraz A,** et al. The Genetic Analysis of Cystic Fibrosis Patients With Seven Novel Mutations in the CFTR Gene in the Central Anatolian Region of Turkey. *Balkan Med J.* **2021**;38(6):357-64.
141. **Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD,** et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* **2007**;71(Pt 2):194-201.
142. **Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetis M.** Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet.* **2003**;63(5):400-9.
143. **Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM,** et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr.* **1992**;120(4 Pt 1):533-40.
144. **Stefano MA, Poderoso RE, Mainz JG, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Lomazi EA.** Prevalence of constipation in cystic fibrosis patients: a systematic review of observational studies. *J Pediatr (Rio J).* **2020**;96(6):686-92.
145. **de Sillos MD, Chiba SM, Soares ACF, Gomes CET, de Morais MB.** Colonic Transit Time and Fecal Impaction in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis-associated Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2021**;73(3):319-24.
146. **Dos Santos ALM, de Melo Santos H, Nogueira MB, Távora HTO,** de Lourdes Jaborandy Paim da Cunha M, de Melo Seixas RBP, et al. Cystic Fibrosis: Clinical Phenotypes in Children and Adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* **2018**;21(4):306-14.
147. **Van Ginderdeuren F, Kerckhofs E, Deneayer M, Vanlaethem S, Vandenplas Y.** Influence of respiratory physiotherapy on gastro-oesophageal reflux in infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* **2015**;50(9):936-44.
148. **Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N,** et al. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. *World J Gastroenterol.* **2020**;26(41):6322-34.
149. **Woodley FW, Hayes D, Jr., Kopp BT, Moore-Clingenpeel M, Machado RS, Nemastil CJ,** et al. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis across the age spectrum. *Transl Gastroenterol Hepatol.* **2019**;4:69.
150. **Stringer DA, Sprigg A, Juodis E, Corey M, Daneman A, Levison HJ,** et al. The association of cystic fibrosis, gastroesophageal reflux, and reduced pulmonary function. *Can Assoc Radiol J.* **1988**;39(2):100-2.
151. **van der Doef HP, Arets HG, Froeling SP, Westers P, Houwen RH.** Gastric acid inhibition for fat malabsorption or gastroesophageal reflux disease in cystic fibrosis: longitudinal effect on bacterial colonization and pulmonary function. *J Pediatr.* **2009**;155(5):629-33.
152. **Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C.** Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis.* **2019**;23(2):263-77.
153. **Sellers ZM.** Pancreatic complications in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* **2020**;32(5):661-7.
154. **Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K,** et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* **2011**;140(1):153-61.

155. **Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, et al.** Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med.* **2018**;6(7):545-53.
156. **Rosenfeld M, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, et al.** An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2-5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros.* **2019**;18(6):838-43.
157. **De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E.** Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics.* **2005**;115(4):e463-9.
158. **Sathe M, Houwen R.** Meconium ileus in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* **2017**;16 Suppl 2:S32-s9.
159. **Lahiri T, Sullivan JS, Sartorelli KH, Murphy JJ.** Delayed Presentation of Meconium Ileus in an Infant With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* **2020**;146(4).
160. **Gaskin KJ.** Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr.* **2013**;67(5):558-64.
161. **Engelen MP, Com G, Deutz NE.** Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **2014**;17(6):515-20.
162. **Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA.** Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* **2019**;40(6):775-91.
163. **Zhang Z, Lai HJ.** Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* **2004**;80(4):982-91.
164. **Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW.** High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. *J Pediatr.* **2004**;145(1):32-8.
165. **Tabori H, Jaudszus A, Arnold C, Mentzel HJ, Lorenz M, Michl RK, et al.** Relation of Ultrasound Findings and Abdominal Symptoms obtained with the CFAbd-Score in Cystic Fibrosis Patients. *Sci Rep.* **2017**;7(1):17465.
166. **Engjom T, Kavaliauskiene G, Tjora E, Erchinger F, Wathle G, Lærum BN, et al.** Sonographic pancreas echogenicity in cystic fibrosis compared to exocrine pancreatic function and pancreas fat content at Dixon-MRI. *PLoS One.* **2018**;13(7):e0201019.
167. **Elmas C.** Kistik fibrozisli 296 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri.Yüksek lisans tezi, hacettepe üniversitesi, **2001**.
168. **Robert G.** Effectiveness of Pulmozyme in Infants With Cystic Fibrosis.**2015**: [10-2 pp.].
169. **Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA, Ooi CY, et al.** Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. *J Cyst Fibros.* **2022**;21(2):220-6.
170. **Rana M, Wong-See D, Katz T, Gaskin K, Whitehead B, Jaffe A, et al.** Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. *Journal of Clinical Pathology.* **2014**;67(7):605-8.
171. **Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al.** ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition.* **2016**;35(3):557-77.
172. **Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA.** Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* **2006**;84(1):174-82.