



SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIMIZIN
DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUAR
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevilay Arhan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Saniye Girit Kanmış

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2017



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIMIZIN
DEMOGRAFİK, LABORATUAR VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sevilay Arhan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Saniye Girit Kanmış

TIPTA UZMANLIKTEZİ

İSTANBUL/2017

ÖNSÖZ

Hekimlik, insanlık adına çok ulvi bir meslektir. İnsanların sahip olduğu en değerli varlığı olan sağlığı, biz hekimlere emanettir. Hipokrat yeminimi ettiğim ve diplomamı aldığım gün, hayatımın en mutlu günlerinden biriydi. Çocuk hastalıkları uzmanı olma idealimi gerçekleştirmek için geldiğim kurumumuzda, asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş olmanın gururunu yaşıyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımın zarar vermeden faydalı olmak için uzmanlık eğitimim boyunca;

Bizlere sunmuş olduğu eğitim ve çalışma ortamı nedeniyle Başhekimimiz Sayın Prof.Dr. Recep DEMİRHAN' a,

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, iyi bir hekim olmam için gayret sarf eden, her konuda yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen kıymetli hocam, Eğitim ve İdari sorumlumuz, Sn. Doç. Dr. Yasemin AKIN'a,

Çocuk Göğüs Hastalıkları hakkında kendisinden çok şey öğrendiğim tez çalışmamda ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Sn. Doç. Dr.Saniye GİRİT'e,

Neonatoloji hakkında bildiğim her şeyi öğrendiğim, Öğretim Görevlisi, Sn. Doç. Dr.Fatma KAYA NARTER'e,

Teorik ve pratik bilgi deneyimlerini bizlerle paylaşarak eğitimime katkıları olan başasistanım Sn. Uzm. Dr. Esra ÇETİNKAYA POLATOĞLU'na

Uzmanlık eğitimim sırasında eksiklerimi tamamlayan uzmanlarımız, Sn. Uzm. Dr. Ufuk YÜKSELMİŞ'e, Sn. Uzm. Dr. Saygın ABALI'ya, Sn. Uzm. Dr. Ayşe KARAASLAN'a, Sn. Uzm. Dr. Işıl ESER ŞİMŞEK'e, Sn. Uzm. Dr. Nuran KÜÇÜK'e, Sn. Uzm. Dr. Semiramis SADIKOĞLU'na, Sn. Uzm. Dr. Filiz GÖKCAN'a, Sn. Dr. Esin UĞUZBALABAN'a, Sn. Dr. Nahide HAYKIR'a, Uzm. Dr. Şerife Dülger'e, Sn. Dr.Şihmir ŞİMŞEK'e, Sn. Uzm. Dr. Serap GENÇ YÜZÜAK'a, Sn. Uzm. Dr. Esra ÇELİK KUZAYTEPE'ye, Sn. Uzm. Dr. Ebru ŞENOL'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım, dostluk ve arkadaşlıklarını hissettiğim başta Pınar Güneş olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Her zaman, her koşulda sevgi ve destekleri ile yanımda olan, hayatta ve meslekte bulunduğum yeri almamı sağlayan ailem, eşim Faruk Arhan ve canım oğlum Roger Arhan'a en içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevilay ARHAN



İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	İ
TABLO LİSTESİ	İİ
ŞEKİL LİSTESİ	İİİ
ÖZET	İV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. KİSTİK FİBROZİS	3
1.1. Kistik Fibrozis Patogenez ve Genetik.....	4
1.1.1. KFTR'ın Moleküler Özellikleri ve Fonksiyonları	6
1.1.2. KFTR Mutasyonları	6
1.2. Düzenleyici Genlerin ve Çevrenin Patogeneze Etkisi	8
1.2.1. Akciğer Hastalığının Patogenezi.....	8
1.2.2. Pankreas Hastalığının Patogenezi	10
1.2.3. Karaciğer Hastalığının Patogenezi.....	10
1.2.4. Renal Hastalık Patogenezi	10
1.2.5. Barsak Tutulumunun Patogenezi	11
2. KİSTİK FİBROZİSTE KLİNİK BULGULAR	11
2.1. Yaşa Göre Klinik Bulgular	12
2.1.1. Doğum Öncesi Dönem.....	12
2.1.2. Yenidoğan Dönemi	12
2.1.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi.....	13
2.1.4. Adölesan Dönem.....	14
2.1.5. Erişkinde Kistik Fibrozis	15
2.2. Sistem Tutulumuna Göre Klinik Bulgular	18
2.2.1. Solunum Sistemi Bulguları	18
2.2.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları	18
2.2.3. Endokrinolojik Sistem Bulguları	19
3. KİSTİK FİBROZİS TANI	19
3.1. Tipik (Klasik) KF.....	19
3.2. Atipik (Non-klasik) KF.....	19
3.3. KTFR ile İlişkili Hastalıklar	19

4. YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI	20
5. TANI KOYDURUCU TESTLER	20
5.1. TER TESTİ	20
5.2. Mutasyon Analizi	22
5.3. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü	22
6.KİSTİK FİBROZİSE TANISAL YAKLAŞIM	23
7. KİSTİK FİBROZİSTE TEDAVİ	24
7.1. Pulmoner Hastalığa Yönelik Tedaviler	24
7.1.1. Antibiyotikler	24
7.1.2. Mukolitik Tedavi	25
7.1.3. Antiinflamatuvar Tedavi	26
7.1.4. .Bronkodilatör Tedavi	27
7.1.5. Pulmoner Fizyoterapi	27
7.1.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi	28
7.1.7. Akciğer Transplantasyonu	28
7.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi	29
7.3. Pseudomonas Aeruginosa Aşısı:	29
7.4. Gen Tedavisi:	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA.....	41
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

- ABPA** : Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
BAL : Bronkoalveolar lavaj
BHR : Bronşiyal hiperreaktivite
BIPAP: “Bilevel” pozitif havayolu basıncı
BMI : Vücut kütle indeksi
BO : Bronşiolitis obliterans
BT : Bilgisayarlı tomografi
DIOS : Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
DNA : Deoksiribonükleikasit
ENaC : Epitelyal sodyum kanalı
EPAP : Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı
EFV1 : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
GİS :Gastrointestinalsistem
HS : Hipertonik salin
IPAP : İnspiratuar pozitif havayolu basıncı
IRT : İmmun reaktif tripsinojen
İV : İntravenöz
İVA : İdeal vücutağırlığı
KF : Kistik fibrozis
KFTR : Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör
NIMV : Non-invazifmekanik ventilasyon
NPF : Nazal potansiyel farkı
NSAID: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu
PEP : Pozitif ekspiratuar basınç
PERT : Pankreas enzimi replasman tedavisi
RSV : Respiratuvar sinsityal virüs
SF : Serum fizyolojik
SFT : Solunum fonksiyon testi
SY : Üst solunum yolu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: KF'in değişik popülasyonlarda insidansı ve taşıyıcılık oranı	3
Tablo 2: KFTR protein aktivitesi ile fenotip ilişkisi	5
Tablo 3: Toplumumuzdaki KFTR mutasyon oranları	7
Tablo 4: KF düşündüren klinik bulgular.....	11
Tablo 5: KF'li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları	14
Tablo 6: Ter testi pozitifliğine yol açan hastalıklar	22
Tablo 7: Akciğer transplantasyonu endikasyonları	28
Tablo 8: Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Yüzdeleri	33
Tablo 9: Hastaların Tanı Yaşı Ortalaması	34
Tablo 10: Hastaların 1.ve 2. Ter Testi Ortalaması.....	34
Tablo 11: Hastaların Elastaz Düzeyi ile Pankreatik Yetmezlik Arasındaki İlişki.....	35
Tablo 12: Hastaların Mekonyum İleus Oranı	36
Tablo 13: Akciğer Bulgusu Olan Hastalarda İnhale Tedavi Alanların Oranları	36
Tablo 14: Bronşektazi Tanısı Alan Hastaların Dağılımı ve Yüzdesi.....	37
Tablo 15: Homozigot Mutasyon ile En İyi Fev1 Düzeyi Arasındaki İlişki.....	38
Tablo 16: Homozigot Mutasyon Olanlarda Elastaz Düzeyi Arasındaki İlişki	39
Tablo 17: M470 Polimorfizm Oranı	40
Tablo 18: En İyi FEV1 Düzeyi İle Hastaların Percentilleri Arasındaki İlişki.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: KFTR proteininin şematik görünümü	4
Şekil 2: KFTR proteinine göre mutasyonların sınıflandırılması	7
Şekil 3: Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Yüzdeleri.....	33
Şekil 4: Hastaların Tanı Yaşı Ortalaması	34
Şekil 5: Hastaların 1. ve 2. Ter Testi Ortalaması.....	35
Şekil 6: Hastaların Pankreatik Yetmezlik Oranı.....	36
Şekil 7: Akciğer Bulgusu Olan Hastalar ile İnhalasyon Tedavi Alanların Oranı	37
Şekil 8: Homozigot Mutasyon ile En İyi FEV1 Düzeyleri Arasındaki İlişki	38
Şekil 9: Homozigot Mutasyon Olanlarda Elastaz Düzeyi Arasındaki İlişki	39
Şekil 10: Homozigot Mutasyon ile M470 Polimorfizm Mutasyon Arasındaki İlişki... 40	

ÖZET

Giriş ve amaç: Kistik fibrozis beyaz ırkta en sık gözlenen otozomal resesif özellik gösteren kalıtsal bir hastalıktır. Bu hastalık Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Hastalığın tanı yaşı ve mutasyonlardaki dağılım oranları değişik ülke ve bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu çalışmada KF' li hastaların demografik verileri, tanısal testlerin sonuçları, tutulan sistemler ve tanısal testlerin korelasyonu hakkında bilgi sahibi olmak ve Kistik fibrozis hastalarını izlemde hangi seviyede olduğumuzu araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmamızda hastanemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde 2013-2017 yılları arasında Kistik Fibrozis Hastalığı tanısı ile takip edilen 32 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenerek demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubunu oluşturan 32 olgunun (12 kız, 20 erkek) erkek/kız oranı 1,66 olarak bulundu. Tanı yaşı ortalaması $3,16 \pm 4,59$ yıl, olguların ter testi ortalaması 72,34 olarak bulundu. Elastaz düzeyi ile pankreatik yetmezlik arasındaki ilişki incelendiğinde olguların %37 ağır pankreatik yetmezlik mevcut olup bunlarda ileri derece elastaz düzeyi düşüklüğü (<50) olduğu görüldü. Olgulardan sadece bir tanesinde (%3.1) mekonyum ileusu görüldü. Akciğer tutulumu %53 (n:17) olup bunların %21,7'sinde bronşektazi görülmüştür. %21,88'de homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Homozigot mutasyona sahip hastalar diğerlerine göre daha düşük elastaz düzeyine sahipti ve daha ağır pankreas tutulumları vardı. %15,43 olguda M470 polimorfizmi görüldü. Yapılan çalışmalarda yüksek bir VKİ ile daha iyi bir akciğer arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiş olup olgularımızın en iyi FEV1 ve boy-kilo percentilleri karşılaştırıldığında kilo ve boy percentili $<3p$ olan hastaların en iyi FEV1 düzeyi %48, 75-90 p de ise FEV1 %86 olarak bulundu.

Sonuçlar: Yenidoğan tarama programıyla birlikte hastalığın tanı yaşının düşeceği, yaşam kalitesi ve süresinin uzayacağı tahmin edilmektedir. Büyüme gelişmesi daha iyi olan hastaların akciğer fonksiyon testleri de daha yüksek olmaktadır. Homozigot mutasyona sahip hastalarda daha fazla pankreatik yetersizlik görülmektedir.

Ancak bu hastaların multidisipliner izlemlerini sağlayacak KF merkezlerinin kurulması gereklidir. KF merkezlerinin yaygınlaşmasının hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler; Kistik fibrozis, akciğer tutulumu, FEV1, pankreatik yetersizlik, homozigot mutasyon



RETROSPECTIVE EVALUATION OF DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

ABSTRACT

Aim: Cystic fibrosis is a hereditary disease with the most common autosomal recessive pattern in white rickets. This disease develops due to mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene. The distribution ratios of the disease in diagnosis age and mutation differs according to different countries and regions. In this study, we aimed to investigate the demographic data of patients with CF, the results of diagnostic tests, the knowledge of the correlations of retention systems and diagnostic tests, and the level of follow up of Cystic fibrosis patients.

Materials and Methods: In this study, the files of 32 patients who were diagnosed with Cystic Fibrosis Disease between 2013 and 2017 were evaluated retrospectively and demographic, clinical and laboratory characteristics were evaluated in our Pediatric Chest Diseases Polyclinic.

Results: With the newborn screening program, it is estimated that the age of diagnosis of the disease will decrease, the quality of life and the time span of the disease. Patients with better growth development have higher lung function tests. Patients with homozygous mutation have more pancreatic insufficiency. However, it is necessary to establish KF centers to provide multidisciplinary follow-up of these patients. We think that the spread of CF centers will decrease the morbidity and mortality of the disease.

Conclusions: The male / female ratio of the 32 cases (12 girls, 20 boys) constituting the study group was found to be 1.66. The mean age of diagnosis was 3.16 ± 4.59 years, and the average sweat test was 72.34. When the relationship between elastase level and pancreatic insufficiency was examined, 37% of the cases had severe pancreatic insufficiency and the degree of severe elastase was low (<50). Meconium was seen in only one of the cases (3.1%). Pulmonary involvement was 53% (n: 17) and 21.7% of them had bronchiectasis. Homozygous mutation was detected at 21.88%.

Patients with homozygous mutations had lower levels of elastase than the others and had more severe pancreatic involvement. M470 polymorphism was seen in 15.43% of the cases. We found a strong association between a higher BMI and a better lung, and when we compared the best FEV 1 and height-weight percentiles, the best FEV 1 level was found to be 48% in patients with weight and height <3p, while FEV 1 was found at 86%.

Key words: Cystic fibrosis, pulmonary involvement, FEV1, pancreatic insufficiency, homozygous mutation



GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini etkileyen kalıtsal bir hastalıktır. Hastalık solunum yollarında yoğun sekresyonlara ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları sonucunda kronik akciğer hastalığına yol açar. Sindirim sistemi de sıklıkla etkilenir ve malabsorpsiyon nedeniyle hastalar kilo alamazlar. Kistik fibrozisin temel tedavisi akciğerdeki yoğun sekresyonların temizlenmesi, enfeksiyonların tedavisi ve pankreatik yetmezliğin tedavi edilerek gerekli vitamin ve besin desteğinin sağlanmasıdır. Ancak son yıllarda hastalığın temel sorunu olan klor kanalındaki bozukluğu düzelten tedaviler geliştirilmiştir ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Kistik fibrozis hastaları erken tanı alırlar ve uygun tedavi edilirse hem yaşam süreleri uzar hem de yaşam kaliteleri artar. Birçok ülkede yenidoğan taraması ile tanı alan kistik fibrozisli hastaların yaşam süresi erken tanı ile uzamıştır. Bizim ülkemizde de 2015 yılında yenidoğan taramasının başlamasıyla hastaların tanısının ve tedavisinin gecikmesinin önlenmesi amaçlanmaktadır. Amaç hastaların normal boy ve kiloda olmaları ve akciğer enfeksiyonlarından korunmalarınıdır.

Kistik fibrozisin ülkemizdeki sıklığı konusunda net bir rakam olmamakla birlikte özellikle akraba evliliğinin sık olması, hastalığın sanılandan daha sık olduğunu ve bilgi eksikliğinden kaynaklanan nedenler yüzünden hastaların bir kısmının tanı alamadan kaybedildiğini düşündürmektedir.

Alta yatan genetik bozukluk henüz tedavi edilememesine rağmen, erken tanı, geçtiğimiz iki dekada gelişen yeni tedavi yöntemleri, daha yoğun antimikrobiyal tedaviler, daha iyi beslenme, gelişmiş fizik tedavi teknikleri, KF için özelleşmiş merkezlerde izlem gibi etkenler sayesinde, KF'li hastaların yaşam beklentisi artmıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Kistik Fibrozis Kurumu 2012 hasta kayıtlarına göre, Kistik Fibrozisli hastaların ortalama yaşam beklentisi 1985'te 25 yaş iken 2012'de 41,1 yaşa yükselmiştir. Günümüzde Kistik Fibrozisli hastaların yarısından daha fazlasının 18 yaş ve üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (1).

Tedavide asıl amaç; hastaların normal boy ve kiloda olmalarını, akciğer enfeksiyonlarından korunmalarını sağlamak, ve solunum fonksiyon kapasitesinin korunmasıdır. Böylece geliştirilmekte olan tedaviler tüm hastalar için kullanılabilir

aşamaya geldiğinde kistik fibrozisli hastalarımız için kistik fibrozis artık yaşam süresini kısaltan değil yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık haline gelecektir.

Bu çalışmada ocuk göğüs hastalıkları polikliniğimizden takipli Kistik Fibrozis hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelenerek; hastalığın demografik verileri, tanısal testlerin sonuçları, tutulan sistemlerin ve tanısal testlerin korelasyonu hakkında fikir sahibi olmak ve Kistik Fibrozis hastaların izleminde hangi seviyede olduğumuzu araştırmak amaçlanmaktadır.



GENEL BİLGİLER

1. KİSTİK FİBROZİS

Andersen tarafından 1938 yılında pankreasın kistik fibrozisi olarak adlandırılan kistik fibrozis (KF) beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalıktır. Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesif olup görülme sıklığı 1/2.000-3.500 canlı doğumda birdir, insidansı popülasyonlar arası farklılık göstermektedir (1,2). Ülkemizde görülme sıklığı konusunda net bir veri olmamakla birlikte özellikle akraba evliliğinin sık olması, hastalığın sanılandan daha sık olduğunu düşündürmektedir. 2015 yılında başlayan yenidoğan tarama programından sonra insidansı konusunda il bazında lokalize veriler elde edilmeye başlanmıştır.

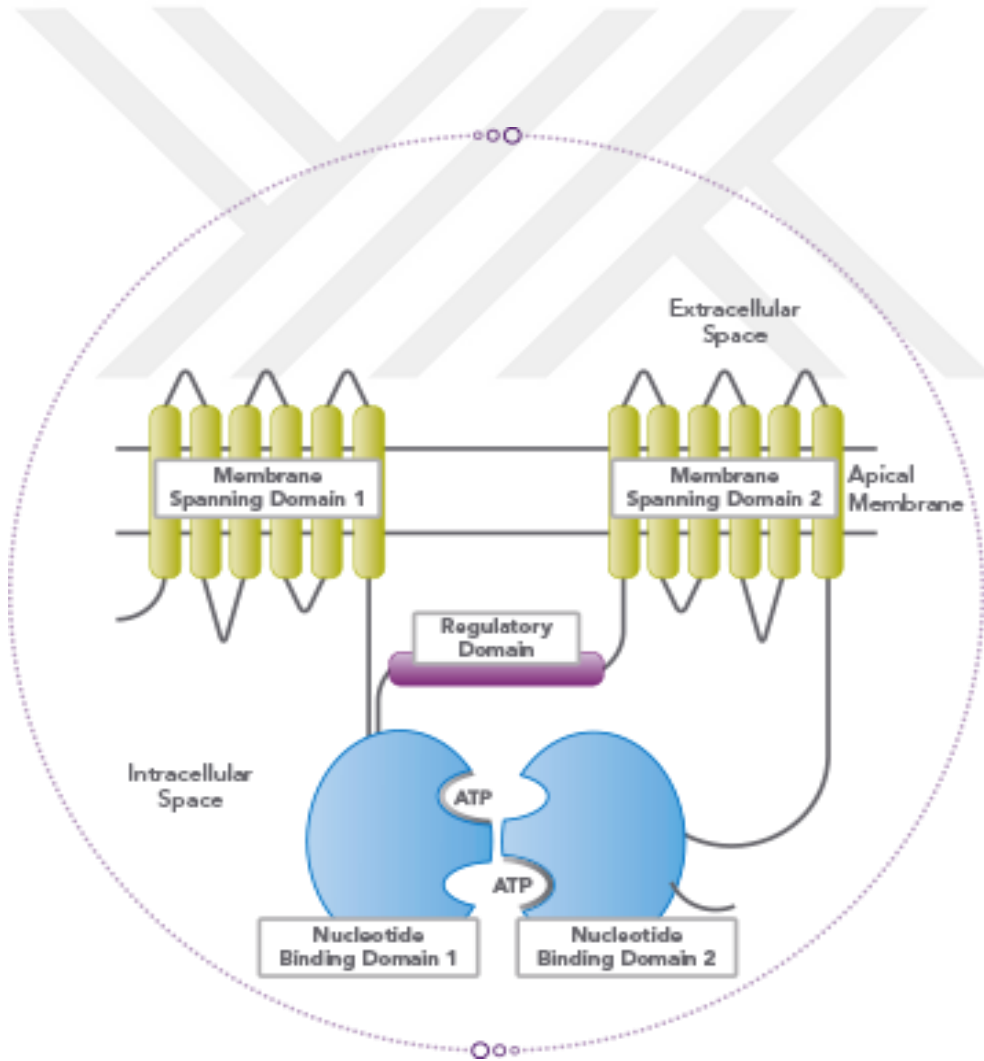
Tüm ekzokrin epitelleri etkileyebilen bir hastalık olan kistik fibrozis (KF), epitel hücresi membranındaki Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar (3). KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk; akciğerler, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportunun bozulmasına neden olur (4,5). Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki defekt sonucu mukusta dehidratasyona ve duktuslarda obstrüksiyona yol açar. En sık tutulan organ akciğerlerdir. Bronşial obstrüksiyon ve staz; kronik enfeksiyon, inflamasyon, fibrozis, bronşektazi ve kistik dilatasyona neden olur (3).

Tablo1: KF in değişik popülasyonlarda insidansı ve taşıyıcılık oranı

	Görülme sıklığı	Taşıyıcılık oranı
Beyazlar	1/3.330	1/29
Hispanikler	1/9.000	1/46
Afrikalı-Amerikalılar	1/15.000	1/60
Asyalı-Amerikalılar	1/32.100	1/90

1.1. Kistik Fibrozis Patogenez ve Genetik

Klinik olarak iyi tanımlanmış KF aileleri ile yapılan çalışmalar sonucunda 1989 yılında hastalıktan sorumlu olan gen tanımlandı (7q31.4) (6,7) . Bu sorumlu genden Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) olarak adlandırılan 1480 amino asitten oluşan bir protein sentezlenmektedir. KFTR proteini havayolu epiteli, submukozal bezlerde, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır. KFTR proteini; iki transmembran domaini, iki nükleotit bağlanma domaini (NBD) ve bir düzenleyici R domaini olmak üzere toplam beş domainden oluşmaktadır (Şekil 1) (8).



Şekil1: KFTR proteininin şematik görüntüsü (5)

KFTR proteini epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ABC (ATP-Binding Cassette) transporter ailesinin üyelerinden biridir (9). Solunum yolu epitel hücre membranlarında klor kanalı olarak işlev yapmakta ve diğer iyonların da transportunu düzenlemektedir. KFTR proteininin nükleotid bölgesine bağlanan ATP'nin hidrolizi ile R domaini fosforlanarak kanalın açılıp kapanması sağlanmaktadır. Hastalıkta görülen fenotipik farklılıklar KFTR proteininin kanal aktivitesindeki değişikliklere bağlıdır (Tablo 2) (10,11).

Tablo2: KFTR protein aktivitesi ile fenotip ilişkisi (10,11)

KFTR Aktivitesi	Kistik Fibrozis Fenotipi
% 1	Klasik KF hastalığı
% 4.5	İlerleyici akciğer hastalığı
% 5	Ter testi bulgularında değişiklik
% 10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vazdeferens yokluğu)
% 10-49	Bilinen bir anomali yok
% 50-100	Bilinen bir anomali yok (asemptomatik taşıyıcılar)

KFTR proteini birçok hücrede bulunmasına rağmen hastalıktan en çok akciğerler ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Akciğerlerde, solunum yolu epitelinin apikal membranında bulunan KFTR proteininin fonksiyon bozukluğu klor transportunun bozulmasına neden olmaktadır. Sodyum kanallarından (ENaC) ve Na/K ATPaz pompalarından epitel hücrelerine Na⁺ emilimi artmaktadır (12). İyon transportundaki bu değişiklikler, su absorpsiyonunda artışa neden olurken, solunum yolunun yüzeyindeki sıvının azalmasına ve mukosilier sekresyonların dehidrate kalarak yoğunlaşmasına ve mukosilier klirensin azalarak mukus tıkaçları oluşumuna neden olmaktadır. Sonuçta hava yolu; yoğunluğu artmış mukus ve plaklarla obstrükte olmakta, hem enfeksiyona hem bronşektazi gelişimine zemin hazırlanmış olmaktadır.

1.1.1. KFTR'nin Moleküler Özellikleri ve Fonksiyonları

KFTR proteini, anyonların membranının elektrokimyasal gradiyenti ile her iki yöne pasif olarak hareket edebildiği bir kanal oluşturur (13). Epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde yerleşir ve transepitelyal iyon transportunda görev alır. Siklik adenozin monofosfat bağımlı bir kanal olarak işlev görür ve epitelyal sodyum kanalı (ENaC) gibi diğer iyon kanallarını da regüle eder (4,14). İyon transportunun Kistik Fibrozis patogenezinin etkisi incelendiğinde, sodyum transportunun malnütrisyon ve akciğer fonksiyonları ile ilişkili olduğu saptanmış ve sodyum transportundaki anormallik ne kadar az ise solunum yolu fonksiyonları ve beslenme durumunun o derece iyi olduğu belirlenmiştir (14). Ayrıca immün yanıtta bozulmada rol oynayabileceği öne sürülmüş ancak kesin sonuçlar elde edilememiştir (15). Epitel duvarında da KFTR'nin hava yolu düz kas hücrelerinde de eksprese olduğu ve kontraksiyonda kalsiyum salınımını düzenlediği de gösterilmiştir. Bu yerleşim ve fonksiyon, KF'li hastalardaki hava yolu duyarlılığını ve astım benzeri klinik bulguları açıklayabilir (16).

1.1.2. KFTR Mutasyonları

Yapılan çalışmalarda KFTR geninde bugüne kadar 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (17).

CFTR proteininin sentezlenip sentezlenmemesi veya sentezlenen proteinin klor kanalı aktivitesine göre bu mutasyonlar beş ana grupta toplanmıştır;

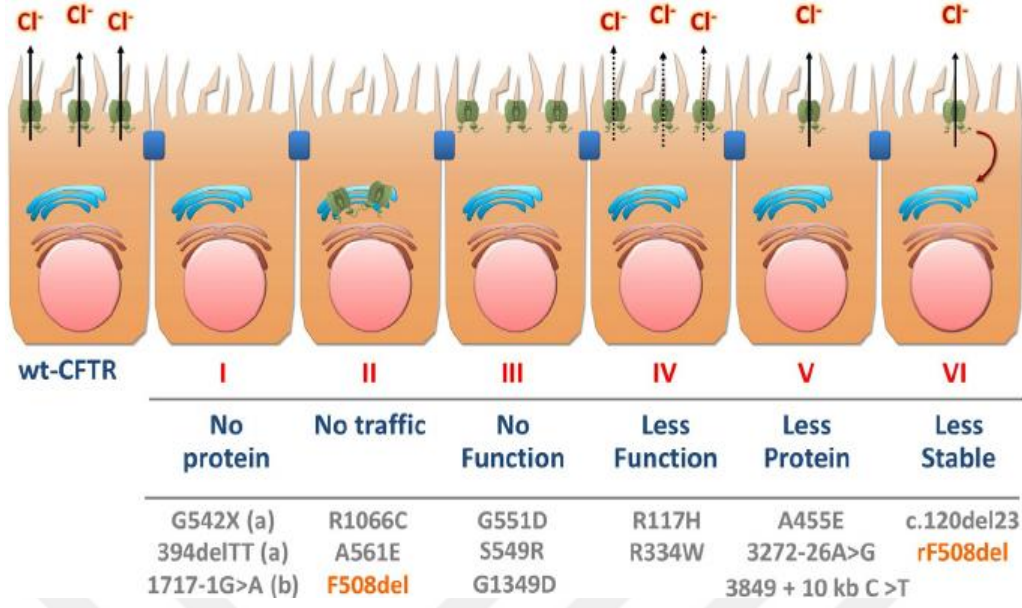
1. Grup mutasyonlar: Bu grupta yer alan mutasyonlarda kısa ve yetersiz KFTR proteini oluşumuna neden olurlar. Tam olmayan KFTR proteinin aktivitesi ya çok az ya da hiç yoktur (18).

2. Grup mutasyonlar: KFTR proteini sentezlendikten sonra membranın apikal yüzeyine ulaşamadığı için klor kanalları oluşamaz.

3. Grup mutasyonlar: KFTR proteini membranın apikal yüzeyine ulaşır ancak hücre içindeki aktivitesinde bozukluk oluşur.

4. Grup mutasyonlar: KFTR proteini membran apikal yüzeyine ulaşır ancak klor kanal aktivitesi tam değildir.

5. Grup mutasyonlar: KFTR kanal aktivitesinde azalma mevcut



Şekil 2: KFTR proteinine göre mutasyonların sınıflandırılması

KCFTR geninde en sık görülen mutasyon F508del (fenilalanin aminoasidini kodlayan 508.kodonun delesyonu) dir (19). Bu mutasyon kuzey Avrupa ülkelerinde yüksek sıklıkla görülürken güney Avrupa ülkelerinde daha düşüktür (20,21). Toplumumuzda ise F508del mutasyonu yaklaşık %25 oranında görülmektedir. Ülkemizde bölgesel yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre sık görülen mutasyon tipleri Tablo-4 te verilmiştir (22,23).

Tablo 3: Toplumumuzdaki KFTR mutasyon oranları

Mutasyonlar	Sıklığı %
delF508	25.22
1677delTA	5.22
N1303K	4.25
2789+5G-A	3.05
G85E	3.82
G542X	2.62
2183AA-G	2.07
R334W	1.4
W1282X	1.0
Diğerleri	<1

1.2. Düzenleyici Genlerin ve Çevrenin Patogeneze Etkisi

Kistik Fibrozis gibi monogenik hastalıklar, genetik düzenleyicilerden, genin farklı mutasyonlarından ve çevresel faktörlerden etkilenir. KF’te KFTR genotipinin pankreas yetmezliği ile ilişkili olduğu bilinmekte, ancak akciğer fonksiyonları ile buna benzer bir ilişki bulunmamaktadır (24). Özellikle enfeksiyon kontrolü, immünite ve inflamasyon ile ilişkili genler KF’in klinik gidişini etkileyebilir (25). Hava yolu yanıtını düzenleyenler (beta 2 adrenoreseptör) ve fibrozis sitokini olan “transforming” büyüme faktörü beta1 düzenleyici genler arasında yer alır (24,25). Mannoza bağlayıcı lektin 2 enfeksiyonlara yatkınlığı artırır; tümör nekrozis faktör alfa hepatobiliyer komplikasyonlar ile ilişkilidir, antiproteazlar (alfa 1 anti-tripsin) ve detoksifikasyonda rol alan enzimler (glutatyon-S-transferaz) de KF’de klinik gidişi etkileyebilir (24,26).

1.2.1. Akciğer Hastalığının Patogenezi

Kistik Fibroziste, hastaların %90’dan fazlasının ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Bu nedenle akciğer tutulumu hastaların klinik ağırlığını, yaşam süre ve kalitelerini belirleyen ana unsurlardır. Hava yolunun en önemli savunma sistemini mukus klirens sistemlerinin sağladığı mekanik temizlenme oluşturur (27,28).

Düşük hacim hipotezine göre; KFTR fonksiyonundaki bozukluğa bağlı olarak sodyum Emilimi artar, klor absorpsiyonu bozulur. Havayolunda oluşan bu dehidratasyona bağlı siliyer fonksiyonlar bozulur, mukus stazı oluşur ve sonuç olarak kronik bakteriyel enfeksiyonlar başlar (27,29). KFTR normalde ENaC’ı baskılar, ancak KF’te bu baskılanma olmadığından sodyum transportu artarak fazla su Emilimine neden olur (28). Yüksek molekül ağırlıklı müsinler, havayolunu kaplayan sıvı sisteminin üst tabakası oluşturulur (27). KF de epidermal büyüme faktörüne bağlı olarak mukus hipersekresyonu görülür (30). Bu tabakanın visko elastik özellikleri müsinlere, müsinlerin yapılandırıcı proteinler ile ilişkisine ve hidrasyona bağlıdır. Bu tabakanın altında polianyonik jel özelliği gösteren perisiliyer sıvı katmanı bulunur. İki tabaka arasındaki ilişki ve mukosiliyer aktivite hidrasyonu düzenlemede önemlidir. KF deki dehidrate mukus nedeniyle mukus tabakasının viskozitesi artar, perisiliyer tabaka çöker ve mukus tabakası epitel hücre yüzeyi ile doğrudan temas eder. Mukus plaklarının imbolize olması ve müsin hipersekresyonu, plağın daha da kalınlaşmasına neden olarak hava yolu obstrüksiyonunu ağırlaştırır. Koyu ve yapışkan mukus kalıcı biofilm

oluşumuna neden olur ve konsantrasyonun ikincil savunma mekanizmalarının etkinliğini azaltır (27).

KF'teki akciğer hastalığı için öne sürülen diğer bir hipotez de "tuz fazlalığı hipotezi" dir. Bu hipoteze göre, KFTR'daki bozukluk sonucunda, solunum yolu sıvısında sodyum ve klor miktarı artmıştır. Solunum yolları sıvısındaki beta defensin, lizozim, laktoferrin gibi antibakteriyel koruyucu proteinlerin fonksiyonları, bu sıvıdaki tuz miktarına bağlıdır. KF'te solunum yolu sıvısındaki tuz miktarı artmış olduğu için, bu proteinlerin fonksiyonlarında bozulma olur; bu da kronik bakteriyel enfeksiyona yol açar (31).

Persistan enflamatuar sürece bağlı olarak enfeksiyon olmadığında dahi alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında inflammatuar hücreler İnterlökin (IL) 8 artar, IL-10 gibi antiinflammatuar ürünler azalır (32). Enfeksiyondan bağımsız olarak ortaya çıkan inflamasyon KF akciğer hastalığının önemli bir komponentini oluşturur (33,34). IL-17 KF deki artmış nötrofil aktivitesi ve birikiminden sorumlu tutulmaktadır (33). TNF-alfa artışı kaşeksi ve kilo kaybına sebep olmaktadır ve düzeyi FEV1 ile ters ilişkilidir (35).

KF de hava yollarının bakteriyel patojenler ile enfekte olması halinde ortaya çıkan inflammatuar yanıt patojenin yok edilmesi için gerekenden çok daha fazladır. Bunun nedenlerinden biri havayollarında fazla miktarda bulunan IL-8 ve lökotrien B4 ün fazla miktarda nötrofilin bölgeye göçüne neden olmasıdır (36). KF li hastalardaki polimorf nükleer lökositleri KFTR'daki mutasyon veya kronik enfeksiyon nedeni ile sağlıklı kişilerdekinden hem fonksiyonel hem de yapısal olarak farklıdır (37). KF de nötrofiller fagositozu gerçekleştiremez ve sekonder fagositoza uğrayarak ortama serin proteaz gibi mediatörlerin salınımına sebep olurlar (36,37,38). Kronik hastalık durumunda proteaz-antiproteaz arasındaki dengesizliğe bağlı olarak akciğer hasarı ve amfizem ortaya çıkar. Bu aşırı inflamasyon nedeniyle akciğerlerde kronik havayolu hasarı ve re-modelling oluşur (37). KF ilişkili kronik akciğer hastalığındaki uzamış endobronşial proteaz aktivitesi immün yanıtın birçok basamağına zarar verir. Bu nedenle KF i sadece epitelyal değil aynı zamanda bir nötrofil hastalığı olarak da değerlendirmek gerekir (39).

1.2.2. Pankreas Hastalığının Patogenezi

Ekzokrin pankreas yetmezliği ile KFTR geni arasında sıkı bir ilişki vardır. Grup 1,2,3 mutasyonlarında pankreatik yetmezlik daha sık görülmekle birlikte özellikle grup 1 ve 2 mutasyonu olanlarda hayatın ilk yıllarında pankreatik yetmezlik bulgularının ortaya çıktığı bildirilmektedir (39,40,41). Koyu ve yapışkan sekresyonlara bağlı olarak duktusların tıkanması ile pankreasın sindirim enzimlerinde yetersizlik ortaya çıkar. Duktus lumeninde biriken sekresyonlar, önce obstrüksiyon ve duktusta genişlemeye neden olur, sonrasında ise ekzokrin pankreas dokusunun hasarı ve fibrozis gelişir (42). Kronik pankreatit ve adacık hücre kaybı sonucu insülin salınımında azalma ve insülin direnci nedeni ile diyabet oluşur. Bu hastalarda pankreatik asiner dokunun fibröz ve yağlı doku ile yer değiştirdiği görülür (41).

1.2.3. Karaciğer Hastalığının Patogenezi

KF hastalarının yaklaşık üçte birinde gelişen karaciğer hastalarında tipik lezyon biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur. KFTR kolanjiositler ve safra kesesi epitelyum hücrelerinin apikal bölümlerinde bulunur ve temel görevi duktus sekresyonlarının düzenlenmesidir. KFTR fonksiyon bozukluğu safranın akışkanlığı ve alkalinizasyonunu bozarak safra kanalı obstrüksiyonu ve karaciğer etkilenmesine neden olur. Safra yollarındaki hücre hasarı periportal fibrozis gelişiminin ilk basamağını oluşturur. İnflamasyon, fibrozis ve oksidatif stres ile ilişkili genlerdeki polimorfizmler hastalığa katkıda bulunur (43).

1.2.4. Renal Hastalık Patogenezi

KF'lilerin Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödobartter Sendromu) eğilimleri vardır, idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bu durum böbrek fonksiyonlarında primer bir bozukluğa mı bağlı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliğe bağlı mı geliştiği açık değildir. Özellikle renal korteks ve dış medullada olmak üzere proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde KFTR mRNA ekspresyonu gösterilmiştir. KFTR'ın proksimal tübülden reseptör aracılı endositoz ile düşük molekül ağırlıklı proteinlerin geri emiliminde rol oynadığı ve KF'li kişilerde bu proteinlerin renal geri emiliminde sorun olduğu öne sürülmektedir (44).

1.2.5. Barsak Tutulumunun Patogenezi

KF'te barsaklar hem birincil mukozal KFTR defektine, hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağı olarak etkilenir ve malabsorpsiyona ait klinik belirtiler ortaya çıkar. Barsak mukozasında KFTR defekti sonucu iyon transport bozukluğu gelişir (45). KF'te klor sekresyonundaki bozulma sonucunda yenidoğanlarda mekonyum ileusu ve obstrüktif barsak hastalığı oluşur (46).

2. KİSTİK FİBROZİSTE KLİNİK BULGULAR

Birden fazla sistem tutulumu nedeniyle kistik fibroziste (KF) klinik bulgular heterojendir (47,48). KF'te erken tanı ve tedavi uzun dönem morbiditeyi azaltmanın yanında hastalığa psikolojik ve sosyal adaptasyonu sağlar. Bu anlamda yenidoğan tarama programları bu amaca uygun olmakla birlikte yine de olguların yaklaşık %10'una tanı konulamayabilir. KF'e özgü klinik bulgular olmakla birlikte, KF düşündüreren ancak daha az spesifik ve mutlaka ayırıcı tanının yapılması gereken klinik bulgular da vardır (Tablo 5).

Tablo 4: KF düşündüreren klinik bulgular

Gastrointestinal

- Mekonyum ileusu
- Büyüme geriliği
- Ekzokrin pancreas yetmezliği
- Rektal prolapsus
- Distal intestinal obstrüksiyon (DİOS)
- Hipoproteinemi sendromu
- Kolelitiyazis
- Biliyer siroz
- Tekrarlayan pankreatit
- Portal hipertansiyon
- Primer sklerozan kolanjit

Sinopulmoner

- Mukoid Pseudomonas aeruginosa
- Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Pseudomonas aeruginosa ile akciğer enfeksiyonu

-
- Üst loblarda bronşektazi
 - Bronşektazi, atelektazi, hiperinflamasyon
 - Burkholderia cepacia ile enfeksiyon persistan filtrasyonların varlığı
 - Nazal polip
 - ABPA
 - Tüberküloz ve vaskülit olmaksızın hemoptizi
 - Radyolojik olarak pansinüzit varlığı
 - Kronik, prodüktif öksürük

Diğer

- Hipokloremik alkaloz
- Parmaklarda çomaklaşma
- Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu
- <40 yaş osteopeni/osteoporoz
- Atipik diabet

2.1. Yaşa Göre Klinik Bulgular

2.1.1. Doğum Öncesi Dönem

İntrauterin dönemde mekonyum ileusunun sebep olduğu bağırsak perforasyonuna bağlı ultrasonografide hiperekojenik bağırsak ve barsak perforasyonunun sebep olduğu mekonyum peritoniti ve buna sekonder karaciğer kalsifikasyonu görülebilir. Mekonyum peritonitinde polihidramniyos, dilate bağırsak ansları, fetal asit, inguinal herni, mekonyum psödokisti ultrasonografide görülebilen diğer bulgulardır (49).

2.1.2. Yenidoğan Dönemi

Akciğerler doğumda normal olmakla birlikte enfeksiyon ve inflamasyon hızla gelişebilir. Öksürük, vizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar ve bunların sonucunda hipoksi gelişebilir. Solunum sistemi bulgularının nedeni koyu ve yapışkan balgamin akciğerlerde oluşturduğu tıkanıklıktır. Akciğer grafisinde yer değiştiren atelektaziler, havalanma artışı ve pnömoniye ait bulgular gözlenebilir (47,48,50).

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve olguların %10-18 inde görülür (47,48). Mekonyum ileusu olan tüm hastalar KF yönünden araştırılmalıdır. Mekonyum ileusuna bağlı intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir.

Pankreatik yetmezlik KF'li olguların %85-90'ında görülür (51,52). Doğumda bulgu verebildiği gibi ilerleyen dönemde de ortaya çıkabilir. Ekzokrin pankreatik yetmezlik varlığında yağlı, kötü kokulu ve çok miktarda gaita yapma gibi yakınmaları olur. Batında distansiyon ve gaz problemleri görülebilir. Bunların sonucunda kilo alamama ve malabsorbsiyon bulguları gelişir. Uzamış yenidoğan sarılığı nadirdir ve genellikle mekonyum ileusu, parenteral beslenme ve kolestazisi artıran diğer nedenlerle birlikte görülebilir. Visköz safranin intrahepatik safra kanallarını tıkaması sonucu da sarılık görülebilir, ancak olguların %0,7'sinde görülür. Ayrıca neonatal kolestazis saptanan tüm olgularda KF araştırılmalıdır (53,54).

2.1.3. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi

KF hastalarında kronik sinüzit ve nazal polip üst solunum yolu ile ilgili en önemli iki patolojidir (55,56). Olguların yaklaşık yarısında bu bulgulara rastlanabilir, bu nedenle nazal polip saptanan tüm hastalarda ter testi yapılmalıdır. KF hastalarında sıklıkla nazal polipler çok sayıda ve tam tıkanıklığa sebep olabilirler. Morfolojik olarak incelendiğinde KF olmayan hastalardakinden farklı olmadığı, silier fonksiyonun normal olduğu ve kansere neden olmadığı görülmüştür (55,56,57,58,59). Frontal ve sfenoidal sinüslerin aplazik veya hipoplazik olması sık görülen bir bulgudur (58). Mukosel varlığı çocuklarda nadir olmakla birlikte mutlaka KF i akla getirmelidir. KF de sıklıkla pansinüzit görülür (56,57,58).

Akciğer tutulumu sık olmakla birlikte yaşam kalite ve süresini de belirlemektedir (60). Öksürük sık görülür, başlangıçta kuru iken giderek balgamlı bir karakter kazanır. Balgamlı öksürük sabahları, aktivite sonrası sık görülür ve pürülandır. Genellikle başvuru nedeni erken yaşta düzelmeyen tekrar eden vizing atakları, öksürük, pnömoni gibi şikayetlerdir. Akciğer enfeksiyonlarının sayısı ve şiddeti arttıkça çomak parmak, korpulmonale, atelettazi, solunum yetmezliği, bronşektazi gibi bulgular da tabloya eklenir. KF'te akciğer tutulumunun önemli bir özelliği de özel patojenlerle kolonizasyon ya da enfeksiyon oluşumudur. Bu mikroorganizmalar akciğerlerde

kolonize olup, kronik dönemde hasar yaratabilir ya da zaman zaman akut pulmoner alevlenme bulgularına neden olabilirler (Tablo 5) (60,61,62).

Tablo5: KF’li hastalarda akut pulmoner alevlenme bulguları

-
- Balgam miktarında artış, renginde değişiklik
 - Öksürükte artış
 - Dispne de artış
 - Yeni olmuş veya artmış hemoptizi
 - Halsizlik, düşkünlük
 - Yüksek ateş
 - İştahsızlık veya kilo kaybı
 - Akciğer fizik muayene bulgularında değişiklik
 - Pulmoner fonksiyonlarda en az %10’luk azalma
 - Akciğer enfeksiyonunu düşündüren yeni radyolojik bulgular
-

2.1.4. Adölesan Dönem

Klinik bulguların daha hafif olduğu olgular bu dönemde tanı alabilir. Yine erken tanı ve tedavi yöntemleri ile KF’li hastaların yaşam süreleri uzamakta ve erişkin döneme ulaşabilmektedirler.

Tekrarlayan sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler bu yaş grubunda sık görülür. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) olguların %1-15’inde görülür, ABPA varlığında mutlaka KF araştırılmalıdır (63). İntrahepatik kanalların obstrüksiyonu sonucu gelişen fokal biliyer siroz hastaların %5’inde görülür ve genellikle 15 yaşından sonra bulgu verir. Biliyer siroz portal hipertansiyona ve özefagus kanamalarına neden olabilir (64). KF hastalarında ileri yaşta diyabet görülme sıklığı artar. Diyabet gelişmeyen adölesanlarda da %40 oranında glukoz toleransında bozukluk görülür. Vitamin D eksiliği ve sık kortikosteroid kullanımına bağlı olarak osteoporoz görülebilir (65,66,67,68). Konjenital bilateral vaz deferens yokluğu ve buna bağlı azospermi

nedeniyle erkekler önemli oranda infertildir (%90). Kadınlarda koyu yapışkan mukus nedeniyle kronik servisit ve fertilitte bozuklukları görülebilir. Bunların dışında böbrek taşları ve ileri dönemlerde böbrek yetmezliği görülebilir.

2.1.5. Erişkinde Kistik Fibrozis

Literatürdeki ilk erişkin vaka 1946'da bildirilmiş olup, ABD'de halen izlenmekte olan vakaların %11,5'i 18 yaş ve üzerinde tanı almıştır ve KF hastalarının 1/3'ünü erişkin hastalar oluşturmaktadır (69). Diffüz bronşiektazisi olan erişkinler üzerinde yapılan etiyolojik araştırmalarda KF oranı %7 bulunmuştur ve bu hastaların büyük kısmı KF tanısı alınca kadar astım, kronik bronşit, bronşiektazi tanılarıyla izlenmiştir (70). Erişkin çağdaki KF'de pankreas yetmezliği olmayan hasta sayısı, çocukluk yaş grubuna göre daha fazladır. Erişkinde en sık bronşiektazi, infertilitte ve pankreatit atakları nedeniyle KF araştırılmaktadır (69).

Erişkin KF'lilerde Delta F508 halen en sık görülen allel olmakla birlikte, klas III ve V mutasyonları veya tanımlanmamış mutasyonlar daha sıktır. Solunum yolu patojenleri de çocukluk çağındakilere göre farklıdır (71). Erişkin gastrointestinal sistem bulguları daha hafif, ekzokrin pankreas yetersizliği daha az ancak idiyopatik ve rekürren pancreatit ve endokrin pankreas yetersizliği daha sıktır (72).

Erişkin KF vakalarının artması KF ilişkili birtakım önemli komplikasyonları da beraberinde getirmiştir. Bunlardan en önemlileri:

- Gecikmiş pubertal gelişim
- Osteopeni ve osteoporoz
- KF ilişkili Diyabet (CFRD)
- İnfertilitte
- KF ilişkili kas-iskelet sistemi bulguları
- KF ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar
- Kerozis ve korneal epitelyum metaplazisi (Vitamin A eksikliğine bağlı)

Gecikmiş Pubertal Gelişim: Genellikle beslenme bozukluğu, vitamin ve mineral eksikliği, kronik inflamasyon, insülin yetersizliği, steroid kullanımı gibi faktörler ile ilişkilidir. Büyüme hormonu (BH) sekresyonu normal olmasına karşın, BH'nunun aktivasyonundan sorumlu insülin-like growth faktör 1 (IGF-1) düzeyi ve aktivasyonu azalmıştır (73). Pubertal yaşa gelmiş kişilerde seks steroidlerinin düzeyinin artması da yaşa göre normal düzeye ulaşmış bir kemik mineral dansitesine ihtiyaç gösterir. KF'li hastalarda kemik mineral dansitesi de geri kaldığından pubertal dönemde gerekli hormonlar aktifleşemez (74).

Osteopeni ve osteoporoz: KF'li genç erişkinlerin yaklaşık %25'inde kemik mineral dansitesi düşüktür ve önemli bir morbidite nedenidir. KF'te kemik mineral dansitesi düşüklüğünün nedenleri, gecikmiş puberte, hipogonadizm, vücut kitle indeksinin düşük olması, ağır akciğer hastalığı, artmış sitokinler, azalmış fiziksel aktivite, sistemik steroid kullanımı, malabsorbsiyon, vitamin D ve kalsiyum eksikliği, CFRD (Kistik fibrosis ilişkili diyabet), akciğer transplantasyonu olarak sıralanabilir (75).

Stabil KF'li erişkin hastalarda osteopeni oranı %31-51, osteoporoz ise %20-31 oranında görülmektedir. Oranların yüksek olması da kemik kırılma riskini iki kat arttırmaktadır (76).

KF ilişkili Diyabet (CFRD): KF'li hastalarda öncelikle ekzokrin pankreas fonksiyonu bozulur ve bunu izleyen yıllar içerisinde endokrin fonksiyonda bozukluk ortaya çıkar. Ekzokrin fonksiyonu bozulan pankreasta zamanla asiner dokunun yerini fibrozis ve yağ dokusu alır. Ardından Langerhans adacıklarının harabiyeti sonucu insülin salınımı azalır. Ayrıca kronik enfeksiyon-enflamasyon ve kortikosteroid kullanımı insülin direnci oluşmasına katkıda bulunur. Başlangıçta göreceli olarak artan insülin yetersizliğine, insülin direnci de eklenir (77). CFRD 10 yaş altında %1'den az görülürken, 35 yaş üstünde bu oran %15'e çıkmaktadır. Bozulmuş 'oral glukoz tolerans testi' de çocuklarda %9 oranında görülürken, adolosanda %26, 20-30 yaşlarında %35'lere çıkmaktadır. CFRD diğer diyabet türlerine göre daha az semptomatiktir, obez olmayan kişilerde, daha çok 18 yaşından sonra ortaya çıkar. Mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Diğer diyabet türlerinin aksine insülin ile birlikte yüksek kalorili diyet verilir (78).

İnfertilite: Erkek hastaların %98'inde vaz deferens atrofisine bağlı infertilite görülür. Yapılan çalışmalarda vaz deferens atrofisi olan hastaların %50-65'inde en az bir KF mutasyonu saptanmıştır (79). KF'li kadınlarda infertilite oranı erkekler gibi yüksek olmasa da azalmıştır. Servikal mukus formasyonu bozulmuş, mukus kalınlığı artmıştır. Primer ve sekonder amenore, spontan abortus, erken doğum ve ölü doğum riski artmıştır (80).

KF ilişkili kas-iskelet sistemi bulguları: Vaskulit genelde 20 yaş üzerindeki hastalarda, %2-3 oranında görülen, çoğu lökositoklastik tipte olan bir komplikasyondur (81). Etiyolojisi net olmamakla birlikte hiperglobulinemi ve KF'li hastaların %55-90'ında bulunan "anti-bacterial/permeability-increasing protein" (Anti-BPI) ile ilişkili bulunmuştur (82). Epizodik artrit, KF'li erişkinlerin %2-8'inde görülen en sık artrit tipidir. Diz, dirsek kalça omuz gibi büyük eklemlerden bir veya daha fazlasını asimetrik olarak tutar (83). Hipertrofik pulmoner artropati; en sık parmaklarda çomaklaşma olmak üzere, uzun kemiklerde periostal yeni kemik yapımı veya kronik periostit ile karakterizedir, %2-7 oranında görülür (84).

KF ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar: Alveoler hipoventilasyon, hipoksemi, pulmoner vazokonstriksiyon sonucu pulmoner hipertansiyon sıklıkla gelişir. Son dönem akciğer tutulumunda sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliği kaçınılmazdır (84).

Sonuç olarak; erişkin hastada KF tanısı koyabilmek için, önce erişkin bir hastada KF olabileceğini düşünmek gerekir. Her bronşiektazili hastada, yaşı ne olursa olsun KF olabileceği düşünülerek ter testi yapılmalıdır. Ayrıca tanıyı düşündürecek diğer sistemlere ait klinik bulguları olan hastalara da ter testi yapılmalıdır.

Erişkin yaşta tanı alan KF'li hastalar, çok değişik yakınmalarla, değişik tıp dallarından bir hekime başvurabilir. Genellikle KF'in klasik özelliklerini taşımayan bu hastalarda tanının düşünülmesi önemlidir.

2.2. Sistem Tutulumuna Göre Klinik Bulgular

2.2.1. Solunum Sistemi Bulguları

Bebeklik döneminde çoğu hasta tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve büyüme geriliği nedeniyle doktora başvurmakta ve konulan ilk tanı bronşiyolit ya da pnömoni olmaktadır. Hastalarda egzersiz toleransı belirgin derecede azalır. Parmaklarda çomaklaşma akciğer hastalığını şiddetiyle doğru orantılıdır (genellikle 4 yaşından sonra ortaya çıkar). Akciğer hasarı ilerledikçe hastayı doktora getiren akut alevlenmelerin sıklığı artmaktadır. Morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli unsur solunum sistemi tutulum derecesidir. Bunu belirleyen primer parametre öngörülen FEV1 %'dir. Solunum sistemi tutulumu her türlü belirti ve bulgularla karşımıza çıkabilir. Erken pulmoner hastalığın belirteçleri; SFT, mikrobiyal kültürler, görüntüleme teknikleri, inflamatuvar belirteçler, serolojik göstergeler ve beslenme durumunun klinik değerlendirmesidir. Gelişme geriliği ya da malnütrisyon ile akciğer tutulumu arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. Solunum sistemin komplikasyonları; nazal polipolizis,fasial sinüzit, bronşektazi, atelektazi, pnömotoraks, hemoptizi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, hipertrofik pulmoner osteoartropati, solunum yetmezliği, kardiyovasküler komplikasyonlar.

2.2.2. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Pankreatik hastalık intrauterin dönemde başlar. Asiner hasar hızla ilerleyip 1 yaşına kadar ağır asiner yıkım oluşur. Hafif mutasyona sahip yaklaşık %15 hastada pankreas yeterlidir ve enzim desteğine gerek yoktur. Başlangıçta yalnızca ekzokrin yetmezlik sözkonusu olup endokrin pankreas fonksiyonları korunur.Hastalığın ilerleyen dönemlerinde diabetes mellitus normal popülasyondan 40-200 kat daha fazladır. Malabsorbsiyon kliniğinin ortaya çıkabilmesi için ekzokrin pankreasın % 98'inin kaybı gerekir. Pankreatik fonksiyonları yeterli hastaların % 25'inde tekrarlayan akut veya kronik pankreatit atakları olabilmektedir. Tekrarlayan pankreatiti olan hastalarda kistik fibrozis araştırılmalıdır. Yüksek doz pankreatik enzim kullanımı kolonda fibrozis ve striktüre yol açabilir. Hepatobilyer sistem tutulumu hastaların yaşam süresi arttıkça önem kazanmıştır ve 3.sıradaki ölüm nedenidir. Görülme sıklığı %18-37 arasında değişmektedir. Otopsi çalışmalarında infantta % 10, erişkinde %72 oranında tespit edilmiştir. Spesifik karaciğer lezyonu fokal biliyer sirozdur. Neonatal kolestatik sarılık ve hepatik yağlanma olan hastalarda KF araştırılmalıdır. %12-27 hastada safra taşları

görülür. Karaciğer tutulumu olanlarda safra asit tedavisi halen kullanılan tek uygun tedavi yaklaşımıdır.

2.2.3. Endokrinolojik Sistem Bulguları

Kistik fibroze bağlı diyabetes mellitus, osteopeni ve osteoporoz, gecikmiş puberte ve hipogonadizm görülebilir.

3. KİSTİK FİBROZİS TANI

3.1. Tipik (Klasik) KF

Bir veya daha fazla KF fenotipik özelliği taşıyan ve ter testi >60 mmol/L olan hastalardır. Bu hastalarda kronik sinopulmoner enfeksiyonlar, karakteristik nutrisyonel ve gastrointestinal anormallikler, tuz kaybı ve erkeklerde obstrüktif azospermi görülür. Hastaların büyük çoğunluğunda klasik KF görülür ve her iki KF Transmembran Regulator (KFTR) geninde KF'e yol açan mutasyon saptanabilir. Bu hastalarda pankreatik yetmezlik görülebilir veya pankreas fonksiyonu normal olabilir. Hızlı kötüleşme gösteren ağır hastalık görülebileceği gibi hastalık daha hafif bir seyir de izleyebilir (1).

3.2. Atipik (Non-klasik) KF

Bu hastalarda da en azından bir KF fenotipik özelliği görülür ancak ter testi normal veya sınırdadır (<40 mmol/L veya 40-60 mmol/L). Bu hastalara tanı konabilmesi için her iki KFTR geninde KF'e yol açan mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel farkı ölçümü ile KFTR disfonksiyonunun kanıtlanması gerekir. Genellikle pankreas fonksiyonu yeterlidir ve akciğer hastalığı daha hafiftir.

3.3. KFTR ile İlişkili Hastalıklar

KF tanısı konmayan ancak KFTR mutasyonu taşıma insidansı yüksek olan hastalıklardır. Bu hastalıklar şöyledir:

- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
- Akut veya tekrarlayan pankreatit
- İzole obstrüktif azospermi
- Kronik rinosinüzit

- Yaygın bronşektazi
- Diffüz panbronşiyolit

4. YENİDOĞAN TARAMA PROGRAMI

Son 10 yılda KF hastalarında en önemli gelişme birçok ülkede yenidoğan tarama programının uygulamaya konmasıdır. KF yenidoğan tarama testi çok pahalı olmayan ve geniş gruplara uygulanabilen topuk kanında immunoreaktif tripsinojen (IRT) analizine dayanır. IRT pankreastan ince barsağa salgılanır. KF’te ise; pankreatik kanal obstrüksiyonu nedeni ile IRT barsağa salgılanmayıp kana salgılanır. Bu nedenle; etkilenen yenidoğanlarda kanda IRT genellikle yüksek bulunur (2 - 5 kat). IRT düzeyi yaşamın ilk iki ayında düşer ve ilk 6 haftadan sonra testin güvenilirliği kaybolur. Yenidoğan taramasının özgüllüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır. Bazı ülkelerin yenidoğan tarama programı ikinci IRT testi yerine mutasyon analizini kullanır (85,86,87). Ülkemizde yenidoğan tarama programı 01.01.2015 itibari ile başlamış bulunmaktadır. Topuk kanından alınan örneklerde immun reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılmakta, IRT değeri belirlenen düzeyin üzerinde bulunan bebekler 2.kez topuk kanından IRT ölçümü için çağrılmaktadır. İki IRT değeri de belirlenen eşik değerinin üzerinde çıkan bebekler ter testi yapan merkezlere yönlendirilmelidir. Ter testi sonucuna göre hastalar 3 gruba ayrılmakta ve izlem ve tedavileri buna göre yapılmaktadır. Ter testinin uygun teknikle yapılması, doğru yorumlanması ve hastanın uygun şekilde yönlendirilmesi bu tarama programının başarısında temel noktalardır. Ter testi pozitif olan bebekler ve ter testi ara değerinde çıkan bebekler KF merkezi tarafından değerlendirilmeli ve gerekli takip ve tedavileri yapılmalıdır.

5. TANI KOYDURUCU TESTLER

5.1. Ter Testi

Ter testi ilk kez 1959 yılında tanımlanmıştır ve halen tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır. Tipik klinik bulgular gösteren KF’li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur. Ancak atipik klinik bulguları olanlarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir veya nadiren genetik testle tanı konan ter testi negatif KF’li hastalar görülebilir. Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar

genellikle klinik bulgularıyla KF'ten ayırdedilebilir (Tablo 7). Ter testi iki yöntemle yapılabilmektedir:

1. Gibson Cooke yöntemi
2. Macroduct yöntemi

Standart ter testi (Gibson - Cooke tekniği) dikkat ve yetenek gerektiren bir test olduğu için uygun merkezlerde uygulanmalıdır. Ter testi 2 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan, dehidratasyon bulgusu olmayan bebeklere uygulanabilir. Yaşamın ilk 24 saatinde ter elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksektir ve ilk haftadan sonra düzeyler normale döner. Sistemik hastalığı olan, ödemi olan ve kortikosteroid alan hastalarda test yapılması ertelenmelidir.

Altı aylıktan küçük çocuklarda <29 mmol/L ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. 6 aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve bu değer 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı düşük olasılıklıdır. 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır. Ter sodyum düzeyi tek başına kullanılmamalıdır. Ter osmolalite ölçümü de önerilmemektedir. KF tanısı yalnızca ter testine dayanarak konulmamalıdır. Eğer mutasyon analizi KF tanısını desteklemiyorsa ter testi tekrarlanmalıdır. Eğer ter testi sonuçları 40-60 mmol/L ise yine tekrarlanması uygun olur (88-95).

Macroduct yönteminde ise ölçülen değer kondüktivitedir ve terde sadece klorun değil; sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu kondüktivite ölçülür. Bulunan kondüktivite değeri 0-60 mmol/L arasında ise normal, 60-90 mmol/L arasında ise şüpheli, ≥ 90 mmol/L ise yüksek olarak yorumlanır. Kondüktivite değerleri pozitif ya da sınırdan çıkarsa, tanının desteklenmesi için Gibson-Cooke yöntemiyle terdeki klor konsantrasyonunun direkt ölçümü yapılmalıdır (85).

Tablo 6: Ter testi pozitifliğine yol açan hastalıklar

- Adrenal yetmezlik ve stres
 - Anoreksiya nervoza
 - Otonomik disfonksiyon
 - Ektodermal displazi
 - Egzema
 - Fukozidozis
 - Glukoz 6 fosfatdehidrojenaz eksikliği
 - Glikojen depo hastalığı tip I
 - Hipoparatiroidi
 - Hipotiroidi
 - HIV enfeksiyonu dahil farklı nedenlerle oluşan malnutrisyon
 - Nefrojenik diabetes insipidus
 - Psödohipoaldosteronizm
-

5.2. Mutasyon Analizi

KFTR geninde 2000'ün üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. KFTR genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı $>95\%$ olmalıdır. Ancak özellikle toplumumuzda beyaz ırkta görülen mutasyonların düşük sıklıkta olduğu düşünülürse bu orana ulaşmak güçtür. Ayrıca birçok farklı teknik birlikte kullanılsa bile KF hastalarının %1-5'inde iki mutasyona uğramış allel gösterilemez. Mutasyon saptanamaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğunu bilinmelidir. KF'te fenotip (klinik bulgular) KFTR genotipinden ve diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Sadece grup I, II ve III mutasyonları taşıyan hastalar, grup IV ve V mutasyonlardan birini taşıyan hastalara göre daha ağır seyreder. Ancak KFTR mutasyonlarının beş sınıfta toplanması araştırma açısından faydalı olsa da hastaların prognozunu belirlemede kullanılması yanıltıcıdır (88,89,96).

5.3. Nazal potansiyel fark ölçümü

Nazal potansiyel farkı (NPF), burun mukozasından transepitelyal potansiyel farkının ölçüldüğü elektrofizyolojik bir testtir. Özellikle, KF'e özgü gastrointestinal veya pulmoner semptomların daha az olduğu ve ter testi sonuçlarının normal veya sınırda olduğu atipik KF vakalarında kullanılmaktadır. NPF testinde baseline potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, OCl ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF'yi gösterir (97,98,99)

6. KLİNİK KİSTİK FİBROZİSE TANISAL YAKLAŞIM

KF tanısına klinik şüphe üzerine yapılan ter testi ile başlayan tanı yaklaşımı:

1. Eğer ter testi >60 mmol/L ise KF tanısı konur. Mutasyon analizinde iki tane KF'e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki tane KF'e neden mutasyon saptanan hastalar herhangi bir yaşta başvurabilirler ve bu hastalarda KF akciğer hastalığı görülme olasılığı yüksektir.

2. 6 aylıktan büyük çocukta ter testi <39 mmol/L ise bu hastada KF hastalığı olma olasılığı düşüktür. Ancak 2 tane KF'e neden olan mutasyon saptanırsa bu hastalara KF tanısı konur ve hastalar KF merkezinde izlenmelidirler.

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

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

b) KF'e neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündürülen klinik bulgu varsa KFTR ile ilişkili hastalık tanısı konabilir.

Bebeklerde 2-6 aylıkken, daha büyük hastalarda hemen ter testi tekrar edilmelidir ve yine ara değer saptanırsa hasta KF merkezinde değerlendirilmelidir. KF merkezinde klinik durum değerlendirilmesi, ileri genetik analiz, ekzokrin pankreas fonksiyon testi ve Pseudomonas açısından kültürlerin alınması önerilir. Ek olarak pankreatik görüntüleme, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi, bronkoalveolar lavaj kültürü, solunum fonksiyon testi (süt çocuklarında rutin olarak önerilmez), nazal potansiyel farkı ölçümü, primer siliyer diskinezi ve bağışıklık yetmezliği tanılarının doğrulanması ve erkeklerde genital değerlendirme (genital muayene, rektal ultrason, semen analizi) önerilebilir.

Belirgin klinik semptom ve bulgular, pankreatik yetmezliğin varlığı veya KF'le ilişkili bir patojenin varlığı (özellikle Pseudomonas) KF tanısını destekler. Klinik bulgusu olmayan ancak ter testi ara değerlerde olan hastalar hastalık tanısı kesinleşinceye veya hastalık dışlanıncaya kadar takip edilmelidir (96).

7. KİSTİK FİBROZİSTE TEDAVİ

KF tedavisinde solunum sistemine yönelik tedavi önemli bir yer tutmakla birlikte hastalığın multisistemik özelliği göz önüne alınmaksızın uygulanacak bir tedavinin yeterli olmayacağı akılda tutulmalıdır.

Hastalar nutrisyonel durum, endokrinolojik ve psikososyal açılardan da düzenli olarak takip ve tedavi edilmelidir (100).

7.1. Pulmoner Hastalığa Yönelik Tedaviler

7.1.1. Antibiyotikler

KF’te akciğer hastalığının seyri; pulmoner fonksiyonlarda giderek azalmaya neden olan birçok mikroorganizma ile kronik enfeksiyon ve aralıklı akut alevlenmelerle karakterizedir. Antibiyotikler KF’te hem kronik enfeksiyonun hem de akut alevlenmelerin tedavisinde önemli bir araçtır.

KF’te antibiyotik kullanımının nedenlerini dört ana grupta toplamak mümkündür (101):

- 1-Belirli bir mikroorganizma ile enfeksiyonu önlemek,
- 2-Enfeksiyonun erken aşamasında mikroorganizmaları ortadan kaldırmak,
- 3-Akciğerde akut alevlenmeyi tedavi etmek,
- 4-Hava yollarında kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak.

KF’te, akut alevlenme ve kronik kolonizasyonda antibiyotik tedavisi genellikle balgam kültürlerinde üretilen mikroorganizmanın kültür ve antibiyotik duyarlılığı sonuçlarına göre düzenlenir (102,103). Pseudomonas’ın etken olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimini azaltmak ve bakterileri öldürmede sinerjistik etki sağlamak amacı ile genellikle iki antipsödomonal antibiyotik birlikte kullanılır (103,104).

KF’te antibiyotikler oral, intravenöz (IV) ya da inhalasyon yoluyla verilebilir. Bir çok antibiyotik için oral yoldan verilecek antibiyotik dozları, lokal orofaringeal ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle IV yoldan verilen dozlara nazaran çok daha düşüktür. Ancak; KF’li hastaların balgamlarında yeterli yükseklikte tedavi dozlarına ulaşmak için sıklıkla yüksek dozlarda oral antibiyotikler vermek gereklidir (85). KF’li

hastada ayaktan tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi ya da düzelmemesi, dispne, kilo kaybı gibi şikayetlerin olması, SFT'lerinde bozulma, akciğer grafisinde lobar veya segmenter atelettazinin olması, masif ya da persistan hemoptizinin olması, hipokseminin olması gibi durumlarda hastanın IV tedavi alması gereklidir (105). KF'li hastalar diğer kişilere göre daha uzun süreyle ve daha yüksek dozda antibiyotiklere ihtiyaç duymaktadır (106). Tedavi süresi; semptomların ve solunum fonksiyon testlerinin düzelmesi, mikroorganizmanın baskılanması ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalıdır. Hafif pulmoner alevlenmede bu süre en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az iki hafta olmalıdır (107). Oral ve IV antibiyotiklerin yanı sıra; Pseudomonas kolonizasyonu olan hastalar düzenli olarak nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir. Tedavide tobramisin inhalasyon solüsyonu ya da nebulize kolistin kullanılabilir. Tobramisin 12 saat arayla 300 mg dozunda nebulizatörle uygulanır. Bu tedavi 28 gün boyunca verilir, ardından 28 gün ara verilir; daha sonra bu şekilde tekrar edilir. Kolistin ise 1 ay-2 yaş arasındaki hastalarda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki hastalarda da 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir (85)

KF'te P. aeruginosa'nın erken eradikasyon tedavisi kronik kolonizasyonun geciktirilmesi ve akciğer hasarının önlenmesi için önemlidir. Bu amaçla değişik tedavi protokolleri uygulanmakla birlikte bu tedavilerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Bir protokole göre; hastada akut pulmoner alevlenme bulguları varsa 2 hafta süre ile IV anti-psödomonal tedavi (betalaktam+aminoglikozid) uygulanması önerilir. Bu tedavi sonrasında bazı merkezler 2-3 ay süre ile kolistin/tobramisin ve/veya siprofloksasin tedavisi kullanılmasını önermektedir. Diğer protokol ise oral Siprofloksasin 2-3 hafta (10-20 mg/kg/gün, 2 doza bölünmüş) ve 3 ay süre ile inhale kolistin (2 milyon ünite, 3 kez/gün) uygulamasını önerir. Bir başka protokol ise 3-4 hafta süre inhale tobramisin (2x300mg)+oral siprofloksasin 2-3 hafta süreyle (30-40 mg/kg/gün, 2 dozda) uygulanmasını içerir. 1-2 ay süre ile inhale tobramisin uygulanmasını öneren diğer bir protokol de bulunmaktadır (85).

7.1.2. Mukolitik Tedavi

KF hastalarının balgamında DNA ve F-aktin bol miktarda bulunup müsin daha az olduğundan bu hastaların balgam yapısı diğer kronik supuratif akciğer hastalıklarının balgamından daha farklıdır. Bu nedenle, müsin yapısını bozmayı hedef alan maddeler

KF akciğer hastalığının tedavisinde etkili olmayabilir (108). KF’te etkinliği kanıtlanmış mukolitik ajanlar dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz) ve hipertonic salindir. Dornaz alfanın, balgam viskozitesini azalttığı, hatta erken dönemde başlanmasının, hastaların beslenme durumlarını iyileştirerek solunum fonksiyonlarını düzelttiği ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azalttığı için 6 yaş üzerindeki hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında kullanılması önerilir. Dornaz alfa, aerosol şeklinde olup 2.5 ml içinde 2.5 mg etken madde bulunan berrak, renksiz bir solusyondur. Buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Günlük dozu 2.5 mg’dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (85). Dornaz alfanın günde bir kez, tercihen öğleden sonra ve fizyoterapiden bir saat önce uygulanması önerilir (109). Hipertonik salin (HS) ise solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu sağlayarak mukosilier klirensi artırır. Sadece balgam indüksiyonu için %3’lük HS kullanılırken, fizyoterapiye yardımcı olarak %7’lik HS kullanılır. Uygulanması günde 2 kez 4-5 ml/doz şeklindedir (110). Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılması önerilir. Bronkokonstrüksiyona yol açabileceğinden, birçok merkezde, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmesi önerilmektedir (111). N-asetilsisteinin uzun süredir kullanılmasına ve in vitro mukolitik aktivitesine rağmen oral veya inhale yoldan kullanımının KF’de etkili olduğuna dair veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir. İn hale mannitol ise ekspektoran bir madde olup KF hastalarının tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (85).

7.1.3. Antiinflamatuvar Tedavi

KF’li hastaların hava yollarında yoğun bir nötrofilik inflamasyon mevcuttur. Buna yönelik çeşitli antiinflamatuvar ilaçlar KF’li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Altı yaş ve üstü, FEV1 değeri %60’dan fazla olan KF’li hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan ibuprofenin kullanımı önerilmektedir (110) Ancak; bu tedaviyi destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca tedavi sırasında uygun dozajın kullanıldığından emin olmak için düzenli farmakokinetik çalışmalar yapılmalı hastalar yan etkileri açısından yakın takip edilmelidir (112). Oral steroidlerin; ABPA ve astımı olan KF’li hastalarda sıklıkla kullanılmasına rağmen genel antiinflamatuvar tedavide kullanımı tartışmalıdır. Astım ve ABPA olmayan KF’li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz ve katarakt

gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (113). Sonuç olarak; astım ve ABPA olmayan KF'li hastalarda akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. İnhalasyon kortikosteroid kullanımı da akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile astım olmayan KF'li hastalarda önerilmemektedir (85). Makrolidlerin ise inflamatuvar cevabı baskılayarak KF akciğer hastalığında faydalı olacağı düşünülmektedir (114). Makrolidlerin *P.aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlama özellikleri de mevcuttur. *P.aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla veya enfeksiyon durumundan bağımsız olarak konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen tüm KF hastalarında oral makrolid tedavisi uygulanabilir. Bu amaçla; azitromisin 6 ay süreyle oral yoldan 15 kg altındakilere 10 mg/kg, 40 kg altındakilere 250 mg, 40 kg üzerindeki 500 mg tek doz, haftada 3 kez olarak uygulanır. Azitromisin 6 ayın altındaki hastalarda kullanılmaz (85).

7.1.4. .Bronkodilatör Tedavi

KF'li hastalarda uzun süreli beta-2 agonist kullanımı solunum fonksiyon testlerinde iyileşme sağlamaktadır. Kısa süreli ve aralıklı kullanılan beta-2 agonistlerin net yararında bronkodilatör etkileri yanında mukosilyer klirensi arttırıcı etkileri de söz konusudur. Ancak; sürekli ve uzun süreli kullanımlarının faydalı olması konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (85).

7.1.5. Pulmoner Fizyoterapi

KF'li hastalarda tedavinin önemli bir parçası olan fizyoterapi; aşırı bronşiyal sekresyon, nefes darlığı, göğüs duvarı gerginliği ve azalan egzersiz toleransının tedavisinde yardımcı olur.

Uzun dönemde ise, solunum probleminin ilerlemesinin geciktirilmesi ve optimal solunum fonksiyonlarının korunması amaçlanır. KF'li hastalarda kullanılan hava yolu temizleme teknikleri; postüral drenaj ve perküsyon, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuar basınç (PEP), hava yoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter, Acapella), yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu ve egzersizden oluşmaktadır (85). Her hasta için en uygun olan yöntem seçilmeli, hastanın ve ailesinin aktif katılımı sağlanmalıdır.

7.1.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Tedavisi

KF'li hastalarda non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) alveolar ventilasyonu artırır, uyanıklıkta ve uykuda akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişimini iyileştirir, solunum kası performansını ve egzersiz toleransını artırır (85). KF'li hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ya da NIMV başlamak için kabul edilmiş kesin kriterler olmayıp, merkezler arasında farklılıklar saptanabilir. Solunum yetersizliğinin hipoksinin belirgin olduğu erken evresinde oksijen tedavisi vermek uygundur. Bununla birlikte; diurnal ya da noktürnal hiperkapni saptandığında ya da belirgin solunum sıkıntısı varlığında NIMV başlanabilir. Bazı merkezlerde transplantasyon listesine alınan hastalara rutin olarak NIMV başlanmaktadır (115).

7.1.7. Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Eğer hastanın FEV1 değeri %30'un altında ise veya FEV1'de hızlı bir düşüş varsa, antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenmelerin sıklığında artış varsa, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks varsa, embolizasyon ile kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizileri varsa hasta bir transplant merkezine danışılmalıdır (Tablo 8) (116). KF'li hastalarda, yerinde kalan KF'li bir akciğerin yoğun enfekte sekresyonlara kaynak teşkil edip nakledilen akciğeri de tehdit edeceği düşünülerek çift akciğer nakli önerilmektedir. Transplantasyon sonrası mortalitenin en sık nedeni birinci yılda enfeksiyonlar, birinci yıldan sonra da bronşiolitis obliterans'tır (85).

Tablo7: Akciğer transplantasyonu endikasyonları

Kistik fibrozis
Konjenital kalp hastalıkları
Primer pulmoner hipertansiyon
Pulmonervasküler hastalıklar
İdiopatik pulmoner fibrozis
Bronşiolitis obliterans
Surfaktan protein B eksikliğine bağlı gelişen İnfantil Pulmoner Proteinozis (PAP)
Bronkopulmoner displazi

7.2. Gastrointestinal sistem tutulumunun tedavisi

Pankreatik yetmezliği olan olgularda pankreatik enzimler 2000-10000 ünite lipaz/kg/gün (maksimum 10000 ünite lipaz/kg/gün) dozunda verilir. KF'de yağmalabsorbsiyonu olduğu için yağda eriyen vitaminlerin eksikliği sık görölmektedir. Bu yüzden olgulara Vitamin A,D,E,K desteği önerilmektedir.

7.3. Pseudomonas Aeruginosa Aşısı:

P. aeruginosa'ya karşı aşı çalışmaları devam etmektedir. Etkinlikleri konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (117).

7.4. Gen tedavisi:

Adenoviral vektörler ve katyonik lipidlerle yapılan gen tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilememiştir (118).

Bazal defekte yönelik tedaviler olarak, Vx-770 gibi klor transportunu aktive eden ajanlar, amilorid gibi sodyum kanallarını bloke eden ajanlar ve kurkumin gibi KFTR'yi düzeltmeye yarayan ajanlarla ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir (119).

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde 2013-2017 yılları arasında Kistik Fibrozis Hastalığı tanısı ile takipli olan 32 hastanın yaşı, cinsiyetleri, tanı alma yaşı, ter testi düzeyleri, yenidoğan döneminde mekonyum ileusu varlığı, pankreas tutulumu, akciğer tutulumu, inhaler tedavi kullanımı, mutasyon analizi, 0-18 yaş için yaşa göre boy ve kilo percentilleri, varsa solunum fonksiyon test sonuçları değerlendirilmiştir.

Kistik fibrozis hastalarının tanısı, Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 1998 yılı uzlaşısı raporundaki kriterlere uygun olarak konulmuştur. Kistik fibrozisin en az bir karakteristik klinik özelliğini taşıyan ve farklı günlerde yapılan ter testlerinden en az ikisi pozitif sonuçlanan hastalar ile KF'in en az bir karakteristik klinik özelliğini taşıyan ve KF gen analizi pozitif sonuçlanan hastalar KF tanısı olarak çalışmaya dahil edilmiştir (120). Hastaların ter testleri Macroduct yöntemi ile yapılmış ve terde klor konsantrasyonu 0-60 mEq/l olanlar normal, 60-90 mEq/l olanlar şüpheli, ≥ 90 mEq/l olanlar yüksek olarak değerlendirilmiştir. Bu yöntemle pozitif ter testi saptanan hastalar terde direkt klor ölçümü ile teyid edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların verileri polikliniğimizde kayıtlı olan kronik hasta dosyalarından elde edilmiştir. Ulaşılamayan veriler, otomasyon sistemindeki kayıtlı telefon numaralarından ailelere ulaşılarak tamamlanmıştır. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı anındaki yaş, ter testi düzeyleri, yenidoğan döneminde mekonyum ileusu varlığı, pankreas tutulumu, akciğer tutulumu, pulmozyme kullanımı, mutasyon analizi, 0-18 yaş için yaşa göre boy ve kilo percentilleri, varsa solunum fonksiyon test sonuçları hastaların dosyaları incelenerek kaydedilmiştir.

.Bu çalışmada hastaların mutasyon analizi CFTR TGDA test yöntemi DNA dizi analizi ve CFTR DEL-DUP analizi testi MLPA yöntemi ile hastanemiz Genetik laboratuvarında yapılmıştır.

Kistik fibrozisde pankreatik yetersizlik teşhisi; klinik olarak ekzokrin pankreas işlev yetersizliği bulgularının yanı sıra dışkıda fekal elastaz-1 düzeyinin < 200 mg/g saptanması ile konuldu (121).

Ter testi incelemesi Sanasol smt 01 cihazı ile Macroduct Conductivity yöntemi ile yapılmıştır. Ter testi ölçüm prensibi; ter bezlerinin uyarılması, terin toplanması ve ter içindeki klor, sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu kondüktivite ölçülmesidir.

Ter, sağ ön koldan toplandı. İyonoforez uyarısı, ön kola veya yenidoğan yaş grubunda bacağa uygulandı. Uyarılacak yerde herhangi bir lezyon , yara, yanık, kızarıklık, egzama, kırık, çatlak, olmamasına dikkat edildi. Bu durumlarda diğer koldan veya bacadan yapıldı. Uygulama bölgesi öncesinde distile su ile yıkanıp kurulandı. Pilokarbin nitrat içeren jeller elektrodla yerleştirildi. Stimülatör ile 5 dakika 1,5mA akım uygulandı. Ter kapiller tüpler içinde toplandı. Sweat-Check analizere ile toplanan terden 10-15 mikrolitre kullanılarak ölçümü yapıldı. Kondüktivite ile terdeki klor, sodyum, potasyum, bikarbonat, laktat ve bunların oluşturduğu iletkenlik ölçüldü.

Kondüktivite değeri:

<60mmol/L: test negatif, yani hasta değil

60-90 mmol/L: test şüpheli pozitif, tekrarlanması uygundur

>90 mmol/L: test pozitif, yani kistik fibrozis ile uyumlu olarak yorumlandı.

Hastaların solunum fonksiyon testleri hastanemiz solunum fonksiyon laboratuvarında MIR-Via Maggolino 125 00155 Roma-Italy markalı spirometri cihazı ile altı yaş üstündeki hastalara uygulandı. Öncesinde hastaların boy kilo ölçümleri yapılarak kaydedildi. Tek kullanımlık ağızlığı, hasta dudakları ile iyice saracak şekilde fakat dişleri ile ısırılmayacak şekilde ağızına aldı. Dudaklarını iyice kapattı. Hastanın burnu ölçüm öncesi özel bir mandalla kapatıldı. Hasta önce sakin bir şekilde birkaç kez nefes alıp verdikten sonra zorlu derin hızlı bir nefes aldı, ardından hızlı zorlu ve sonuna kadar nefes ver komutu ile nefes verdiler. Nefes verme işlemi en az 6 saniye sürdü. Test en az üç kez tekrarlandı, üç kabul edilebilir spirometri değeri elde edildi ve en yüksek değerler kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmamızda istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodları (ortalama standart sapma, sıklık dağılımları, yüzde dağılımları) yanı sıra nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar için, anlamlılık düzeyi $>0,05$ olarak değerlendirilmiştir.

Etik Kurul Onayı

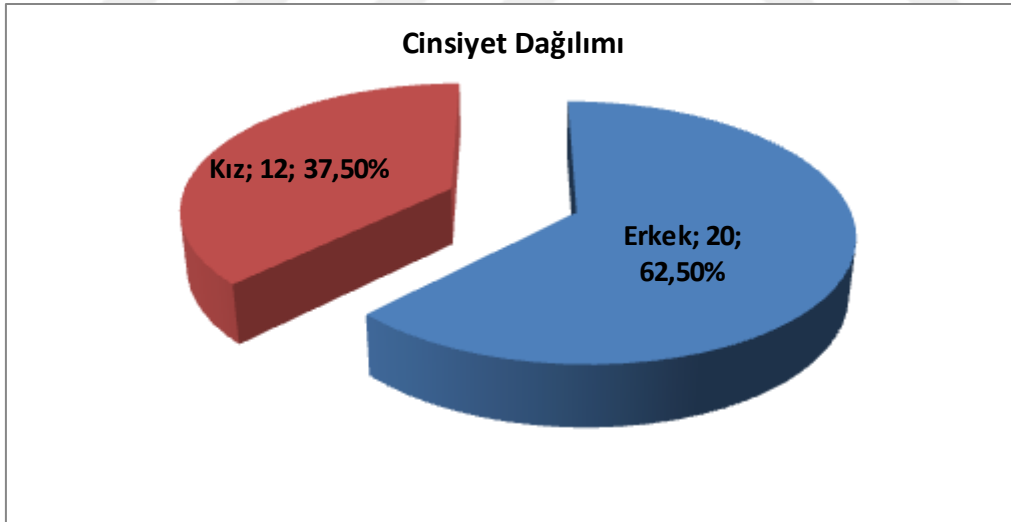
Bu çalışma, İstanbul Anadolu Güney Kamu Hastaneleri Birliği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.05.2017 tarihinde ve 2017/514/108/10 karar no ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmamızda hastanemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları polikliniğinde 2013-2017 yılları arasında Kistik Fibrozis Hastalığı tanısı alan 32 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Tablo 8: Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Yüzdeleri

	N	%
Erkek	20	62,50
Kız	12	37,50
Total	32	100

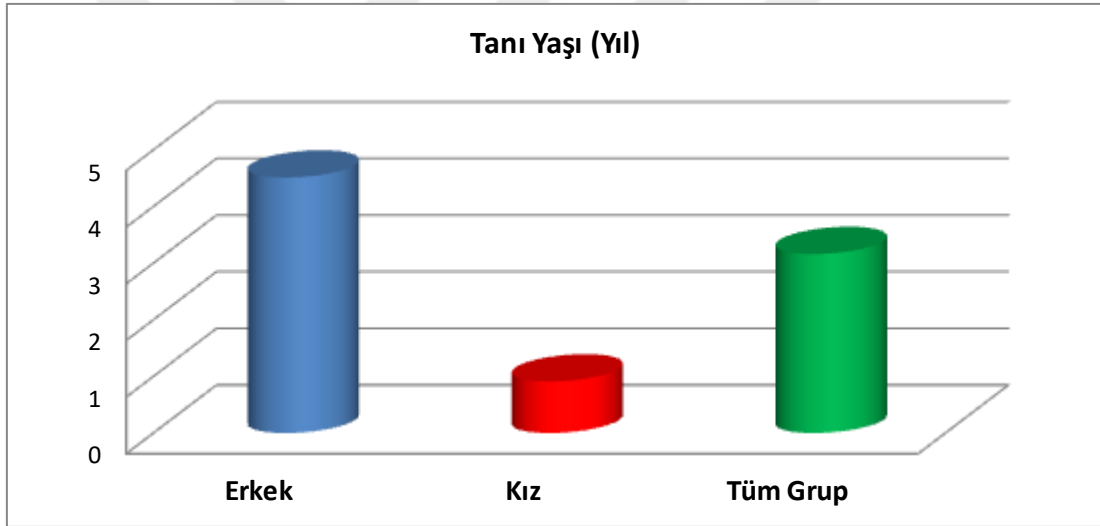


Şekil 3: Hastaların Cinsiyet Dağılımı ve Yüzdeleri

Tablo 9: Hastaların Tanı Yaşı Ortalaması

	N	Ort±SS	Median	Minimum	Maximum	
Tanı Yaşı (yıl)	Erkek	20	4,51±5,36	2,00	0,03	16
	Kız	12	0,91±1,01	0,50	0,04	3,5
	TümGrup	32	3,16±4,59	0,68	0,03	16

Erkek çocukların tanı yaşı (Yıl) ortalaması 4,51±5,36 minimum 0,03, maksimum 16, kız çocukların tanı yaşı (Yıl) ortalaması 0,91±1,01 minimum 0,04, maksimum 3,5, çocukların tümünün tanı yaşı (Yıl) ortalaması 3,16±4,59 minimum 0,03, maksimum 16 bulunmuştur.

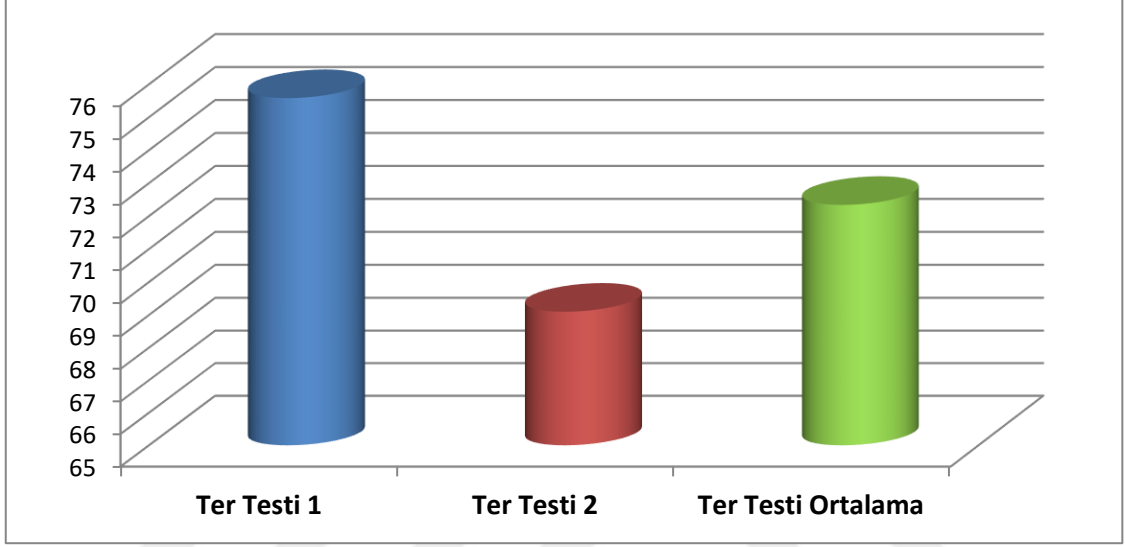


Şekil 4: Hastaların Tanı Yaşı Ortalaması

Tablo 10: Hastaların 1. ve 2. Ter Testi Ortalaması

	N	Minimum	Maximum	Ort±SS
Ter Testi 1	28	14	145	75,58±36,44
Ter Testi 2	28	6	130	69,10±32,75
Ter Testi Ortalama	28	20	123	72,34±29,43

Birinci ter testi ortalaması $75,58 \pm 36,44$ minimum 14, maksimum 145, ikinci ter testi ortalaması $69,10 \pm 32,75$ minimum 6, maksimum 130, çocukların tümünün ter testi ortalaması $72,34 \pm 29,43$ minimum 20, maksimum 123 bulunmuştur.

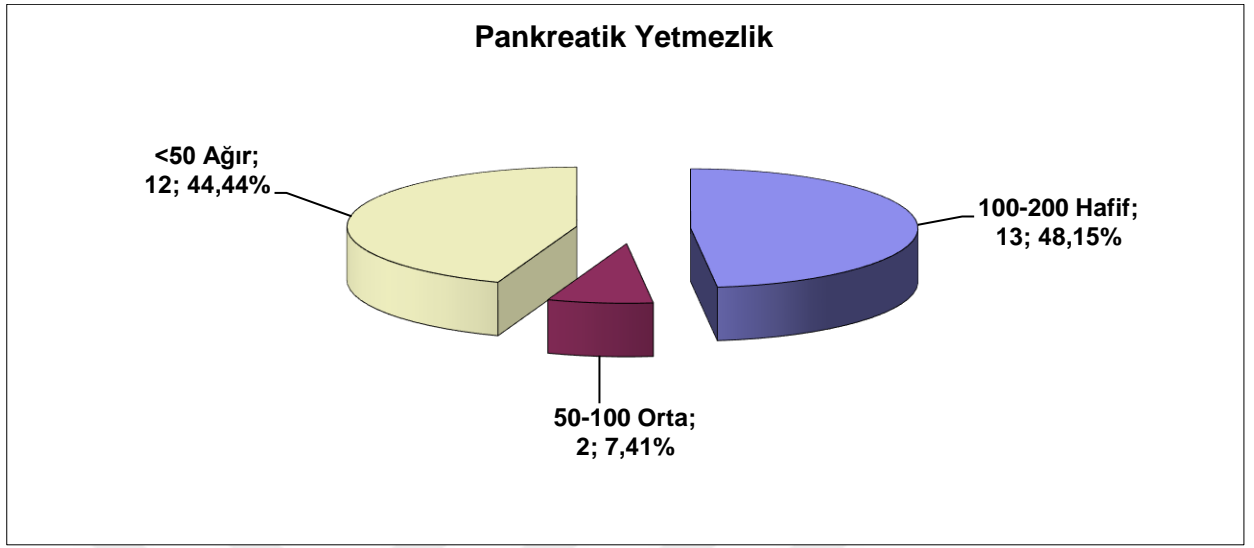


Şekil 5: Hastaların 1. ve 2.Ter Testi Ortalaması

Tablo 11: Hastaların Elastaz Düzeyi ile Pankreatik Yetmezlik Arasındaki İlişki

	n	%
100-200 Hafif	13	40,63
50-100 Orta	2	6,25
<50 Ağır	12	37,50
Pankreatik Yetmezlik Bakılmayan	5	15,63

Pankreatik yetmezlik olan hastaların 13'ünde (%40,63) elastaz düzeyi 100-200 (hafif), 2'sinde (%6,25) elastaz düzeyi 50-100 (orta), 12'sinde (%37,50) elastaz düzeyi <50 (ağır) bulunmuştur. Hastaların 5'inde (%15,63) elastaz düzeyi bakılmamıştır.



Şekil 6: Hastaların Pankreatik Yetmezlik Oranı

Tablo 12: Hastaların Mekonyum İleus Oranı

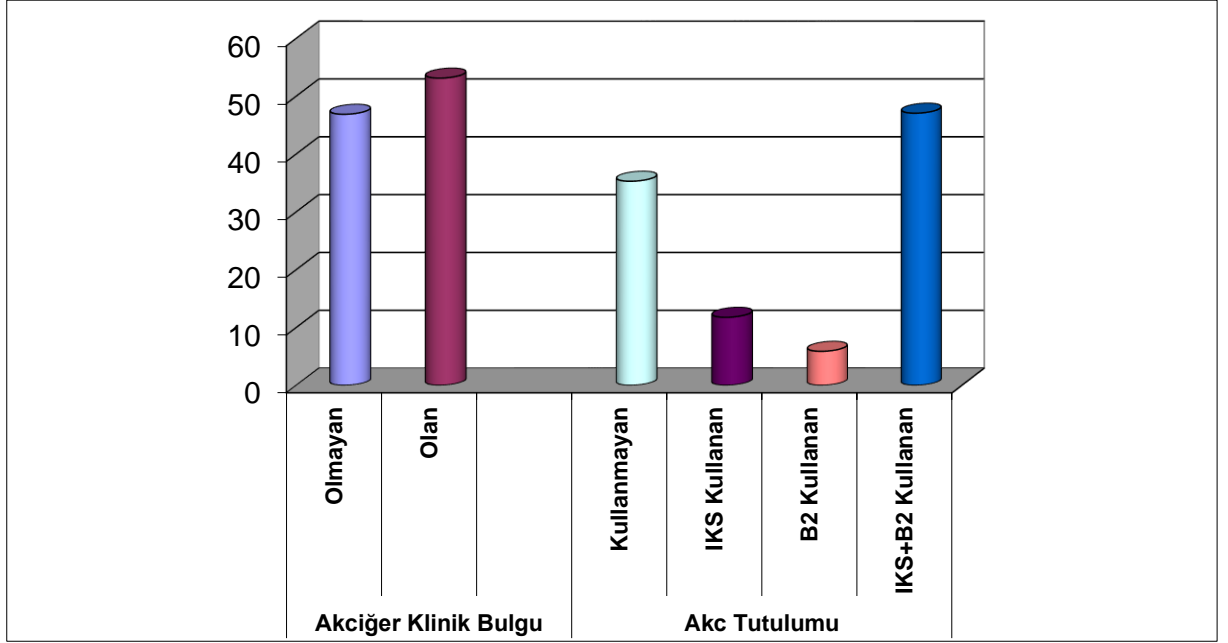
		n	%
Mekonyum İleusu	Yok	31	96,88
	Var	1	3,13

Çalışmamıza alınan hastaların sadece 1'inde (%3,13) Mekonyum ileusu bulunmuştur.

Tablo 13: Akciğer Tutulumuna Bağlı Klinik Bulgusu Olan Hastaların Oranı ile Akciğer Tutulumu Olan Hastalarda İnhale Tedavi Alanların Oranı

		n	%
	Olmayan	15	46,88
	Olan	17	53,12
Akciğer Klinik Bulgu	Kullanmayan	6	35,29
	IKS Kullanan	2	11,76
Akciğer Tutulumu olan hastalarda ilaç kullanımı	B2 Kullanan	1	5,88
	IKS+B2 Kullanan	8	47,06

Akciğer tutulumuna ait klinik bulgusu olan 17 (%53,13) hasta vardı. Akciğer tutulumu olan hastalardan 6'sı (%35,29) inhale ilaç kullanmıyordu, 2'si (%11,76) IKS kullanıyor, 1'i (%5,88) B2 agonist kullanıyor, 8'i (%47,06) IKS+B2 agonist kullanıyordu.



Şekil7:Akciğer Tutulumuna Bağlı Klinik Bulgusu Olan Hastaların Oranı ile Akciğer Tutulumu Olan Hastalarda İnhalasyon Tedavi Alanların Oranı

Tablo 14: Bronşektazi Tanısı Alan Hastaların Dağılımı ve Yüzdesi

		n	%
Bronşektazi	Yok	25	78,13
	Var	7	21,88

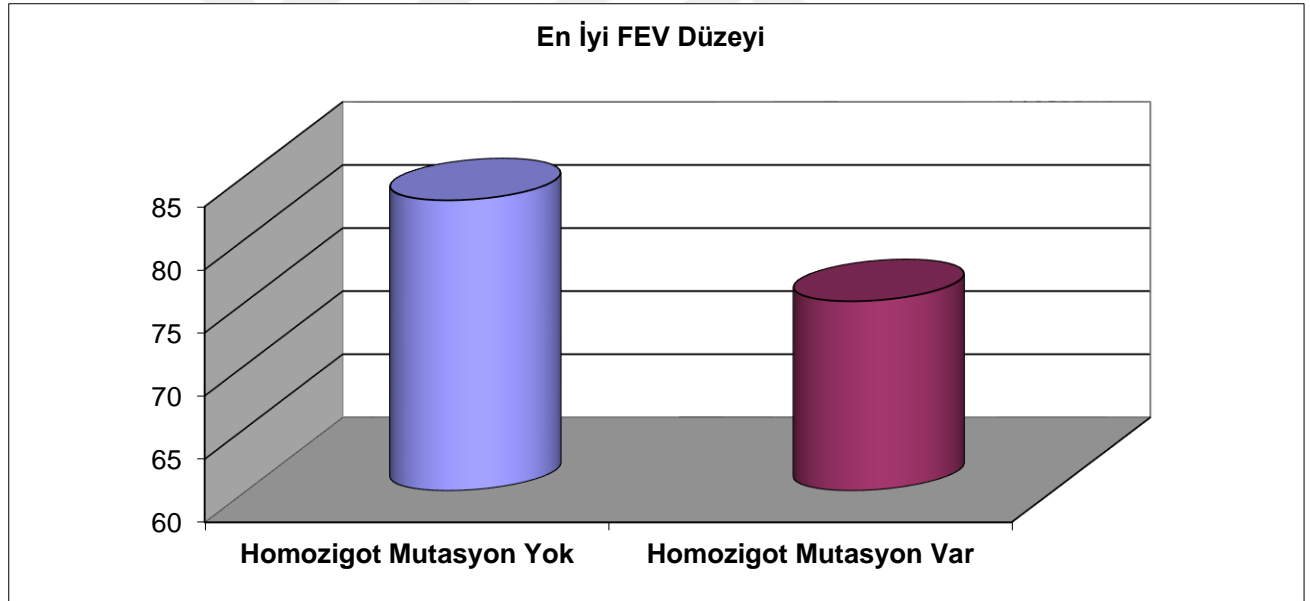
Çalışmamıza alınan hastaların 7'sinde (%21,88) bronşektazi bulunmuştur.

Tablo15: Homozigot Mutasyon Olan Hastaların Ölçülen En İyi FEV1 Düzeyi Arasındaki İlişki

	Homozigot Mutasyon Yok	Homozigot Mutasyon Var	p
En İyi FEV1 Düzeyi	83,00±26,74	75,00±27,24	0,672

Bağımsız t testi

Homozigot mutasyona sahip olan hastalar ile homozigot mutasyonu olmayan hastalar arasında en İyi FEV1 değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,672).



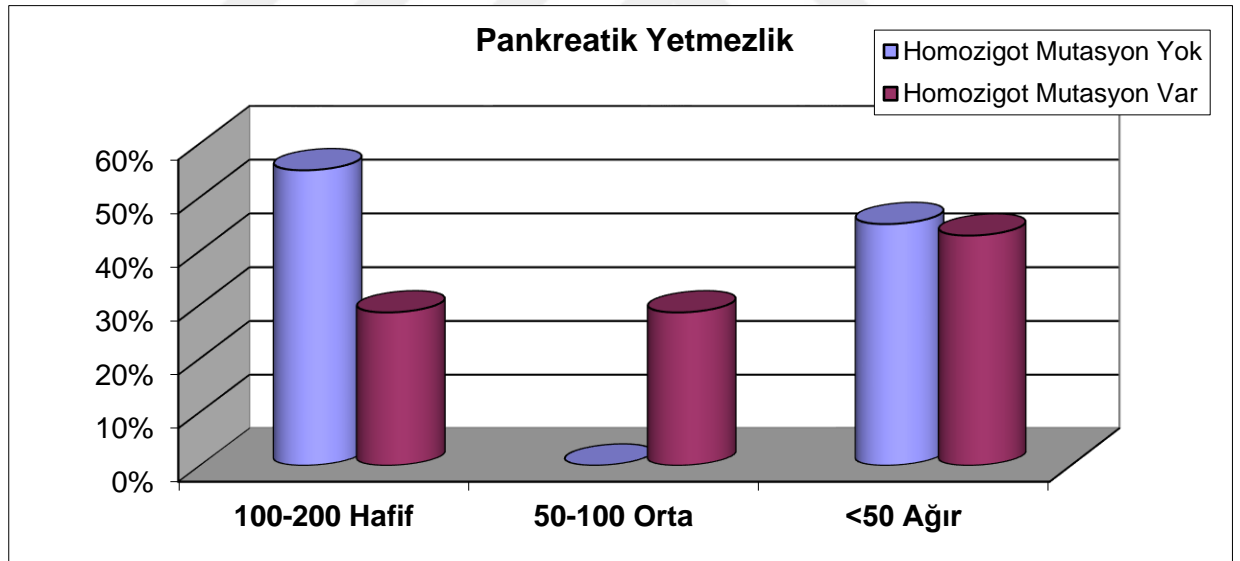
Şekil 8: Homozigot Mutasyon Olanlar ile Homozigot Mutasyon Olmayan Hastaların En İyi FEV1 Düzeyleri Arasındaki İlişki

Tablo 16: Homozigot Mutasyon ile Elastaz Düzeyi (Pankreatik Yetmezlik) Arasındaki İlişki

		Homozigot Mutasyon Yok		Homozigot Mutasyon Var		p
Pankreatik Yetmezlik	100-200 Hafif	11	55,00%	2	28,57%	0,039
	50-100 Orta	0	0,00%	2	28,57%	
	<50 Ağır	9	45,00%	3	42,86%	

Ki Kare Testi

Homozigot mutasyon sahip olan hastalar ile homozigot mutasyonu olmayan hastalar pankreatik yetersizlik düzeyleri karşılaştırıldığında homozigot genetiğe sahip hastalarda istatistiksel olarak daha ağır pankreatik yetmezlik saptanmıştır (p=0,039).

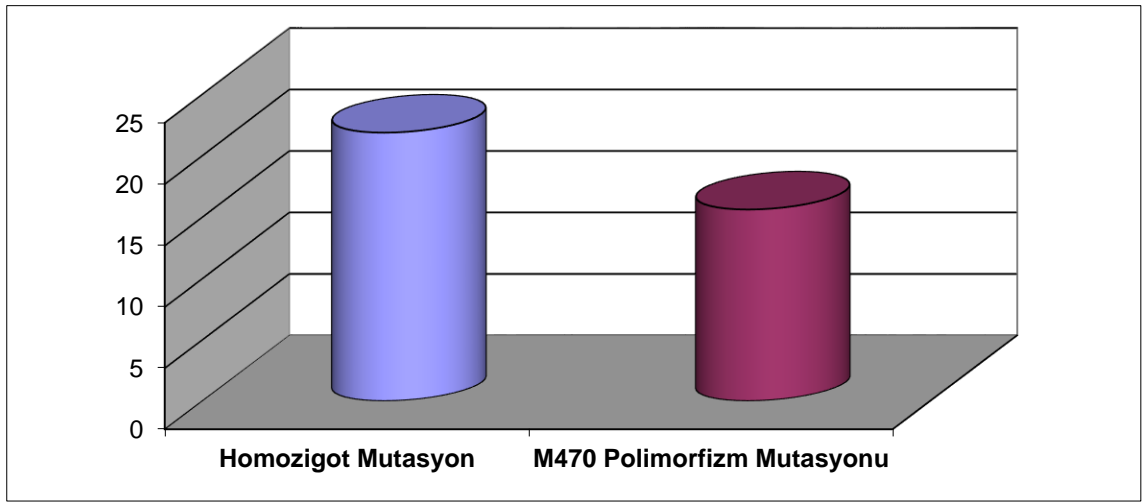


Şekil 9: Homozigot Mutasyon Olanlarda Elastaz Düzeyi (Pankreatik Yetmezlik) Arasındaki İlişki

Tablo17: M470 Polimorfizm Oranı

		n	%
M470	Polimorfizm Yok	27	84,38
	Mutasyonu Var	5	15,63

Çalışmamıza alınan hastaların 5'inde (%15,63) M470 Polimorfizm Mutasyonu bulunmuştur.



Şekil 10: Homozigot Mutasyon Olan Hastalar ile M470 Polimorfizm Mutasyonu Olan Hastalar Arasındaki İlişki

Tablo18: En İyi FEV1 Düzeyi İle Hastaların Persentilleri Arasındaki İlişki

Persentil Boy	n	En İyi FEV1 Düzeyi
<3	3	48,67±7,57
25-50	3	95,67±15,95
50-75	2	97,50±16,26
75-90	1	87

VucutAğırlığı	n	En İyi FEV1 Düzeyi
<3	3	48,67±7,57
10--25	1	114
25-50	3	86,67±1,53
75-90	1	86
>97	1	109

Çalışmamızda hastaların en iyi FEV1 ve boy-kilo persentilleri karşılaştırıldığında kilo ve boy persentili <3p olan hastaların en iyi FEV1 düzeyi %48, 75-90 p olanların ise %86 olarak bulundu. Hastanın boy ve kilo gelişimi dolayısıyla beslenme ile akciğer fonksiyonlarının ilişkili olduğunu görülmüştür. Ancak vaka sayısı yeterli olmadığından istatistiksel olarak analiz yapmaya uygun değildi.



TARTIŞMA

Kistik Fibrozisli hastalarda akciğer pankreas ve hepatobiliyer sistem gibi değişik organ sistemlerini ilgilendiren semptomlar mevcuttur. Bu organ sistemlerini ilgilendiren ortak özellik su ve elektrolit transportundaki değişiklikler sonucu sekresyonların dehidrate olmasıdır. Kistik fibrozisli hastaların çoğuna bebeklik döneminde ya da çocukluk çağında tanı konulabilir, ancak bazılarının tanısı erişkin döneme kadar gözden kaçabilir. Erken tanı KF hastaları için komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Değişik klinik bulgular ile kendini gösterdiğinden dolayı Kistik Fibrozisten şüphelenilen durumlarda gerekli tetkikler yapılmalıdır. Çalışmamızda olgularımızın tanı yaşı ortalaması $3,16 \pm 4,59$ yıl olarak görüldü. Ülkemizde yenidoğan tarama testinin yapılması ile hastalara daha erken tanı konacağı için prognozun daha iyi olması beklenmektedir.

Kistik Fibrozis her iki cinsiyeti de etkileyen kronik metabolik bir hastalıktır. Olgularımızın 12'si (%37,5) kız, 20'si (%62,5) erkekti. Erkek/ kız oranı 1.6' dır. Olgularımız cinsiyet açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde erkek olguların kızlara göre daha fazla olduğu görüldü. 2013 yılında Erdem M. ve ark.'nın Ankara Sami Ulus EAH'de yaptığı bir çalışmada ise %54 (12) kız, %46 (10) erkek ve 2002 yılında Marmara Üniversitesinde yapılan çalışmada %58,3 (13) kız, %41,7 (9) erkek olarak bulunmuştur (123,124). 2016 yılında Dicle Üniversitesinin yaptığı çalışmada (22) %45,8 kız , (26) %54,2 erkek olarak bulunmuştur (125). Wisconsin Üniversitesi Çocuk Kliniğinde 2003 yılında yapılan bir çalışmada erkek oranı %63, kız oranı %38 olmasına rağmen alınan kontrol grubunda erkek %64, kız %36 olduğundan cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (126). Bizim çalışmamızda da kıyaslanan sağlıklı bir kontrol grubu olmadığından erkek çocuklarında istatistiksel fark saptanmış olmasına karşın olgu sayısı değişkenliğinin bu farklılığı oluşturabileceği düşünülmektedir.

Erken tanı KF hastaları için komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Olgularımızın tanı aldıkları yaş değerlendirildiğinde ilk bir yıl içerisinde olgularımızın 18'inin (%56) tanı aldığı görülmektedir. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği kayıtlarına göre ilk bir yıl içinde hastaların %60'ının tanı aldığı belirtilmektedir (127). Çalışmamızda tanı anındaki yaş ortalaması literatüre göre daha

yüksek bulundu. Erkek çocuklar için ort. $4,51\pm 5,36$ yıl (minimum 0,03, maksimum 16) Kız çocuklar için tanı yaşı ort $0,91\pm 1,01$ yıl minimum 0,04, maksimum 3,5, tüm hastalarımız için ort. $3,16\pm 4,59$ yıl minimum 0,03, maksimum 16 bulunmuştur. Hastalarımızın 18 'i (%56) 1 yaş altında olup 10'u (% 31) yenidoğan tarama testi yapılmaya başlanmasından sonra tanı almıştır. 2015 yılı yenidoğan taraması başlamadan önce tanı alan hastalarımızın (%44) yaşının yüksek olmasından dolayı tanı yaşı ortalamamız yüksek bulunmuştur. Ülkemizde yenidoğan tarama testinin yapılması ile hastalara daha erken teşhis konacağından hastalığın prognozunun daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

Kistik Fibrozis tanısını doğrulamak ya da dışlamak için ter testi altın standarttır. KF için yenidoğan tarama testi pozitif olan bebekler, KF'e yol açan bir ya da iki mutasyonun saptandığı bireyler ve KF düşündüren klinik bulguları olan her yaştaki bireylere ter testi yapılmalıdır. Genel olarak ter testi 2 haftadan büyük ve 3 kg'dan ağır bebeklerde yapılabilir. Daha küçük bebeklerde yeterli miktar ter toplanmayabilir, ancak yapıma endikasyonu varsa yani KF düşündüren klinik bulgular ya da yenidoğan tarama testi pozitifliği varsa denenmelidir. Çalışma grubumuza dahil olan en küçük hastamız 11 günlük olup ter testi ölçümleri Macroduct Konduktivite yöntemi ile yapıldı. Hastaların birinci ter testi ortalaması $75,58\pm 36,44$ minimum 14, maksimum 145, ikinci ter testi ortalaması $69,10\pm 32,75$ minimum 6, maksimum 130, hastaların tümünün ter testi ortalaması $72,34\pm 29,43$ minimum 20, maksimum 123 bulunmuştur.

Kistik Fibrozisin neden olduğu pankreatik yetmezlikte genotip - fenotip ilişkisi belirgindir. Her iki allelde fonksiyon kaybına yol açan mutasyon (sınıf I-III) varsa %95'in üzerinde pankreatik yetmezlik gelişir (DF508, G542X, R553X, vb.). Parsiyel fonksiyon gösteren mutasyon varsa (sınıf IV-V) pankreas yeterlidir (R117H, R334W, A455E, R347P, vb.) (128-129). Navarro ve ark. tarafından 2002 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada vakaların %75 inde Del F508 mutasyonu tespit edilmiş olup bu hastaların tamamında pankreas tutulumuna ait klinik bulgular görülmüş (130). Yaptığımız çalışmada sadece bir hastada (%3,12) Del F508 heterozigot mutasyon saptandı. 14 hastada pankreatik yetmezlik görülmüş olup bunların 2'sinde (%6,25) elastaz düzeyi 50-100 arasında (orta derece pankreatik yetmezlik), 12'sinde (%37,50) elastaz düzeyi <50 (ağır pankreatik yetmezlik) düzeyi görüldü. Bu hastalardaki

homozigot mutasyon oranları incelendiğinde; ağır pankreatik yetmezlikli vakalarda homozigot mutasyon saptanması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde de genotip ve pankreas tutulumu arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda yayın vardır (131). Hastalarda homozigot mutasyon olması daha ciddi pankreas ve nutrisyonel tutulum ile ilişkilidir. Gastrointestinal kanalın klinik bulgularının sıklığı ve şiddeti, Delta F508 mutasyonu ile korelasyon gösterir. CFTR geninde erken genetik test ve moleküler defekt gösterilmesi, Kistik Fibrozisin klinik teşhisini teyit eder ve yaşam kalitesini iyileştirir ve kistik fibrozlu hastaların hayatta kalma sürelerini uzatır.

Çalışmamızda hastaların sadece 5' inde (% 15,43) M470 polimorfizm mutasyonu bulunmuştur. Tunus'ta 2015 yılında Nefzi ve ark.'ı tarafından M470V varyantının kistik fibroza katkısı araştırılmıştır. Genel nüfusa yönelik yapılan çalışmada yüksek oranda M470V polimorfizmine rastlanmıştır (% 86.8 M470 ve V470). M470V mutasyonu ile KF hastalığı arasındaki ilişki incelendiği zaman, M470V polimorfizminin KF hastalığı için predispozan faktör olduğu görülmüş. KF popülasyonundaki yüksek M470V polimorfizmi ile KFTR mutasyonları arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (132).

Homozigot mutasyon olanların en iyi FEV1 ölçümleri ile heterozigot olan veya mutasyon saptanmayanlar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Sonucumuz genotip – akciğer tutulumu arasında bağıntı olmadığına dair literatür bilgisini destekler niteliktedir (133).

Mekonyum ileusu Kistik Fibrozisin en erken bulgusudur ve olguların %10-18'inde görülür. Mekonyum ileusu olan tüm bebekler KF yönünden araştırılmalıdır. Bu hastalarda fetal dönemde polihidramniyoz saptanabilir ancak spesifik değildir. Mekonyum ileusu olan bebeklerde intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon gibi komplikasyonlar görülebilir (47,48). Çalışmamızda sadece bir hastada mekonyum ileusu görüldü.

KF kompleks bir çoklu organ hastalığıdır ve akciğer hastalığı mortalitenin %85 inden sorumludur. Akciğerdeki hasar dehidrate, kalınlaşmış sekresyon ile havayollarının obstrüksiyonu ve sonuçta endobronşial enfeksiyon, bronşektazi ve progresif obstrüktif akciğer hastalığı oluşumuna neden olan artmış inflamatuvar yanıtı

bağlıdır. Solunum sistemi tedavisinde ana prensipler; enfeksiyonların uygun antimikrobal ajanlar ile tedavisi, hava yolu klirensinin artırılması, havayolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacıyla konağın inflamatuvar cevabının antiinflamatuvar ilaçlarla tedavisini içerir (17). Amerikan Kistik Fibrozis Derneği tarafından 2006 yılında beta2 agonist kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalar sonucunda 6 yaş ve üstü KF li hastalarda akciğer kapasitesinin artırılması ve alevlenme riskinin azaltılmasında uzun süreli b2 adrenerjik reseptör agonist kullanımını önerilmektedir. İnhalasyon kortikosteroidler ise oral kortikosteroidlere göre çok daha az yan etkilere sahiptir ve KF li hastalarda etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (127). Ancak astım tablosu ve ABPA 'sı olmayan İKS önerilmemektedir. Hastalarımızın 17'sinde (%53,12) akciğer tutulumuna ait klinik bulgu görüldü, 15'inde (%46,88) akciğer tutulumuna ait klinik bulgu görülmedi.

Her yaş grubunda her türlü komplikasyon görülebilir, ancak bronşektazi gibi komplikasyonlar yaş ilerledikçe ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (133). Kistik fibrozisin solunum sisteminde en sık gördüğümüz komplikasyonu olan bronşektazi daha çok üst lobları tutar (133). Akciğer tutulumu olan hastaların 7'sinde (%21,17) pulmoner tomografisinde bronşektazi tanısı konuldu. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada KF'li hastalarda bronşektazi oranı %27 olarak bizim sonucumuza benzer bulunmuştur (134). Ancak bu çalışmada ortalama tanı yaşının da daha küçük olduğu görülmüştür. Bizim hastalarımızın tanı yaşı ortalamasının daha yüksek olmasına karşın bronşektazi oranımızın %21 bulunması rölatif olarak düşük değerlendirilebilir.

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı tarafından 1990-2006 yılları arasında yapılan bir çalışmada KF'li çocuklar ve erişkinler için hedef vücut kitle indeksi (VKİ) belirlendi. Yapılan çalışmalar ile hedef VKİ %50 persentil olarak belirlendi. Yapılan çalışmalarda yüksek bir VKİ ile daha iyi bir akciğer arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiş (133). Akciğer hastalığının şiddeti beklenen FEV1 oranına dayanmaktadır. FEV1 >%90 normal, %70-89 hafif akciğer hastalığı, %40-69 arası orta , <%40 ise ağır akciğer hastalığı olarak değerlendirilmektedir (127). Çalışmamızda hastaların en iyi FEV1 ve boy-kilo persentilleri karşılaştırıldığında kilo ve boy persentili <3p olan hastaların en iyi FEV1 düzeyi %48, 75-90 p olanların ise %86 olarak bulundu. Hastanın boy ve kilo gelişimi dolayısıyla beslenme ile akciğer fonksiyonlarının ilişkili olduğunu literatüre benzer bir şekilde göstermiş olduk.

Sonuç olarak kistik fibrozis tüm dünyada ve ülkemizde önemini koruyan bir hastalıktır. Erken yaşlarda özgül olmayan bulguları olması nedeniyle erken tanı konulması zor olabilen bir hastalıktır. Erken tanı ve uygun tedavinin direkt olarak hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırdığı unutulmamalıdır. Bu nedenle ülkemizde özellikle çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının Kistik Fibrozis ile ilgili bilgi ve deneyimlerinin artması hastalığın erken dönemde tanı ve tedavi almasını sağlayacaktır. Ayrıca Yenidoğan tarama programı sonrası tanı yaşının düşeceğini ümit etmekteyiz. Hastalığın multisistemik olması göz önüne alındığında; multidisipliner bir yaklaşımla izlem ve tedavisinin yapılması daha uygundur. Polikliniğimizde takipli hastaların solunum sistemi takiplerinin daha iyi yapılabilmesine karşın gastrointestinal sistem, beslenme, endokrinolojik sorunlar, cerrahi komplikasyonlar ve özellikle fizik tedavi ve rehabilitasyon açısından arzu edilen aşamada olmadığımızı düşünmekteyiz. Gastroenteroloji, endokrinoloji, beslenme, fizik tedavi ve rehabilitasyon ünitelerini de içeren kistik fibrozis merkezlerinin kurulması hastaların daha detaylı ve özenli izlenmesini ve tedavisini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Andersen DH, Hodges RG. Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child*, 1946;72(1):62-80.
2. Romeo G, Devoto M, Galletta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent *Hum enet*, 1989;84:1-5.
3. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*, 2006;440:477-83.
4. Le Drévo MA, Benz N, Kerbiriou M, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008;1782:605–614
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, 1989; 245: 1059-65.
6. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, 1989; 245: 1073-80.
7. Riordan JR, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*, 1989; 245:1066-73.
8. Bradbury NA, Jilling TBG, Sorscher EJ, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science*, 1992; 256: 530-2.
9. Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell*, 2003;115: 837-50.
10. Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice* 1997; 32: 115-8.
11. Clain J, Lehmann-Che J, Dugueperoux I, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mutat*, 2005; 25: 360-71.
12. Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na(+) channel (ENaC) requires CFTR Cl(-) channel function. *Nature*, 1999; 402: 301-4.

13. Dong Q, Randak CO, Welsh MJ. A mutation in CFTR modifies the effects of the adenylate kinase inhibitor Ap5A on channel gating. *Biophys J*, 2008; 95: 5178-85.
14. Leal T, Fajac I, Wallace HL, et al. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem*, 2008; 41: 764-72.
15. Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem*, 2008; 77: 701-26.
16. Michoud MC, Robert R, Hassan M, et al. Role of the CFT Channel in Human Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009; 40: 217-22.
17. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report, 2006
18. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet*, 2003; 67: 471-85.
19. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*, 2002; 19: 575-606.
20. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*, 2002; 19: 575-606.
21. European Working Group on CF Genetics. Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype. *Hum Genet* 1990; 85: 436-45.
22. Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 17 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Heredity*, 1995; 45: 175-7.
23. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*, 2006; 440: 477-83.
24. Collaco JM, Cutting GR. Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2008; 14: 559-66.
25. Büscher R, Grasemann H. Disease modifying genes in cystic fibrosis: therapeutic option or one-way road? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006; 374: 65-77.

26. Soferman R. Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. *Isr Med Assoc J*, 2006; 8: 44-8.
27. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*, 2007; 58: 157-70.
28. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration*, 2007; 74: 241-51.
29. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 2007; 62: 360-7.
30. Burgel PR, Nadel JA. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J*, 2008; 32: 1068-81.
31. Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: A short review. *J Cystic Fibrosis*, 2005; 4: 3-5.
32. Machen TE. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006; 291: 218-30.
33. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley TJ, Ziady AG. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H_2O_2 and inflammatory cytokine production. *PLoS ONE*, 2008; 3: e3367.
34. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 2006; 91: 786-8.
35. Dubin PJ, McAllister F, Kolls JK. Is cystic fibrosis a TH17 disease? *Inflamm Res*, 2007; 56: 221-7.
36. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*, 2008; 32: 783-95.
37. Petit-Bertron AF, Tabary O, Corvol H, et al. Circulating and airway neutrophils in cystic fibrosis display different TLR expression and responsiveness to interleukin-10. *Cytokine*, 2008; 41: 54-60.
38. Cowburn AS, Condliffe AM, Farahi N, et al. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest*, 2008; 134: 606-12.

39. Jacquot J, Tabary O, Clement A. Hyperinflammation in airways of cystic fibrosis patients: what's new? *Expert Rev Mol Diagn*, 2008; 8: 359-63.
40. 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: 1066-9.
41. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 40: 199-201.
42. Stalvey MS, Muller C, Schatz DA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*, 2006;55: 1939-45.
43. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology*, 2007; 7: 447-50.
44. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2007; 13: 529-36.
45. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch*, 2009; 457: 1227-36.
46. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2006; 41: 35-49.
47. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol*, 2000; 62: 467-91.
48. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kendig's Disorders of Respiratory Tract in Children*. Philadelphia, Saunders, 2006;7:866-72.
49. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice*, Appleton & Lange, 2001;6:257-263.
50. Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2002; 23: 150-6.
51. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*, 2009; 30:1891-904.

52. McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet*, 2002; 10:583-90.
53. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 1996; 75: 67-70.
54. Yüce A. Kistik fibroziste gastrointestinal tutulum. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2002; 23: 157-70.
55. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimaraes RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2009; 75: 806-13.
56. Wiatrak BJ, Myer CM, Cotton RT. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child*, 1993; 147: 258-60.
57. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 16: 231-6.
58. Elmas C. Kistik fibroziste diğer sistem belirti ve bulguları. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2002; 23: 179-96.
59. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002; 111: 1081-6.
60. Balfour IM, Elborn JS. Clinical aspects of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic Fibrosis*. London, Hodder Arnold, 2007; 3: 137-291.
61. Davis PD. Pulmonary disease in cystic fibrosis. In: Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A; eds. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children*. Philadelphia, Saunders, 2006; 7: 873-87.
62. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet*, 2003; 361: 681-9.
63. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J*, 2000; 16: 464-71.
64. Akata D, Akhan O, Ozcelik U, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol*, 2002; 41: 26-33.

65. Döring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*, 2008; 84: 18-25.
66. Çobanoğlu N, Atasoy H, Özçelik U, et al. Relation of bone mineral density with clinical and laboratory parameters in pre-pubertal children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2009;44: 706-12.
67. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*, 2005; 146: 681-7.
68. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Cystic Fibrosis Foundation Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*, 2008;153: S4-S14.
69. 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 Oct;126(4):1215-24.
70. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'ava-Santucci J, Dusser D. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros*, 2004 Nov;59(11):971-6.
71. Nick JA, Rodman DM. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11(6):513-8.
72. Nash EF, Ohri CM, Stephenson AL, Durie PR. Abdominal pain in adults with cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014;26(2):129-36.
73. Aswani N, Taylor CJ, McGaw J, Pickering M, Rigby AS. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr*, 2003 Sep;92(9):1029-32.
74. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics*, 1997;99(1):29-34.
75. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 2001;84(4):363-8.

76. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax*, 2000;55(9):798-804.
77. Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 2005 ;25(4):715-7.
78. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;26:7.
79. Chillón M1, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, Romey MC, Ruiz-Romero J, Verlingue C, Claustres M, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens, 1995;332(22):1475-80.
80. Gilljam M1, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*, 2000;118(1):85-91.
81. Finnegan MJ, Hinchcliffe J, Russell-Jones D, Neill S, Sheffield E, Jayne D, Wise A, Hodson ME. Vasculitis complicating cystic fibrosis. *Q J Med*, 1989;72(267):609-21.
82. Mahadeva R, Dunn AC, Westerbeek RC, Sharples L, Whitehouse DB, Carroll NR, Ross-Russell RI, Webb AK, Bilton D, Lomas DA, Lockwood CM. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) against bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and cystic fibrosis lung disease. *Clin Exp Immunol*, 1999;117(3):561-7.
83. Rush PJ, Shore A, Coblenz C, Wilmot D, Corey M, Levison H. The musculoskeletal manifestations of cystic fibrosis. *Semin Arthritis Rheum*, 1986;15(3):213-25.
84. Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med*, 1994 Sep;88(8):567-70.
85. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 2011;12(2):1-140.
86. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 2006; 61: 627-35.

87. Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*, 2008; 153: S4-14.
88. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*, 2006; 61: 627-35.
89. Farrell FM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. *J Pediatr*, 2008; 153: S4-14.
90. Wallis C. Diagnosis of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108.
91. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child*, 2003; 88: 1126-7.
92. Beauchamp M, Lands LC. Sweat testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol*, 2005; 39: 507-11.
93. Desax MC, Ammann RA, Hammer J, et al. Nanoduct sweat testing for rapid diagnosis in newborns, infants and children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*, 2008;167:299-304.
94. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, et al. Diagnostic sweat testing: the cystic fibrosis foundation guidelines. *J Pediatr*, 2007; 151: 85-9.
95. Lezana JL, Vargas MH, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis*, 2003; 2: 1-7.
96. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cystic Fibrosis*, 2008; 179-96.
97. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. Prevalence and clinical Mignificance of *Staphylococcus aureus* smallcolony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol*, 2007; 45: 168-72.

98. Conway S, Denton M. Staphylococcus aureus and MRSA. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A; eds. Cystic Fibrosis in the 21st Century. Switzerland, Karger AG, 2006; 153-9.
99. Kahl BC, Duebbers A, Lubritz G, et al. Population Dynamics of persistent Staphylococcus aureus isolated from the airways of cystic fibrosis patients during a 6-year prospective study. J Clin Microbiol, 2003; 41: 4424-7.
100. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensusconference report. Chest, 2004; 125:1.
101. Tiddens HAWM, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. Cystic Fibrosis. In: Taussig LM, Landau LI, Le Souef PN, Martinez FD, Morgan WJ, Sly PD; eds. Pediatric Respiratory Medicine. Philadelphia, Mosby-Elsevier, 2008;2:871-7.
102. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced byinhaled tobramycin. Pediatr Pulmonol, 1999; 19: 106-7.
103. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Pediatr, 2006; 148: 259-64.
104. Gibson RL, Burns J, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonaryinfections in cystic fibrosis.Am J Resp Crit Care Med, 2003; 168: 918-51.
105. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant Gram negative bacterial pulmonaryinfections in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med, 2003; 9: 509-15.
106. Stern R. Inpatient treatment of cystic fibrosis pulmonary disease. In: Orenstein DM, Stern RC, eds. Treatment of the hospitalized cystic fibrosis patient, New York, Marcel Dekker Inc, 1998;79-133.
107. Doğru D. Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç,eds. Çocuk Göğüs Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 231-236.
108. Voynow J, Scanlin T. Cystic fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA,Senior RM, Pack AI; eds. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. China, Mc Graw Hill Medical, 2008;4:118-123.

109. Duncan FG. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care*, 2007; 52: 1176-1193.
110. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007;5:87-96.
111. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol, 2007; 176: 957-969.
112. Elkins MR, Bye PTP. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*, 2006; 12: 445-452.
113. Arranz I, Martín-Suárez A, Lanao JM, et al. Population pharmacokinetics of high dose ibuprofen in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*, 2003; 88:1128.
114. Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate day prednisone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1991; 87: 245-246.
115. Wagner T, Burns JL. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J*, 2007; 26:75.
116. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Eur Respir Mon*, 2006; 35: 127-138.
117. 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
118. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice. New York, Appleton & Lange, 2001; chapter 17.
119. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. 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: 832-9.
120. Doğru D. Kistik Fibrozis tanı. *Katki Pediatri Dergisi*, 2002;23;209-17

121. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2006; 41: 35-49
122. Braun AT¹, Farrell PM, Ferec C, Audrezet MP, Laxova A, Li Z, Kosorok MR, Rosenberg M, Gershan WMJ. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis, 2006 Jan;5(1):33-41.
123. Erdem M, Zorlu P, Acar M, Şenel S, Turkish Journal of Pediatric Disease, 2013;3:134-7.
124. Karakoç F, Karadağ B, Erdoğan E, Kut A, Dağlı E, Türk Pediatri Arşivi, 2002, 37:19-24
125. Timuroğlu L, Şen V, Gürkan M, Çocuk Hastalıkları Arşivi, 2016;1:21-26
126. Farrell P.H, Li Z, Kosorok M.R, Departments of Pediatrics; 2003;168:1100-1108
127. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report 2006
128. Krysa J, Steger A. *Pancreatology*, 2007; 7: 447-50.
129. Colombo C. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis in infancy and childhood. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 9: 8-15
130. Colombo C. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis in infancy and childhood. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 9: 8-15.
131. Ghanem N, Fanen P, Martin J, Conteville P, Yahia Cherif Z, Vidaud M, et al. Exhaustive screening of exon 10 CFTR gene mutations and polymorphisms by denaturing gradient gel electrophoresis: applications to genetic counseling in cystic fibrosis. *Mol Cell Probes*, 1992;6(1):27-31
132. Nefzi M., Hadj Fredj S, Tebib N, Elsevier Masson Haplotype Tunisian population, 2015;1:1-6.
133. Nikolazik WH, Schöni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J pediatr*, 1996; 128:271-8
134. Gerçek H. Et al. Bronşektazili 50 Pediatrik Olgunun Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*, 2006;7:: 101-4.