



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KİSTİK FİBROZİS TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdullah AKÇİL

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

KİSTİK FİBROZİS TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK VE
LABORATUAR ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Abdullah AKÇİL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Yakup CANİTEZ

BURSA – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	61
KAYNAKLAR	61
EKLER	72
EK-1: KISALTMALAR.....	72
EK-2: ŞEKİLLER	74
EK-3: TABLOLAR	75
TEŞEKKÜR	77
ÖZGEÇMİŞ	78

ÖZET

Kistik fibrozis, otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) proteinini kodlayan gendeki mutasyona bağılı olarak oluşur. Mutasyon tipine göre, klinik bulgular farklılık gösterir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde, KF tanısı ile takip edilen 112 olgunun kayıtları retrospektif olarak incelenerek; demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Olguların tanı yaşları, takibe devam durumları ve mutasyon tiplerine göre klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı.

Çalışma grubunu oluşturan 112 olgunun erkek/kız oranı 1,38 (erkek=65, kız=47), ortanca yaşı= 8,15 yıl (en küçük=0,41, en büyük=23) olarak bulundu. Yirmi bir olguda (%18,8) akraba evliliği vardı. Hastaların %67,3'ü (n=72) 3 aylık aralar ile düzenli takiplere gelmekteydi. Beş olgu (%4,5) izlem süresi içinde hayatını kaybetti. Olguların ortanca tanı yaşı=120 gün idi (en düşük=3 gün, en yüksek=15 yaş). En sık görülen mutasyon, 40 (%46,5) olguda saptanan F508del mutasyonuydu. Olguların %58,9'u (n=66) toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmişti ve en sık saptanan bulgu havalanma artışı 30 olguda (%45,4) ve ikinci sıklıkta 22 olguda (%33,3) saptanan bronşiektazi idi. Kırk (%50) olgunun balgam kültüründe herhangi bir üreme saptanmıştı. Balgam kültüründe en sık üreyen mikroorganizma *Pseudomonas Aeruginosa* (n=26, %42,7) idi. Üç (%2,6) olguda diyabetes mellitus, 5 (%14,7) olguda osteoporoz saptandı. Olguların %18,1'inde (n=13) alerjenlerle deri testi pozitif saptandı. Otuz iki (%30,9) olgunun boyları 3. persantilin altındaydı. A vitamini 7 (%9,5) olguda, eksikliği, E vitamini 12 (%15,5) olguda normalden düşük saptandı. Değerlendirilen olguların %16,2'sinde nazal polip tespit edilmişti. Tanı yaşı 6 aydan yüksek olan olgularda (n=4, %28,6) nazal polip anlamlı olarak daha fazla görüldü (p=0,064).

F508del mutasyonuna olan olgularda, kemik yaşı geriliği (n=8, %72,7) ve A vitamini düşüklüğü (n=14, %21,2) anlamlı olarak fazla saptandı

(sırasıyla $p=0,041$ ve $p=0,017$).

Düzenli takibe gelen olgular, gelmeyenlere göre şikayetleri daha erken dönemde ($n=69$, %69) başlamış ve daha erken tanı almış ($n=71$, %69,9) olgulardı (sırasıyla $p=0,012$ ve $p=0,036$).

Geç tanı almış bireylerde ($n=6$, %33,3) HbA1c düzeyi diğerlerine ($n=3$, %7,5) göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,029$).

Kistik fibrozis tanılı olguların değerlendirildiği bu çalışmada, olgularda en sık F508del mutasyonu saptandı. Tanı yaşı olguların önemli bir kısmında 1 yaş altındaydı. Olguların çoğu takiplerine düzenli olarak gelmekteydi. Geç tanı ve F508del mutasyonu pozitifliğinin hastalık fenotipini olumsuz etkilediği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kistik Fibrozis, erken tanı, düzenli takip, F508del mutasyonu

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Demographic, Clinical and Laboratory Characteristics of Patients With Cystic Fibrosis

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease. Cystic fibrosis occurs due to mutation in the gene encoding the transmembrane regulator (KFTR) protein. Clinical findings differ according to mutation type.

The records of 112 cases diagnosed with cystic fibrosis at Uludag University Faculty of Medicine Pediatric Chest Diseases Clinic were retrospectively reviewed. demographic, clinical and laboratory features were evaluated. Clinical and laboratory findings were compared according to age of diagnosis, follow-up status and mutation types.

The male / female ratio of the 112 subjects who were the study group were found to be 1.38 (male = 65, female = 47), the median age = 8.15 years (smallest = 0.41, largest = 23). Twenty-one patients (18.8%) had consanguineous marriages. 67.3% (n = 72) of the patients had regular follow-up with 3-month intervals. Five patients (4.5%) died in the follow-up period. The median age at diagnosis was 120 days (en düşük 3 days, highest = 15 years). The most common mutation was F508del mutation detected in 40 (46.5%) cases. 58.9% (n = 66) of the cases were evaluated by thorax computed tomography and the most common finding was a bronchiectasis detected in 30 cases (45.4%) and second in 22 cases (33.3%). Forty (50%) cases had any growth in the sputum culture. The most common microorganism in sputum culture was Pseudomonas Aeruginosa (n = 26, 42.7%). Three (2.6%) cases had diabetes mellitus and 5 (14.7%) had osteoporosis. 18.1% (n = 13) of the cases had positive skin test with allergens. Thirty-two (30.9%) cases were below the 3rd percentile. Vitamin A was found to be low in 7 (9.5%) cases and vitamin E in 12 patients (15.5%) was lower than normal. Nasal polyps were detected in 16.2% of the cases.

Nasal polyp was significantly more common in patients with a diagnosis age of 6 months (n = 4, 28.6%) (p = 0.064).

Bone age retardation (n = 8, 72.7%) and vitamin A (n = 14, 21.2%) were significantly higher in patients with F508del mutation (respectively p = 0.041 and p = 0.017).

Patients who were followed up regularly had complaints that started earlier (n = 69, 69%) and were diagnosed earlier (n = 71, 69.9%). (respectively p = 0.012 and p = 0.036)

HbA1c levels were significantly higher in late-diagnosed individuals (n = 6, 33.3%) than the others (n = 3, 7.5%) (p = 0.029).

Cystic fibrosis cases were evaluated in this study and F508del mutation was found in the most common cases. The diagnosis age was under 1 year in a significant proportion of patients. Most of the cases were followed regularly. Late diagnosis and positivity of F508del mutation were found to adversely affect the disease phenotype.

Keywords: Cystic fibrosis, early diagnosis, regular follow-up, F508del mutation

GİRİŞ VE AMAÇ

Kistik fibrozis (KF) otozomal resesif geçiş gösteren, yaşam suresini kısaltan, multisistemik kalıtsal bir hastalıktır. Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile yaşam sureleri erişkin çağa kadar uzamaktadır. Sıklığı toplumlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte 2000-3500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir (1). Akkraba evliliğinin yaygın olduğu toplumumuzda bu oran, 3000 doğumda bir olarak bildirilmiştir (2).

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini (KFTR) kodlayan gende mutasyon sonucunda, klor (Cl) kanallarının fonksiyonları bozulur, lümen epitelinden Cl ve beraberinde Na sekrete edilememesi, lümen içi osmotik basıncı arttırarak akışkanlığı azaltır (3,4). Bu nedenle solunum yolları, pankreas kanalı, ince barsak lümeni ve safra kanalları etkilenerek, tipik klinik bulgular ortaya çıkar (5). Genetik mutasyonun tipine göre olguların semptomları, şikyetlerin başlağı zamanı ve klinik prezentasyonu değişiklik göstermektedir (5). Hastalığın en önemli komplikasyonu tekrarlayan enfeksiyonlar sonrası meydana gelen, akciğer hasarıdır. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni akciğer tutulumudur (5).

Hastalığın erken tanınması morbidite ve mortalitenin azaltılması için önemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 2010 yılı itibariyle tüm eyaletlerde yenidoğan taraması yapılmaya başlanmıştır (6). Ülkemizde ise, 2015 yılından itibaren yenidoğan taramaları başlanmıştır (7).

Kistik fibrozis tedavisinde ana amaç, olguların yaşam surelerini ve yaşam kalitelerini arttırmaktır (8). Vitamin ve besin desteğiyle normal büyüme/ gelişmenin sağlanması, uygun fizik tedavi yöntemleri ile akciğer sekresyonlarının atılımı, pankreas yetmezliği ve enfeksiyonların etkin tedavisi, yaşam suresi ve kalitesini etkileyen en önemli faktörlerdir (8).

Bu alışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ocuk Allerji Bilim Dalı, ocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde KF tanısıyla takip edilen 112 olgunun; demografik özelliklerinin, klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi, tanı

yaşı, mutasyon tipi, olguların klinik seyirleri, çeşitli klinik özellikleri ve karakteristiklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

Andersen tarafından 1938 yılında tanımlanan KF; kronik, ilerleyici, beyaz ırkta sık görülen, otozomal resesif kalıtmımlı bir genetik hastalıktır (9).

Kistik fibrozis tüm sistemlerdeki ekzokrin epitelleri etkiler. Temel bozukluk; ter bezleri, tükürük bezleri, trakeobronşiyal epitel, barsak ve pankreasa ait ekzokrin bezlerde anormal sekresyonların oluşumudur (10).

Epitel hücresi apikal membranında bulunan KFTR ile oluşturulan Clkanalının defekti sonucunda, hastalık ortaya çıkar (3). Bu defekte bağlı olarak akciğerler, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların, epitel hücre membranında, Cl transportu bozulur (4,11). Normal anyon akımı için gerekli olan ekzokrin kanallardaki bu defekt sonucu, sekresyonların osmotik basıncında artış, akışkanlıkta yavaşlama ve duktuslarda obstrüksiyon meydana gelir (3).

Hastalığın yaşam süresini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyici özelliğine rağmen, son yıllarda geliştirilen yeni tedaviler ile KF'li olguların yaşam süresi ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler izlenmiştir (5). Çocuk yaşta iyi ve uygun bakım verilmesine bağlı olarak, erişkin yaşta KF tanısıyla takipli olgu sayısında da artış gözlenmiştir. Amerika Birlesik Devletleri'nde yaşayan KF'li olguların üçte birinin erişkin yaşta olduğu bildirilmiştir (5).

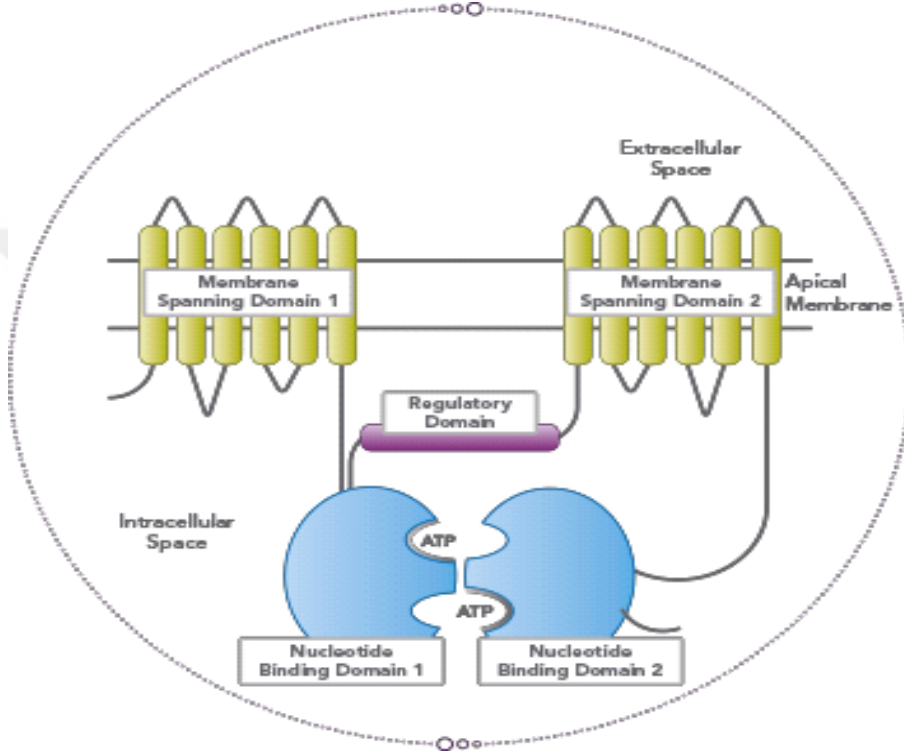
1. Epidemiyoloji

Kistik fibrozis görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Beyaz ırkta hastalık 1/2000-1/2500 canlı doğumda görülürken taşıyıcı frekansı 1/25'tir (12). İspanyollarda 1/9200, Amerika yerlilerinde 1/10900, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/15000 ve Asya kökenli Amerikalılarda 1/30000 sıklıkta görülmektedir (13).

Ülkemizde KF sıklığı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan küçük ölçekli bir çalışmada, KF'in görülme sıklığı 1/3000 olarak saptanmıştır (2). Ancak akraba evliliğinin yaygın olduğu toplumumuzda bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

2. Genetik

Kistik fibrozis geni, 7. kromozomun q22-31 bölgesinde bulunur ve bu gen ile KFTR adlı 1480 aminoasitlik protein sentezlenir (14). Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini; iki transmembran domaini, iki nükleotit bağlanma domaini (NBD1-2) ve bir düzenleyici R domaini olmak üzere toplam beş domainden oluşmaktadır (Şekil 1) (14).



Şekil-1: KFTR proteini ile oluşturan klor kanalının yapısı

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini sıvı ve elektrolit transferi yapan Adenozin Trifosfat (ATP) -Binding Cassette (ABC) transporter ailesinin üyelerinden biridir (15). Bu protein, solunum yolu epitel hücre membranında, Cl kanalı olarak işlev yapmaktadır. Aynı zamanda, diğer iyonların transportunu da düzenlemektedir. Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini, nükleotid bölgesine ATP bağlanması sonrası hidrolize uğrar ve R domaini fosforlanarak kanalın açılıp kapanması sağlar. Hastalıkta ortaya çıkan fenotipik farklılıklar, KFTR proteininin kanal aktivitesindeki değişikliklere bağlı olarak meydana gelir (Tablo 1) (16,17).

Tablo-1: KFTR protein aktivitesi ile fenotip ilişkisi (16,17)

KFTR Aktivitesi	Kistik Fibrozis Fenotipi
%1	Klasik KF hastalığı
%4,5	İlerleyici akciğer hastalığı
%5	Ter testi bulgularında değişiklik
%10	Erkek infertilitesi (Konjenital bilateral vas deferens agenezisi)

Yapılan alışmalarda, KFTR geninde bugüne kadar 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (18). Proteininin sentezlenmesi veya proteinin Cl kanalı aktivitesine göre mutasyonlar altı ana grupta toplanmıştır, bunlar;

Sınıf I: Ribo Nükleik Asitin (RNA) işlevini bozarak kısa ve yetersiz KFTR proteini üretimi olur.

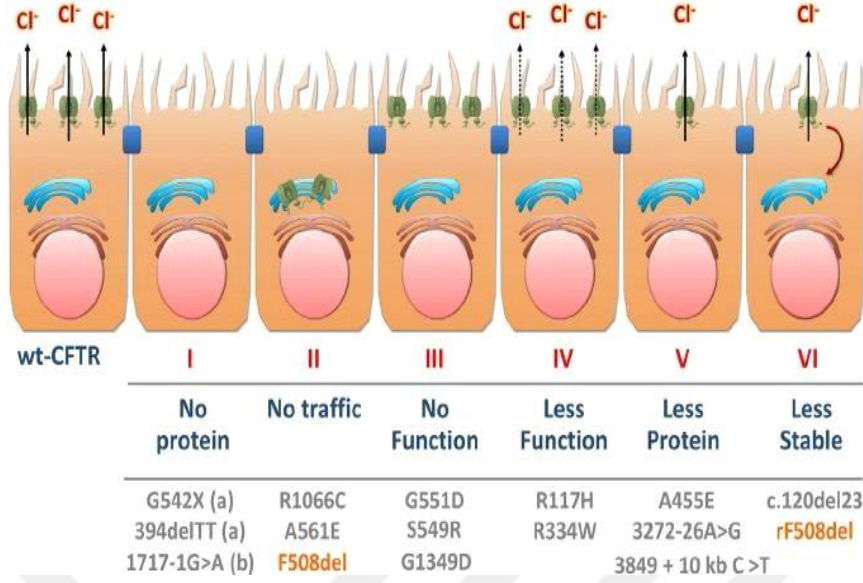
Sınıf II: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini sentezlenmesini takiben hücre membran yüzeyine ulaşamadığı için, Cl kanallarının oluşamamasıyla meydana gelir. F508del mutasyonu, bu grupta bulunur ve en sık görülen mutasyondur (16-19).

Sınıf III: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini, membranın yüzeyine ulaşır ancak ATP ve/veya fosforilasyona bağımlı olan yapılandırmadaki sorun nedeniyle, hücre içindeki aktivitesinde bozukluk oluşur.

Sınıf IV: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini membran apikal yüzeyine ulaşır ancak Cl kanal aktivitesi tam değildir. Klor kanalından iyonların iletiminde hatalar oluşur.

Sınıf V: Azalmış KFTR kanal aktivitesine söz konusudur (20).

Sınıf VI: Kistik fibrozis transmembran regülatör proteininin normalden kısa sürede yıkılması söz konusudur (21, 22).



Şekil-2: KFTR gen sentezi ve proteinin kanal aktivitesine göre mutasyonların sınıflandırılması

Kistik fibrozisli olgularda F508del mutasyonu yaklaşık %25 sıklıkta görülmektedir (8). Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada elde edilen verilere göre KF'li olgularda sık görülen mutasyon tipleri Tablo-2'de verilmiştir (7).

Tablo-2: Türk toplumundaki KFTR mutasyon tipleri dağılımı (7)

Mutasyonlar	Sıklığı %
delF508	%13,79
1677delTA	%3,37
N1303K	%2,56
G85E	%2,40
2789+5G-A	%2,11
G542X	%1,74
2183AA-G	%1,58
R334W	%0,81
Diğerleri	%<0,80

3. Patogenez

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini, anyonların membranların yüzeylerinde hareket edebildiği bir kanal oluşturur. Bu kanal, Cl kanalı olarak görev yapar. Aynı zamanda epitelyal sodyum kanalları (EnaC) üzerine de etkisi vardır (23). Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini ayrıca ATP kanallarını düzenlemede, hücre içi vezikül transportunda, kalsiyum ile aktive olan endojen Cl kanallarını inhibe etmede ve hücre içi organellerin asidifikasyonunda düzenleyici görevleri vardır (24).

3.1. Akciğer Tutulumunun Patogenezi

Kistik fibroziste morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni solunum yolu problemleridir (25). Kistik fibroziste akciğer tutulumu ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmektedir (26). Bunlardan en yaygın olanı “düşük hacim hipotezi”dir (27). Bu hipotezde, KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle, Na Emilimi artar, Cl sekresyonu bozulur. Sodyum transportundaki artış sonrası, fazla su emilimine bağlı dehidrate mukus oluşur. Dehidratasyona bağlı olarak mukus stazı oluşur. Aynı zamanda epitelyal büyüme faktörüne bağlı mukus hipersekresyonu görülür ve sonrasında kronik bakteriyel enfeksiyonlar gelişir (25,27,28).

Öne sürülen diğer hipotez ise “tuz fazlalığı” hipotezidir. Bu hipoteze göre, solunum yolu sıvısında elektrolit dengesizliğine bağlı olarak “beta defensin, lizozim, laktoferrin” gibi antibakteriyel proteinlerin fonksiyonlarında bozulma sonucu bakteriyel enfeksiyonlar meydana gelmekte ve tekrarlayan enfeksiyonlar sonrası akciğer harabiyeti oluşmaktadır (29). Bu iki hipotez haricinde akciğer tutulumunun patogenezinde başka mekanizmalar da öne sürülmüştür (30). Enfeksiyon olmasa bile KF’li olguların bronkoalveoler lavaj sıvısında inflamatuvar sitokinlerden interlökin (IL) -1, 6, 8, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa artarken, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10, lipoksin ve doksahexaenoik asit düzeyleri azalır ve ortaya çıkan bu inflamasyon nedeniyle doku hasarı oluşur (30-32). Tümör nekrozis faktör alfa artışı ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ters orantılıdır (33). Kistik fibrozisli olguların solunum yollarında bakteriyel patojen ile teması sonrası IL-8 ve lokotrien B₄’ün artmış etkisiyle polimorfonükleer lökositlerin (PMNL)

bölgeye göçü olur (34). Bu göç eden PMNL'ler, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak farklı oldukları için yeterli fagositoz gerçekleştiremezler. Bölgedeki PMNL'lerin yıkıma uğraması sonucu serin proteaz gibi medyatörler ortaya çıkar ve bunun sonucunda akciğer hasarı meydana gelir (34-36).

3.2. Pankreas Tutulumunun Patogenezi

Kistik fibroziste pankreatik tutulum ve buna bağlı ekzokrin pankreas yetmezliği sık görülür. Özellikle Sınıf 1 ve Sınıf 2 mutasyonlarda hayatın erken döneminde pankreatik yetmezlik bulguları meydana gelir (37-39).

Pankreas kanalı epitelinde KFTR proteini salınımında olan bozukluk nedeniyle oluşan sekresyonlar, obstruksiyona ve duktusta genişlemeye neden olur. Salınan proteolitik enzimler, pankreas dokusunda fibrozis ve yağlanmaya neden olarak, önce ekzokrin salgılarda etkilenme ve sonrasında adacık hücre kaybına bağlı, insülin salınımında bozulmaya ve diyabet gelişimine neden olmaktadır (39,40).

3.3. Karaciğer Tutulumunun Patogenezi

Safra kanalı epitel hücrelerinden salınan sekresyonda KFTR fonksiyon bozukluğu sonucu etkilenme meydana gelir. Safra akışkanlığında ve alkalinizasyonunda meydana gelen bozulma sonucu, safra kanalında obstruksiyon ve karaciğer etkilenmesi olur. Kistik fibrozisli olgularının üçte birinde karaciğer etkilenimi görülmektedir (41). Karaciğer hasarında tipik lezyonlar; biliyer tıkanıklık ve ilerleyici periportal fibrozisin neden olduğu fokal biliyer sirozdur (41).

3.4. Renal Tutulumun Patogenezi

Renal korteks, proksimal ve distal tubul epitelinde, KFTR mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (42). Kistik fibrozis transmembran regülatör protein fonksiyon bozukluğu sonucunda KF'li olgularda, psödobartter sendromu yatkınlığı oluşur ve hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosu meydana gelebilir (42).

3.5. Barsak Tutulumun Patogenezi

Kistik fibroziste barsak mukozalarında KFTR defektine bağlı ve pankreas-safra yolları tutulumuna bağlı olarak malabsorbsiyon kliniği ortaya

çıkar. Yenidoğanlarda görülen mekonyum ileusu ve obstruktif bağırsak hastalığı, Cl sekresyonunda bozulma sonucu görülmektedir (43,44).

4. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

Kistik fibroziste klinik bulgular; mutasyon tipi, tutulan organlar, tanı yaşı ve gelişen komplikasyonlara göre değişkenlik gösterir (Tablo 3).

4.1. Yenidoğan Dönemi Klinik Bulgular

4.1.1. Solunum Sistemi

Akciğerde erken dönemde bulgular çok ortaya çıkmamakla birlikte, enfeksiyon ve inflamasyon gelişimine bağlı olarak; taşipne, solunum sıkıntısı, retraksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Akciğer grafisinde; atelektazi, havalanma fazlalığı ve pnömoni bulguları saptanabilir (45-47).

4.1.2. Gastrointestinal Sistem

Mekonyum ileusu en erken bulgudur ve olguların %10-18'inde görülür (45,46). Kistik fibrozis transmembran regülatör proteinindeki defekt nedeniyle oluşan visköz materyal tıkanmaya neden olur (48). Olgularda klinik olarak; batın distansiyonu, ileus, kusma ve beslenememe görülebilir. İntestinal perforasyon, peritonit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Pankreatik yetmezlik, olguların %85-90'ında görülür (49). Pankreas yetmezliğine bağlı olarak kötü kokulu, yağlı ve fazla miktarda dışkılama ve kilo alamama şikâyetleri olur.

Yoğun safra içeriğinin safra yollarını tıkaması sonucu sarılık ve hepatosplenomegali gelişebilir. Bu durum, olguların %0,7'sinde görülür (50).

4.2. Süt Çocukluğu ve Çocukluk Dönemi

4.2.1. Solunum Sistemi

Olgularda nazal polip, pansinüzit ve frontal-sfenoidal sinüslerin hipoplastik olması, üst solunum yollarında görülen en önemli patolojilerdir (51,52). Nazal polip saptanan olgular mutlaka KF açısından değerlendirilmelidir. Cerrahi eksizyon sonrasında olguların %60'ında tekrarlama görülebilir (24,51).

Tablo-3: KF’de yaşa göre klinik bulgular

Yenidoğan dönemi	Süt çocukluğu dönemi
Öksürük, takipne, wheezing, bronşiolit	Öksürük, hırıltı, balgam
Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı, segmental veya lobar atelektazi	Tekrarlayan bronşiolit, pnömoni, bronşiektazi
Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, intestinal atrezi	Tekrarlayan ve kronik ishal, yağlı kötü kokulu gaita
Uzamış sarılık	Rektal prolapsus, invaginasyon
Kilo alamama	Büyüme geriliği
Yenidoğanın hemorajik hastalığı	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz
Çocukluk dönemi	Hipoproteinemi, ödem
Pansinüzit, Nazal polip	Ciltte tuz tadı, dehidratasyon
Tekrarlayan pnömoni	Adolesan / Erişkin
Üst loblarda atelektazi, bronşiektazi	Pansinüzit, nazal polip
Tedaviye dirençli astım	Tekrarlayan pnömoni
Göğüs ön arka çapında artma	Bronşiektazi, atelektazi
Parmaklarda çomaklaşma	Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	Hemoptizi
Tekrarlayan kronik pankreatit	Diyabet, pankreatik yetmezlik
Kolestaz, biliyer siroz, sklerozan kolanjit	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
Portal hipertansiyon, varis kanamaları	Gecikmiş puberte
	Konjenital bilateral vas deferens yokluğuna sekonder ikincil azospermi

Olgularda kuru öksürük, prodüktif öksürük, solunum sayısında artış ve vizing gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Tekrarlayan pnömoni, bronşiolit, bronşit, atelektazi, bronşiektazi olan olgularda mutlaka KF dışlanmalıdır. Akciğer hasarına bağlı olarak grafide; hava hapsi alanları, sağ üst lob atelektazisi, bronşiektazi, hemoptizi ve kor pulmonale ortaya çıkabilir (53, 54).

Akciğer hasarında, kronik inflamasyon ve enfeksiyonlar temel rol oynar (55). Olgularda, erken yaşlarda en sık *Staphylococcus Aureus* ve *Haemophilus Influenza* ile, ilerleyen dönemde *Pseudomonas Aeruginosa* ile enfeksiyon gelişmektedir. Başlangıçta *Pseudomonas Aeruginosa* geçici kolonizasyon oluştururken, yeterli tedavi edilmeyen olgularda aljinat örtü oluşarak antibiyotiklere dirençli mukoid koloniler oluşur (56,57).

4.2.2. Gastrointestinal Sistem

Ekzokrin pankreas tutulumu olguların %85-90'ında görülen bir bulgudur (58). Pankreatik yetmezlik gelişme sonrası olgularda; karbonhidrat, yağ, protein ve yağda eriyen vitaminlerin emiliminde bozukluk meydana gelir. Bunun sonucu olarak büyüme geriliği, steratore, tekrarlayan karın ağrıları, pankreatit atakları, vitamin eksiklikleri, osteoporoz, akrodermatit ve kanama bozukluğu gibi bulgular ortaya çıkabilir (59).

Olgular rektal prolapsus ve tekrarlayan invajinasyon atakları ile karşımıza gelebilir. Ayrıca fazla tuz kaybı olmasına bağlı olarak; dehidratasyon, hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz tablosu gelişir. Bu tablo Psödobarter Sendromu olarak tanımlanır (50).

4.3. Adölesan ve Erişkin Dönemi

Olguların %5-10'u, adölesan ve erişkin dönemde tanı alır (60). Aynı zamanda erken tanı alan KF'li olguların, yeni tedavi yöntemleriyle yaşam sürelerinin uzaması sayesinde, erişkin yaşta olgularla karşılaşılmaktadır.

4.3.1. Solunum Sistemi

Kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni, tekrarlayan sinüzit, pansinüzit ve nazal polipler sık görülür. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) olguların %1-15'inde görülür. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis varlığında KF araştırılmalıdır (61).

Diffüz bronşiektazisi olan erişkinler üzerinde yapılan etiyolojik araştırmalarda, KF oranı %7 bulunmuştur ve bu olguların büyük kısmı KF tanısı alıncaya kadar astım, kronik bronşit ve/veya bronşiektazi tanılarıyla izlenmiştir (62).

Erişkinlerde bronşektazi, infertilite ve pankreatit atakları saptanan olgularda KF araştırılmalıdır (63).

4.3.2. Gastrointestinal Sistem

İntrahepatik kanalların obstrüksiyonuna bağlı olarak olguların %5'inde fokal biliyer siroz gelişebilir, nadiren biliyer siroz portal hipertansiyona ve özefagus varis kanamalarına neden olur (64).

Kistik fibroziste safra taşları %12-27 oranında gürölür, olguların %4'ünde semptom vardır ve bunlar daha çok erişkin olgulardır (50).

4.3.3. Endokrin Sistem

Kistik fibrozisli olgularda büyüme geriliği, osteoporoz, osteopeni, gecikmiş puberte ve diyabetes mellitus gürölabilir. Diyabet gelişmeyen adölesanlarda da %40 oranında glukoz toleransında bozukluk gürölür. Vitamin D eksikliği, kalsiyum eksikliği ve sık kortikosteroid kullanımı sonrası osteopeni ve osteoporoz gürölabilir (48,65-67).

Kistik fibrozisli olgularda büyüme hormonu (BH) sekresyonu normal olmasına rağmen, BH'nun aktivasyonundan sorumlu insülin-like growth faktör 1 (IGF-1) düzeyi ve aktivasyonu azalmıştır (68).

Kistik fibrozisli olgularda ekzokrin pankreas fonksiyonu bozulmasını takiben ilerleyen yıllarda endokrin fonksiyonda bozukluk ortaya çıkar. Buna bağlı insülin salınımında azalma beraberinde sistemik steroid kullanımı ve kronik inflamasyona bağlı insülin direnci açığa çıkar (67). Böylelikle diyabet gelişir. Diyabet, 10 yaş altında %1'den az gürölürken, 35 yaş üstünde bu oran %15'e çıkmaktadır (69). Bozulmuş glukoz toleransı çocuklarda %9 oranında gürölürken, adölesanda oran %26, 20-30 yaşlar civarında ise %35'lere çıkmaktadır (69).

4.3.4. Ürogenital Sistem

Kistik fibrozisli kadınlarda, kronik servisit ve malnutrisyon nedenli fertilitede azalma varken; erkeklerin %98'i vas deferensin atrofisi ya da

yokluğu nedeniyle azospermik ve sterildir (70).

4.3.5. Kardiyovasküler Sistem

Olgularda hipoksemi, alveolar hipoventilasyon ve pulmoner vazokonstriksiyon sonucu pulmoner hipertansiyon gelişir, son dönemde sağ kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir (71).

5. Kistik Fibroziste Tanı Koydurucu Testler

Kistik fibrozis tanısında; ter testi, gen mutasyon analizi, nazal potansiyel farkı ölçümü ve immunoreaktif tripsin testi gibi laboratuvar yöntemleri kullanılmaktadır.

5.1. Ter Testi

Ter testi, tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır (72). Tipik kistik fibroziste büyük oranda ter testi ile tanı koyulmakta iken, atipik kistik fibroziste ter testi tanı koydurucu olmayabilir. Aynı zamanda KF dışında, ter testinin yanlış pozitifliğine yol açabilen durumlar bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo-4: Ter testi yanlış pozitiflik nedenleri

Yanlış Pozitiflik Nedenleri	
Adrenal yetmezlik	Glikojen depo hastalığı tip I
Anoreksiya nervoza	Hipotiroidi, hipoparatiroidi
Ektodermal displazi	Malnutrisyon
Egzema	Nefrojenik diyabetes insipidus
Fukosidoz	Psödohipoaldosteronizm
Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği	Atopik dermatit
Familial kolestaz	Çölyak hastalığı
Hipogamaglobulinemi	Mukopolisakkaridoz tip I
Kleinfelter sendromu	Otonomik fonksiyon bozukluğu

Ter testi iki yöntem ile yapılmaktadır:

- 1-Kantitatif analizi (Örnek: Gibson Cooke yöntemi)
- 2-Kondüktivite yöntemi (Örnek: Macroduct yöntemi)

5.1.1. Kantitatif analiz (Örnek: Gibson Cooke yöntemi)

Bu yöntemde terdeki Cl konsantrasyonu direkt olarak ölçülmektedir. Ter testi 2 haftadan büyük, vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan ve dehidratasyon bulgusu olmayan bebeklere uygulanabilir. Sistemik hastalık olması ve/veya kortikosteroid kullanımı durumunda test ertelenmelidir. Yaşamın ilk 24 saatinde, ter elektrolit düzeylerinin geçici yüksekliği olabilir ve düzeyler genellikle ilk haftadan sonra normale döner.

Altı aydan küçük çocuklarda, ter testi 29 mmol/L altında normal olarak değerlendirilirken, 60 mmol/L üzerinde olması KF için anlamlıdır. Altı ay ve üzeri yaş gruplarında ter testi 40 mmol/L altında normal, 60 mmol/L üzerinde olması KF için pozitif, 40- 60 mmol/L arası ise ara değer olarak kabul edilir (74). Atipik KF olgularında görülebilir. Sonucun 160 mmol/L üzerinde olması durumunda test tekrarlanmalıdır. Eğer ter testi sonuçları 40-60 mmol/L ise yine testin tekrarlanması uygun olur (45,73-81).

Mastella ve ark. yaptığı çalışmada, kondüktivite yönteminin hassaslığı, kantitatif yöntem ile karşılaştırıldığında, bütün olgularda benzer bulunmuştur. Çalışma sonucunda, her iki tekniğin de deneyimli ve becerikli teknisyenler tarafından uygulanması önerilmiştir. Bu durumda her iki testinde hassaslık bakımından, yakın sonuçlar verebileceği sonucuna varılmıştır (82).

5.1.2. Kondüktivite yöntemi (Örnek: Macroduct yöntemi)

Bu yöntemle terde sadece klor değil; sodyum, potasyum, laktat ve bikarbonatın oluşturduğu kondüktivite ölçülür. Kondüktivite değeri 0-60 mmol/L arasında ise normal, 60-90 mmol/L arasında ise şüpheli, ≥ 90 mmol/L ise yüksek olarak yorumlanır (83).

5.2. Mutasyon Analizi

Kistik fibroziste, 2000'in üzerinde sekans değişikliği bildirilmiştir. Bu sekansların hepsinin tespitinin mümkün olmamasından dolayı, her toplum, taramasında kendisinde en sık görülen mutasyonlardan oluşan bir panel kullanmaktadır (48). Kistik fibrozis transmembran regülör proteini genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı $>95\%$ olmalıdır. Klinik bulguları uyumlu olan bir olguda, bilinen iki KF mutasyonunun gösterilmesi tanıyı

doğrulamaktadır ancak mutasyon tespit edilmese bile bu hastalığı ekarte ettirmez (48,83).

Kistik fibroziste fenotip; KFTR genotipinden, diğer genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Bununla ilgili yapılmış çalışmalarda, F508del homozigot mutasyonuna sahip bireylerde, hastalığın daha erken tanı aldığı ve ter testinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sınıf I, II ve III mutasyonları taşıyan olgular, sınıf IV ve V mutasyonlardan birini taşıyan olgulara göre klinik olarak daha ağır seyreder (48,83,84).

5.3. Nazal Potansiyel Farkı Ölçümü

Solunum yolu epiteli, Na ve Cl gibi iyonların transportu ile solunum yolu yüzeyindeki sıvının kompozisyonunu düzenler. İyonların bu aktif transportu, transepitelyal bir fark yaratır ve bu potansiyel fark in vivo olarak nazal epitelden ölçülebilir. Bu ölçülen değer yardımcı test olarak kullanılır. Bu testte, başlangıç potansiyel farkının yüksek (daha negatif) ölçülmesiyle birlikte amiloride yüksek, klor içermeyen solusyon ve isoproterenole düşük voltajlı cevabın ölçülmesi KF için anlamlıdır (85-87).

5.4. Yenidoğan Tarama Programı (YDT) ve İmmun Reaktif Tripsinojen Analizi

Ülkemizde KF için YDT, 01.01.2015 tarihi itibari ile başlamıştır. Bu tarama testi, kan IRT analizine dayanır. Topuk kanından alınan örneklerde, IRT ölçümü yapılarak, ilk IRT değeri yüksek saptanan bebeklere (IRT1> 90 ng/ml), iki hafta sonra (10-21. günler arFası) ikinci bir test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler (IRT2>70 ng/ml), ilgili ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir. IRT, pankreastan ince barsağa salgılanmaktadır ve yaşamın ilk 2 ayından sonra düzeyi düşmektedir. Kistik fibroziste, pankreatik kanal obstrüksiyonu nedeniyle ince barsağa salgılanamayan IRT kana salınır ve yapılan tarama ile düzeyi 2-5 kat yüksek olarak saptanır. Ancak sağlıklı yenidoğanlarda, prematürelere ve zor doğanlarda da IRT yüksek olabilir. Sağlıklı bebeklerde bu değer birkaç haftada normale dönerken, KF'li bebeklerde yükseklik devam eder (48,77,83).

6. Kistik Fibrozis Sınıflandırması

6.1. Tipik KF

Pankreatik yetmezlik bulguları, akciğer enfeksiyonları, gastrointestinal ve nutrisyonel yetersizlikler, terde yüksek klor konsantrasyonu, erkek infertilitesi gibi KF fenotipik bulguları olan ve ter testi kantitatif analiz ile >60 mmol/L olan olgulardır (72).

6.2. Atipik KF

En azından bir KF fenotipik özelliğine sahip ancak ter testi normal veya sınırda (<40 mmol/L veya 40-60 mmol/L) olan olgulardır. Bu tanının konması için, normal veya sınırda ter testi düzeyleri ile bir organ tutulumu ve mutasyonun olması ya da nazal potansiyel fark ölçümü sonucunun birlikte değerlendirilmesi gerekir (73).

7. Kistik Fibroziste Klinik Tanı

Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı, (American Cystic Fibrosis Foundation) 2008 yılında bir uzlaşma raporu yayınlayarak KF tanı kriterlerini bildirmiştir (48). Ülkemizde ise, Türk Toraks Derneği bu konuda güncel çalışmalar yapmaktadır (19).

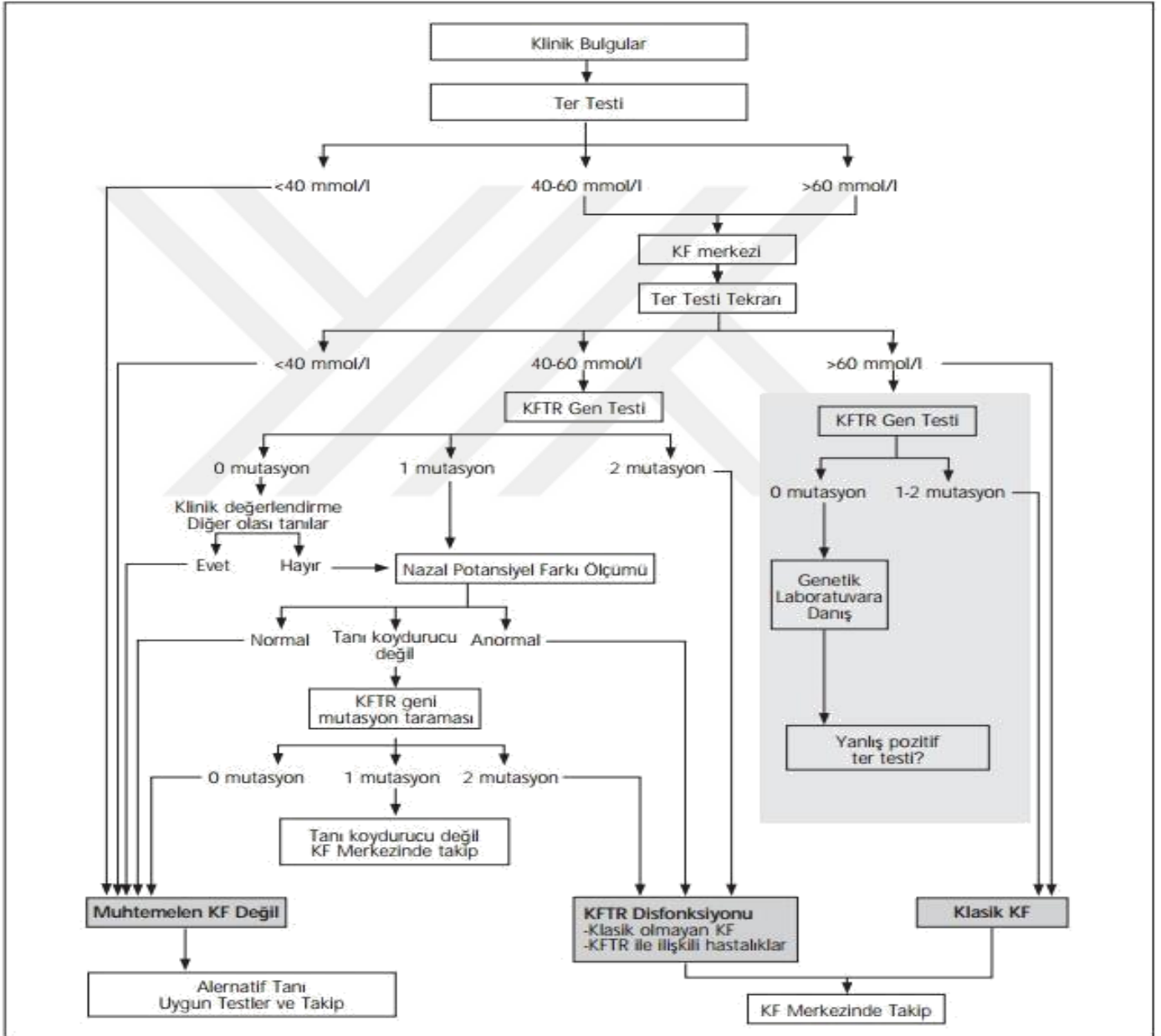
1-Klinik bulguları olan olgularda eğer kantitatif analiz ile ter testi 60 mmol/L ve üzeri ise KF tanısı konulur. Mutasyon analizinde iki tane KF'e neden olan mutasyon saptanmazsa ter testi tekrar edilir. İki ter testi pozitif olan veya bir testi pozitif olup mutasyon analizinde iki tane KF'e neden mutasyon saptanan olgular KF tanısı alır.

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

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

b-Kistik fibrozise neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündürülen klinik bulgu varsa, "KF ile ilişkili Hastalık" tanısı konabilir. Olgular; kronik öksürük, balgam, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşiektazi, atelektazi, nazal polip, pansinüzit, çomak parmak, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, distal intestinal obstrüksiyon

sendromu, pankreatit, uzamış sarılık, fokal biliyer siroz, gelişme geriliği, hipoproteinemi, yağda eriyen vitamin eksiklikleri, erkeklerde azospermi gibi klinik bulgular açısından değerlendirilir. Ekzokrin pankreas fonksiyon testi, nazal potansiyel farkı ölçümü, balgamda *Pseudomonas Aeruginosa* açısından kültür örnekleri alınması gibi testler yapılmalıdır (48).



Şekil-3: Kistik fibrozis tanısında kantitatif analiz ile ter testi sonucuna göre tanı yaklaşımı (74).

3- Altı aydan büyük çocuklarda, ter testi sonucu <math><39 \text{ mmol/L}</math> ise bu

olguda KF hastalığı olma olasılığı düşüktür.

4- Yenidoğan taraması pozitif gelen bebeklere, ter testi yapılmalıdır. Sonuçta Cl ölçümü 60 mmol/L ve üzeri saptanırsa tanı kesinleşir. Olası yanlışlıkları ortadan kaldırmak açısından KFTR mutasyon analizi önerilmektedir. İki mutasyon bulunamadıysa, ter testi tekrar edilerek tanı kesinleştirilmelidir. Ter testinde Cl, 29 mmol/L ve altında bulunan infantlarda, KF ön planda düşünülmez. Yenidoğan tarama testi pozitif ancak ter testi şüpheli aralıkta olan (30- 59 mmol/L) bebeklere KFTR gen analizi yapılmalıdır. İki mutasyon varlığında, KF tanısı kesinleşir.

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini gen mutasyonu yoksa veya tek mutasyon varsa, KF tanısı kesin olarak konamaz. Bu bebekler, KF için artmış risk taşırlar ve takip edilmelidirler. 2 aylık olduğunda, olgu KF açısından tekrar değerlendirilmeli ve ter testi 2- 6 aylıkken tekrar edilmelidir. Eğer tanıyı destekleyen kanıtlar varsa KF teşhisi konur (18,84).

7. Kistik Fibroziste Tedavi

Kistik fibroziste tedaviler başlıca; inhaler tedaviler, mukolitikler, anti-inflamatuvar tedaviler, solunum fizyoterapisi, pankreatik enzim replasmanı iken, hastalık seyirinde gelişen enfeksiyonlar ve diğer komplikasyonlara yönelik ek tedaviler de uygulanmaktadır. KFTR gen mutasyonunun yapı ve fonksiyonunun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte son dönemde, gen tedavisi, alternatif Cl kanalları aktivasyonu, protein onarım tedavisi gibi yeni tedavi protokolleri de araştırma aşamasındadır (88).

Multisistemik bir hastalık olan KF ile takipli olan olguların izlem ve tedavi sürecinde; göğüs hastalıkları uzmanı, gastroenterolog, enfeksiyon uzmanı, metabolizma ve beslenme uzmanı, diyetisyen, fizyoterapi uzmanları, psikolog ve mikrobiyoloji uzmanı birlikte çalışmalıdır (89).

7.1. Solunum Sistemi Bulgularına Yönelik Tedaviler

Kistik fibroziste en sık tutulan, mortalite ve morbiditeyi en çok etkileyen organ akciğerler olduğu için, solunum sistemine yönelik tedaviler son derece önemlidir. Bu tedaviler; inhaler tedaviler, çeşitli mukolitik ajanlar, antibiyotikler, anti-inflamatuvar ajanlar, fizik tedavi ve gerektiğinde non-invazif

mekanik ventilasyon uygulamasıdır (90,91).

7.1.1. Antibiyotikler

Kistik fibroziste enfeksiyonların tedavisi, yaşam süresi ve kalitesinin en önemli belirleyicisi olan akciğerlerdeki hasarın önlenmesinde temel unsuru oluşturmaktadır. Kistik fibroziste antibiyotik kullanımı, alınan örneklerde üreyen mikroorganizmayı ortadan kaldırmak, akut alevlenmeleri tedavi etmek ve hava yolunda kronik olarak bulunan mikroorganizmaların üremesini baskılamak amacıyla kullanılmaktadır (90-93). Antibiyotikler oral, intravenöz (İV) ya da inhalasyon yoluyla verilebilir (83). Ayaktan tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi ya da düzelmemesi, solunum sıkıntısı, solunum fonksiyon testlerinde (SFT) bozulma, akciğer grafisinde bulguların ortaya çıkması ya da artması, hemoptizi, hipokseminin olması gibi durumlarda olgunun İV tedavi alması gereklidir (94). Tedavi süresi; semptomların ve SFT bulgularının düzelmesi, patojen mikroorganizmanın baskılanmasını ve dirençli suşların ortaya çıkmasını engelleyecek şekilde planlanmalı ve hafif pulmoner alevlenmede bu süre en az 10 gün, daha ağır olanlarda ise en az üç hafta olmalıdır (95).

Kronik enfeksiyon süreçlerinde, *Pseudomonas Aeruginosa* kolonizasyonu olan olgular düzenli olarak nebulize antipseudomonal antibiyotikle tedavi edilmelidir (83). Tedavide tobramisın inhalasyon solüsyonu ya da nebulize kolistin kullanılabilir. Tobramisin nebulizatörle, 12 saat arayla 300 mg dozunda 28 gün uygulanıp, ardından 28 gün ara verme şeklinde yapılır. Kolistin ise 1 ay-2 yaş arasındaki olgularda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki olgularda da 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir (83). Kistik fibroziste *Pseudomonas Aeruginosa*'nın erken eradikasyon tedavisi, kronik kolonizasyonun geciktirilmesi ve akciğer hasarının önlenmesi için önemlidir.

7.1.2. Mukolitik Tedavi

Kistik fibroziste, balgam yapısında müsin içeriği az olmakla birlikte Deoksiribonükleikasit (DNA) ve F-aktin bol miktarda bulunmaktadır (96). Bu nedenle kistik fibroziste, dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz), inhaler

mannitol ve hipertonic salin (HS) mukolitik ajan olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ile balgam akışkanlığı artırılarak atılması kolaylaştırılır.

Dornaz alfa, mukusta nekroza uğramış nötrofillerden açığa çıkan çok miktardaki serbest DNA'yı yıkarak, balgam viskozitesini azaltır, solunum fonksiyonlarını düzeltir ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azaltır. Aynı zamanda, olguların beslenme durumlarında iyileşme sağlar. Altı yaş üzerindeki; hafif, orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastaların kullanması önerilir. Dornaz alfa tedavisi ile 1. saniyedeki zorlu ekspiryum hacmi (FEV1)'de hızlı düzelmeye yanısıra, solunum fonksiyonlarında kötüleşme hızının azaldığı gösterilmiştir. Günlük dozu 2,5 mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (83,97,98). Günde bir kez, fizik tedaviden bir saat önce ve tercihen öğleden sonra uygulanması önerilir (99).

Hipertonik salin (HS) ise, solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu sağlayarak mukosilier klirensi artırır, %3'lük HS balgam indüksiyonu için, %7'lik HS ise fizik tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır (52). Uygulama günde 2 kez 4-5 ml/doz olarak yapılırken, uygulama öncesi bronkodilatator tedavi ve uygulama sonrası fizik tedavi önerilmektedir (100).

N-asetilsisteinin oral veya inhale yoldan kullanımının, KF'de etkili olduğuna dair veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir. İn hale mannitol ise ekspektoran olarak KF hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır (83).

7.1.3. Antiinflamatuvar Tedavi

Kistik fibrozisli olgularda, enfeksiyonlar ve koyu hava yolu sekresyonları nedeniyle yoğun nötrofilik inflamasyon oluşmaktadır. Anti-inflamatuar tedaviler ile inflamasyon baskılanmaya çalışılır. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), 6 yaş üstü ve FEV1 değeri %60 üzeri olan olgularda önerilmekle birlikte, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır (100-102).

Astım ve ABPA olmayan KF'li olgularda, akciğer fonksiyon testlerini iyileştirmek ve alevlenmeleri azaltmak amacı ile oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Oral kortikosteroid kullanımı, büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir (103). İn hale kortikosteroid kullanımı da, astım olmayan KF'li olgularda

akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ya da alevlenmeleri azaltmak amacı ile önerilmemektedir (83).

Makrolidler, *Pseudomonas Aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlaması nedeniyle kronik kolonizasyonu olan olgularda, solunum fonksiyonunu düzeltmek için ve enfeksiyonlardan bağımsız olarak inflamtuar cevabı baskılamak amacıyla kullanılabilir. Azitromisin 6 ay süreyle oral yoldan haftada 3 kez olarak uygulanır (83,104).

7.1.4. Bronkodilatatör Tedavi

Kistik fibrozisli olgularda, uzun etkili beta-2 agonist kullanımı solunum fonksiyon testlerinde iyileşme sağlamaktayken, kısa etkili beta-2 agonistlerin sürekli ve uzun süreli kullanımlarının faydası konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır (83).

7.1.5. Pulmoner Fizyoterapi

Çeşitli fizik tedavi yöntemleri ve aletleri ile mevcut olan yapışkan ve bol sekresyonun günlük olarak temizlenmesi, olguları rahatlatan bir önlemdir. Bu yöntemlerde temel prensip, ekspiratuar akımın artırılması ve vibrasyon ile hava yolunun temizlenmesidir. Tedavide, hastaya göre en uygun yöntem seçilmelidir (105).

Kistik fibroziste erken dönemde postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyonu içeren pasif bronşiyal drenaj teknikleri uygulanır (Tablo 5) (106). Bu uygulama göğüs fizik tedavisinin klasik formudur. Böylece mukusun çevresinde hava akışı artırılarak, sekresyonların santral solunum yollarına taşınması ve atılımı sağlanır. Uzun dönemde, çeşitli hava yolu temizleme teknikleri ile yaşa göre en uygun yöntem seçilerek tedavi uygulanır (83).

7.1.6. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) Tedavisi

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon ile akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişiminde iyileşme, solunum kası performansında ve egzersiz toleransında artış ortaya çıkar (83). Solunum yetmezliği, hipoksi bulgularının olduğu erken evrede oksijen tedavisi uygulanmakla birlikte, hiperkapni ya da belirgin solunum sıkıntısı olduğu dönemde NIMV başlanabilmektedir (107).

Tablo-5:Kistik fibroziste kullanılan hava yolu temizleme teknikleri

Postüral drenaj ve perküsyon
Aktif solunum teknikleri döngüsü
Otojenik drenaj
Pozitif ekspiratuar basınç (PEP)
Havayoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter vb.)
Yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu
Egzersiz

7.1.7. Akciğer Transplantasyonu

Terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li olgular için, yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik bir tedavi yaklaşımıdır. Olgunun FEV1 değeri %30'un altında ise veya FEV1'de hızlı düşüş, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks, kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizileri varlığında olgu transplantasyon açısından değerlendirilmelidir (63,108).

Kistik fibroziste çift akciğer nakli önerilmekle birlikte, trasnplantasyon sonrası en sık mortalite nedeni ilk yılda enfeksiyonlar ve sonraki yıllarda bronşiolitis obliteranstır (83).

7.2. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

Tedavide pankreatik enzimleri içeren preparatlar kullanılır. Proteaz, amilaz ve lipazdan oluşan bu kapsüller, gaitanın normal kıvamda olmasını sağlar. Öğün öncesinde, bebeklerde 250- 500 ünite/kg lipaz, daha büyük çocuklarda 500-2000 ünite/kg lipaz olarak uygulanır. Dışkı görünümü ve sayısına göre doz ayarlaması yapılır. Olgulara yüksek kalorili beslenme önerilir ve özellikle yağda eriyen vitaminler (A, D, E ve K vitaminleri) düzenli olarak verilmelidir (109,110). Hepatobilier hastalıklarda, kolestaza bağlı karaciğer hasarını önlemede ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır.

7.3. Endokrinolojik Sistem Tutulumunun Tedavisi

Pankreasın etkilenmesine bağlı olarak endokrin fonksiyonlarda olan bozulmayla birlikte diyabet gelişebilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransından

diyabete kadar uzanabilen klinik tabloda, tedavide diyet ve insülin önerilebilmektedir (39,69).

D vitamini yetersiz alım ve yetersiz emilimi nedeniyle; kalsiyum emiliminde bozulma, osteopeni ve osteoporoz gibi klinik durumlar ile karşılaşılabilir (109).

7.4. Gen Tedavisi

Vektörler ve katyonik lipitlerle yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilememişken, Cl kanalını aktive eden ajanlar, Na kanalını bloke eden ajanlar ve kurkumin gibi KFTR'yi düzeltmeye yarayan ajanlarla ilgili çalışmalar ise devam etmektedir. (110,111) Bu çalışmalarda ivacaftor, lumacaftor ve ataluren tedavileri ön plana çıkmaktadır (112,113). İvacaftor, plazma membranında varolan ancak işlev bozuk olan KFTR kanallarının çalışmasını artırır (112). Bir çalışmada G551D mutasyonu taşıyan bireylerde ter testi, tartıda anlamlı düzelme gözlenmiştir (113). Altı yaş üzerinde G551D mutasyonu taşıyan bireylerde klinik iyileştirme sağlandığını gösteren başka bir çalışmada, F508del mutasyonu olanlarda iyileşmeyi destekleyici kanıt yoktur (114). Başka bir çalışmada, Sınıf IV mutasyonu olan bireylerde radyolojik değişikliklerde iyileşme, spirometrinin normale dönmesi gözlenmiştir (115). Lumacaftor, F508del mutasyonu olanlarda KFTR'nin membrana taşınmasını sağlar (116). F508del homozigot mutasyonu olanlarda, Lumacaftor ve İvacaftor tedavisi FEV1 de %2,6-4 artış, alevlenme sıklığında %20 azalma, tartı alımında anlamlı artış gözlenmiştir (117). Ataluren Grup I mutasyonlarda, protein ekspresyonunu arttırmakta olup faz 3 çalışmaları devam etmektedir (118).

Genel olarak birçok kronik hastalıkta yaklaşık %30 oranında; KF'de ise %50'nin altında tedavi uyumu saptandığını bildiren araştırmalar bulunmaktadır (119,120). Tedaviye uyumun iyi olmaması, akut alevlenme sıklığı ve hastane yatışlarında artışla ve yaşam süresinin daha kısa olması ile ilişkili bulunmuştur (98).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde KF tanısıyla takip edilen 112 olgunun, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Olguların; yaşları, cinsiyetleri, tanı alma yaşları, ter testi düzeyleri (Kondüktivite yöntemi; macroduct cihazı ile) düzenli takibe gelip gelmediği, akrabalık durumu, mutasyon analizleri, gastrointestinal sistem tutulumu ve endokrinolojik tutulumları değerlendirildi.

Solunum Sistemi Değerlendirmesi

Olguların; SFT'leri, toraks bilgisayarlı tomografilerinde bronşiektazi, atelektazi, lenfadenopati, buzlu cam görünümü ve hava hapsi varlığı, balgam kültürlerinde üreme varlığı, dornaz alfa kullanımları, inhaler tobramisin kullanımları ve nazal polip olup olmadığı değerlendirildi.

Endokrin Sistem Değerlendirmesi

Olguların; kalsiyum ,magnezyum, fosfor , 25 hidroksi vitamin D, alkalen fosfataz, parathormon, insülin, açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeylerine bakıldı. Bu parametrelere ek, kemik dansitometri ve 10 yaş üzeri olgularda kemik yaşı değerlendirildi. Kalsiyum için normal aralıklar 8,4-10,2 mg/dl, magnezyum için normal aralıklar 2-2,85 mg/dl, fosfor için normal aralıklar 3,2-6,2 mg/dl, 25 hidroksi vitamin D için normal aralık 12,5 µg/L ve üzeri değerler, alkalen fosfataz için normal aralıklar 127-517 IU/L, parathormon için normal aralıklar 21,8-87,5 pg/mL, insülin için normal aralıklar 2,6-24,9 µU/mL, açlık kan şekeri için normal aralıklar 70-100 mg/dL ve hemoglobin A1c için normal aralıklar 4-6% olarak kabul edildi.

Gastrointestinal Sistem Değerlendirmesi

Olguların; son kontrollerindeki yaşa göre boy ve kilo persantilleri, A vitamini, E vitamini, albümin ve prealbumin düzeylerine bakıldı. Bu parametrelere ek, dışkı analizi ve fekal elastaz bakıldı. A vitamini için normal aralıklar 0.70 - 1.75 µmol/L, E vitamini için normal aralıklar 6.96 - 20.88

$\mu\text{mol/L}$, albümin için normal aralıklar 4.1 - 4.8 g/dL ve prealbumin için normal aralıklar 0.18 - 0.45 g/L olarak kabul edildi.

Alerji-İmmunoloji Değerlendirmesi

Olguların; total IgE ve eozinofilik katyonik protein düzeyleri değerlendirildi. Total IgE için normal aralıklar 0 – 87 kU/L, eozinofilik katyonik protein için normal aralıklar 0 - 13.3 ng/mL olarak kabul edildi. Prik testi, yaşa göre normal aralıklarına göre immunglobulin G-A-M (Ig G-A-M) düzeyleri ve yaşa göre normal aralıklarına göre lenfosit alt grupları değerlendirildi.

F508del genetik mutasyonu taşıyan olgular ile taşımayanların sonuçları istatistiksel analiz edildi. Takiplerine 3 aylık aralıklarla gelen olgular düzenli takipli olgular olarak değerlendirildi. Düzenli takip edilen olgular ile diğerlerinin sonuçları istatistiksel analiz edildi. Tanı yaşı 6.ay altında olan olgular erken tanı alan olgular olarak sınıflandırıldı ve geç tanı alan olgularla erken tanı alan olguların sonuçları istatistiksel olarak analiz edildi.

Kistik fibrozis hastalarının tanısı, Amerikan Kistik Fibrozis Kurumu 2008 yılı uzlaşma kriterlerine göre konulmuştur.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.01.2018 tarihinde alınan 2018-1/16 karar ile etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin özetlenmesinde nitel değişkenler için sayı ve yüzde, nicel değişkenler için, normal dağılıma uyum olması durumunda aritmetik ortalama ve standart sapma, istatistikleri kullanılmıştır. Gruplar arasında nitel değişkenler açısından fark olup olmadığı Likelihood Ratio testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında nicel değişkenler açısından fark olup olmadığı, parametrik test varsayımları sağlanamadığında Mann Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analizi ile, varsayımlar sağlandığında bağımsız gruplarda t-testi ile değerlendirilmiştir. Hipotezlerin test edilmesinde, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 112 KF tanılı olgu alındı. Olguların, 65'i (%58) erkek, 47'si (%42) kız idi. Olguların yaşları ortanca=8 yıl 2 ay idi (en düşük = 5 ay, en yüksek = 22 yıl 4ay). Yirmi bir olguda (%18,8) akraba evliliği vardı. Yüz üç olgunun (%92) ter testi ve 86 olgunun (%76,7) genetik testleri değerlendirildi. Kondüktivite yöntemiyle yapılmış ter testi sonuçlarında ortalama= $110 \pm 14,5$ mmol/L idi (en düşük=69 mmol/L, en yüksek=146 mmol/L).

Yetmiş iki olgu (%67,3) 3 aylık aralıklarla düzenli takiplere gelmekteyken, 35 olgu (%32,7) düzenli takibe gelmiyordu. Beş olgu (%4,5) izlem süresi içinde hayatını kaybetti. Olguların 3'ü enfeksiyona bağlı solunum problemleri, 1'i ağır dehidratasyon ve 1'i ise kusma sonrası aspirasyon nedeniyle hayatını kaybetmişti.

Olguların şikâyet başlangıç yaşı ortanca= 60 gün (en düşük= 1 gün, en yüksek= 13 yıl) ve tanı alma yaşı ortanca= 120 gün idi (en düşük= 3 gün, en yüksek= 15 yıl).

Yüz altı olguda (%95,5) gastrointestinal sistem, 85 (%75,9) olguda solunum sistemi ve 17 (%15,1) olguda endokrinolojik tutulum mevcuttu.

Seksen altı (%76,7) olgunun mutasyon sonucuna ulaşıldı. On dokuz (%22,2) olguda mutasyon saptanmadı, 27 (%31,3) olguda homozigot mutasyon, 25 (%29,1) olguda heterozigot mutasyon, 15 olguda (%17,4) compound heterozigot mutasyon saptandı. En sık görülen mutasyon, 40 olguda (%46,5) F508del mutasyonuydu. On beş (%17,4) olguda her iki allelde F508del mutasyonu mevcutken, 14 (%16,3) olguda sadece bir allelde F508del mutasyonu izlendi, diğer allelde mutasyon saptanmadı. On bir (%12,8) olguda bir allelde F508del mutasyonu saptandı, diğer allelde başka bir mutasyon saptandı. Olgularda saptanan mutasyonlar tablo 6'da verilmiştir.

Herhangi bir mutasyon saptanan 67 olguda, 134 allel değerlendirildi. En sık görülen mutasyonlar, sınıf 2 mutasyon grubuna aitti ve 70 (%52,2) allelde saptandı. Sınıf 1 mutasyon 7 (%5,3) allelde ve Sınıf 4 mutasyon 4 (%2,9) allelde saptandı. Elli üç (%39,6) alleldeki mutasyonlar ise sınılandırılmamış gruptaydı.

Tablo-6: Olgularda saptanan mutasyonlar ve sıklıkları

Homozigot Mutasyonlar	n	%
F508del/F508del	15	%17,4
1677delTA/1677delTA	3	%3,4
G542X/G542X	3	%3,4
R1066C/R1066C	2	%2,3
A96E/A96E	1	%1,2
R785X/R785X	1	%1,2
2143 delT/2143 delT	1	%1,2
V232D/V232D	1	%1,2
Toplam	27	%31,3
Heterozigot Mutasyonlar		
F508del/yok	14	%16,3
1677delTA/yok	5	%5,7
CTT del/Yok	2	%2,3
2183AA->G/yok	1	%1,2
E217G/Yok	1	%1,2
W496 c/Yok	1	%1,2
Q493R/yok	1	%1,2
Toplam	25	%29,1
Compound Heterozigot Mutasyonlar		
F508del/G542X	3	%3,4
F508del/1677delTA	2	%2,2
F508del/Q493R	2	%2,2
F508del/F1507del	1	%1,2
F508del/R334T	1	%1,2
F508del/R347P	1	%1,2
F 508 del /2789+5G>A	1	%1,2
1677delTA/2183AA->G	1	%1,2
R347H/N1303K	1	%1,2
H1054D/R1066C	1	%1,2
c3889dupT/c.164+12T/C	1	%1,2
Toplam	15	%17,4

Şikayet başlama yaşları F508del homozigot mutasyonuna sahip olanlarla (n=14, %16,8), olmayanlar (n=69, %83,2) (ortanca=60 gün, en düşük=1 gün, en yüksek=150 gün) arasında ve tanı yaşları homozigot mutasyonuna sahip olanlarla (n=14, %16,8), olmayanlar (n=69, %83,2) arasında (ortanca=97 gün, en düşük=15 gün, en yüksek=360 gün) anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,637 ve p=0,498).

F508del heterozigot mutasyonuna sahip olanların şikayet başlama yaşları (ortanca= 60 gün, en düşük= 10 gün, en yüksek= 360 gün) ile olmayanlar (ortanca= 60 gün, en düşük= 3 gün, en yüksek= 3240 gün) arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,433). F508del heterozigot mutasyonuna sahip olanların tanı yaşları (ortanca= 105 gün, en düşük= 3 gün, en yüksek= 5040 gün) ile olmayanlar ortanca= 60 gün, en düşük= 1 gün, en yüksek= 3240 gün) arasında fark saptanmadı (p= 0,208).

Yüz dört olgunun (%92,8) güncel boy (ortalama=104,3±33,26 cm, en düşük=35,5 cm, en yüksek=180 cm) ve vücut ağırlığı (ortalama=19,1±12,38 kg, en düşük=2,75 kg, en yüksek=51 kg) verilerine ulaşıldı. Yaşa göre boy persantili 3'ün altında olan 19 (%18,3) olgu ve yaşa göre vücut ağırlığı 3'ün altında olan 32 (%30,9) olgu vardı. Olguların persantilleri tablo 7'de verilmiştir.

Olguların boyları değerlendirildiğinde; F508del homozigot mutasyonu olan olguların 3'ünde (%23,1) 3 persantil altında ve 14'ünde (%93,3) 50 persantil altındaydı. F508del heterozigot mutasyonu olanlarda, 3 persantil altında olgu yoktu ve 50 persantil altında olgu sayısı 8'di (%61,5). Olguların vücut ağırlığı değerlendirildiğinde; F508del homozigot mutasyonu olan 7 (%46,6) olguda 3 persantil altında ve 14 (%93,3) olguda 50 persantil altındaydı. F508del heterozigot mutasyonu olanların 3 (%23,7) olguda 3 persantil altında ve 9'unda (%69,2) 50 persantil altındaydı. Birim sayıları istatistiksel karşılaştırma yapmak için yeterli değildi. Olguların F508del mutasyonu ile persantilleri tablo 8'da verilmiştir.

Tablo-7: Boy ve vücut ağırlığı persantilleri

Persantil	Boy (n)	%	Vücut Ağırlığı (n)	%
<3	19	%18,3	32	%30,9
3-10	18	%17,3	11	%10,7
10	6	%5,7	6	%5,7
10-25	19	%18,3	14	%13,5
25	5	%4,8	5	%4,8
25-50	15	%14,5	17	%16,4
50	0	%0	2	%1,9
50-75	8	%7,8	6	%5,7
75	3	%2,9	2	%1,9
75-90	3	%2,9	6	%5,7
90	1	%0,9	1	%0,9
90-97	6	%5,7	2	%1,9
>97	1	%0,9	0	%0
Toplam	104	%100	104	%100

Nazal polip açısından yapılan incelemede, Kulak-Burun-Boğaz polikliniği tarafından değerlendirilmiş 37 (%33) olgunun 6'sında (%16,2) nazal polip saptanmıştı. Elli dokuz olgu (%52,7) uyku problemi açısından sorgulanmıştı ve 5 olgu (%8,5) horlama, 8 olgu (%13,5) uykudan uyanıp pozisyon değiştirme ihtiyacı tariflemekteydi.

F508del homozigot mutasyonun sahip olan olgularda (n=1, %25) nazal polip varlığı ile olmayan olgularda polip varlığı (n=5, %17,9) arasında fark saptanmadı (p=1,000).

F508del heterozigot mutasyonun sahip olan olgularda (n=0, %0) polip varlığı ile olmayan olgularda polip varlığı (n=6, %22,2) arasında fark saptanmadı (p=0,555).

Düzenli takibe gelen olgularda polip varlığı (n=4, %12,9) ile gelmeyenler arasında (n=1, %25,0) fark saptanmadı (p=0,477)

Erken tanı alan olgularda polip varlığı (n=1, %4,5) ile geç tanı alanlar (n=4, %28,6) arasında fark saptanmadı (p=0,064).

Altmış altı olgu (%58,9) toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Toraks bilgisayarlı tomografide en sık bulgu havalanma artışı idi (n=30, %45,4). Diğer bulgular sırasıyla; bronşiektazi (n=22, %33,3), lenfadenopati (n=18, %27,2), atelektazi (n=11, %16,6) ve buzlu cam görünümüydü (n=4, %6,3). On iki olguda (%18,1) herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştı. Otuz bir olguda (%46,9) birden fazla bulgu saptanmıştı.

Tablo-8: F508del mutasyonu ile boy-ağırlık persantili ilişkisi

	F508 homozigot		F508 heterozigot	
	Yok n (%)	Var n (%)	Yok n (%)	Var n (%)
Boy Persantil				
<3	10 (%76,9)	3 (%23,1)	13(%100)	0 (%0)
3-10	13 (%86,7)	2 (%13,3)	12 (%80,0)	3 (%20,0)
10	5 (%100)	0 (%0)	4 (%80,0)	1 (%20,0)
10-25	11 (%78,6)	3 (%21,4)	12 (%85,7)	2(%14,3)
25	3 (%75,0)	1 (%25,0)	2 (%50,0)	2 (%50,0)
25-50	8 (%61,5)	5 (%38,5)	13 (%100)	0 (%0)
50	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
50-75	7 (%100)	0 (%0)	5 (%71,4)	2 (%28,6)
75	2 (%100)	0 (%0)	1 (%50,0)	1 (%50,0)
75-90	2 (%66,7)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	1 (%33,3)
90	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)
90-97	5 (%100)	0 (%0)	5 (%100)	0 (%0)
>97	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)
Toplam	68 (%81,9)	15 (%18,1)	70 (%84,3)	13 (%15,7)
Vücut Ağırlığı Persantil				
<3	18(%72,0)	7 (%28,0)	22(%88,0)	3 (%12,0)
3-10	7 (%100)	0 (%0)	7 (%100,0)	0 (%0)
10	5 (%100)	0 (%0)	3 (%60,0)	2 (%40,0)
10-25	8 (%72,7)	3 (%27,3)	10 (%90,9)	1(%9,1)
25	3 (%75,0)	1 (%25,0)	3 (%75,0)	1 (%25,0)
25-50	11 (%78,6)	3 (%21,4)	11 (%78,6)	3 (%21,4)
50	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)
50-75	6 (%100)	0 (%0)	6 (%100)	0 (%0)
75	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)
75-90	2 (%80,0)	1 (%20,0)	4 (%80,0)	1 (%20,0)
90	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)
90-97	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)
>97	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Toplam	68 (%81,9)	15 (%18,1)	70 (%84,3)	13 (%15,7)

En sık görülen atelektazi sağ üst lob atelektazisi ve sağ orta lob atelektazisi idi (n=5, %45,4). Tek lobda atelektazi 5 olguda (%45,4), birden fazla lob tutulumu 6 olguda (%54,5) mevcuttu (Tablo 9).

Tablo-9: Atelektazik tutulum

Tek Lob Tutulumu	n	%	Birden Çok Lob Tutulumu	n	%
Sağ üst lob	2	%3,0	Sağ orta ve Sol alt	2	%3,0
Sağ orta lob	1	%1,5	Sağ üst ve Sol üst	1	%1,5
Sağ alt lob	0	%0	Sağ üst, Sağ orta, Sağ alt	1	%1,5
Sol alt lob	1	%1,5	Sağ üst, Sağ orta, Sol üst ve Sol alt	1	%1,5
Sol üst lob	1	%1,5	Sol alt ve Sol üst	1	%1,5
Toplam	5	%7,5	Toplam	6	%9

En sık saptanan bronşiektazi sağ üst lob bronşiektazisi idi (n= 18, %81,8). Üç olguda (%13,6) tek lob tutulumunu, 19 olguda (%86,3) birden çok lob tutulumunu mevcuttu (Tablo 10).

Tablo-10: Bronşiektazik tutulum

Tek Lob tutulumu	n	%	Birden Fazla Lob tutulumu	n	%
Sağ üst lob	2	%3,0	Sağ üst ve Sağ orta	3	%4,5
Sağ orta lob	0	0	Sağ üst, Sağ orta ve Sağ alt	1	%1,5
Sağ alt lob	1	%1,5	Sağ üst, Sol üst	3	%4,5
Sol alt lob	0	0	Sağ üst, Sağ orta ve Sol üst	2	%3,0
Sol üst lob	0	0	Sağ üst, Sağ orta, Sol üst ve Sol alt	1	%1,5
Toplam	3	%4,5	Sağ orta, Sol alt	1	%1,5
			Sağ orta, Sağ alt ve Sol alt	2	%3,0
			Tüm loblar	6	%9,0
			Toplam	19	%28,5

F508del homozigot mutasyonu olan olgularda bronşiektazi (n=6, %54,5) varlığı ile mutasyonu olmayanlar (n=13, %33,3) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,293). F508del heterozigot mutasyonu olan olgularda bronşiektazi (n=3, %37,5) varlığı ile mutasyonu olmayanlar (n=16, %38,1) arasında anlamlı fark saptanmadı (p=1,000). Diğer tomografi bulguları tablo 11'de verilmiştir.

Tablo-11: F508del mutasyonu ile akciğer tomografi bulguları ilişkisi

		F508del homozigot			F508del heterozigot		
		Yok n %	Var n %	p	Yok n %	Var n %	p
Atelektazi	Yok	34 (%87,2)	10 (%83,3)	0,662	36 (%83,7)	8 (%100)	0,579
	Var	5 (%12,8)	2 (%16,7)		7 (%16,3)	0 (%0)	
Bronşiektazi	Yok	26 (%66,7)	5 (%45,5)	0,293	26 (%61,9)	5 (%62,5)	1,000
	Var	13 (%33,3)	6 (%54,5)		16 (%38,1)	3 (%37,5)	
Havalanma Artışı	Yok	29 (%76,3)	8 (%72,7)	1,000	33 (%80,5)	4 (%50)	0,088
	Var	9 (%75,0)	3 (%27,3)		8 (%19,5)	4 (%50)	
Lenfadenopati	Yok	29 (%76,3)	7 (%63,6)	0,451	28 (%68,3)	8 (%100)	0,090
	Var	9 (%23,7)	3 (%36,4)		13 (%31,7)	0 (%0)	
Buzlu Cam Görünüm	Yok	34 (%89,5)	11 (%100)	0,562	39 (%95,1)	6 (%75)	0,120
	Var	4 (%10,5)	0 (%0)		2 (%4,9)	2 (%25)	

Düzenli takiplere gelmeleri değerlendirildiğinde; 6. aydan önce tanı alanların (n=71, %69,9) almayanlara göre (n=31, %30,1) ve yakınmaları 6. aydan önce başlayanlarda (n=69, %69), başlamayanlara göre (n=31, %31) düzenli takiplere gelme oranı, anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla p=0,036 ve p=0,012).

Düzenli takibe gelen olgularda; atelektazi (n=8, %16,0), bronşiektazi (n=21, %42,9), havalanma artışı (n=15, %30,6), lenfadenopati (n=14, %28,6) ve buzlu cam görünümü (n=4, %8,2) açısından, gelmeyen olgulardaki atelektazi (n=42, %84,0), bronşiektazi (n=28, %57,1), havalanma artışı (n=34, %59,4), lenfadenopati (n=35, %71,4) ve buzlu cam görünümü (n=45, %91,8) arasında anlamlı fark saptanmadı.(sırasıyla p=0,335, p=0,334, p=0,481, p=0,262, p=0,576)

Erken tanı alan olgularda; atelektazi (n=1, %4,3), bronşiektazi (n=8, %36,4), havalanma artışı (n=5, %22,7), lenfadenopati (n=7, %31) ve buzlu cam görünümü (n=3, %13,6) açısından, geç tanı alan olgulardaki atelektazi (n=22, %95,7), bronşiektazi (n=14, %63,6), havalanma artışı (n=17, %77,3), lenfadenopati (n=15, %68,2) ve buzlu cam görünümü (n=19, %86,4) arasında anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla p=0,137, p=0,787, p=0,766, p=0,548, p=0,129).

Solunum fonksiyon testi, 32 olguya yapıldı. İlk SFT’de FEV1 ortalama= %87,4±21,4 (en düşük= %33, en yüksek= %118), zorlu vital kapasite (FVC) ortalama= %87,03±19,5 (en düşük= %43, en yüksek= %115), tepe akım hızı (PEF) ortalama 75,5±14,9 (en düşük= 52, en yüksek= 118), FEF25-75 ortalama= %74,5±25,8 (en düşük= %14, en yüksek= %135), FEV1/FVC ortalama= %100,9±9,6 (en düşük= %77, en yüksek= %118) idi. Olguların son SFT’lerinde, FEV1 ortalama= %86,2±25,01 (en düşük= %30, en yüksek= %129), FVC ortalama= %86,11±23,1 (en düşük= %31, en yüksek= %131), PEF ortalama= 75,4±17,9 (en düşük= 41, en yüksek= 112), FEF25-75 ortalama= %74,0±29,9 (en düşük= %19, en yüksek= %122), FEV/FVC, ortalama= %99,9±10,3 (en düşük= %74, en yüksek= %116) idi.

Düzenli takibe gelen olgularla gelmeyenler arasında ilk SFT değerlerinde anlamlı fark saptanmazken, son SFT değerlerinde FVC değeri düzenli takibe gelen olgularda (ortanca=91, en düşük=45, en yüksek=131), diğerlerine göre (ortanca=80, en düşük=31, en yüksek=113) anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,043) (Tablo 12).

Tablo-12: Olguların takip durumu ile akciğer SFT ilişkisi

	Düzensiz Takip		Düzenli Takip		p
	n (%)	Medyan (min-maks)	n (%)	Medyan (min-maks)	
İlk SFT FEV1	11 (%35,4)	90 (33-118)	20 (%64,5)	90,5 (44-111)	0,951
İlk SFT FVC	11 (%35,4)	98(43-114)	20 (%64,5)	89,0 (54-115)	0,476
İlk SFT PEF	11 (%35,4)	66 (57-90)	20 (%64,5)	79,5 (52-118)	0,244
İlk SFT Mef 25-75	11 (%35,4)	76 (14-135)	20 (%64,5)	76 (23-113)	1,000
İlk FEV1/FVC	11 (%35,4)	100 (77-114)	20 (%64,5)	103 (84-118)	0,197
Son SFT FEV1	9(%34,6)	89 (30-115)	17(%65,4)	95 (47-129)	0,588
Son SFT FVC	9(%34,6)	80(31-113)	17(%65,4)	91 (45-131)	0,043
Son SFT PEF	9(%34,6)	70(41-92)	17(%65,4)	78 (51-112)	0,475
Son SFT Mef 25-75	9(%34,6)	80 (19-110)	17(%65,4)	75 (25-122)	0,798
Son FEV/FVC	9(%34,6)	104 (74-116)	17(%65,4)	98 (80-116)	0,238

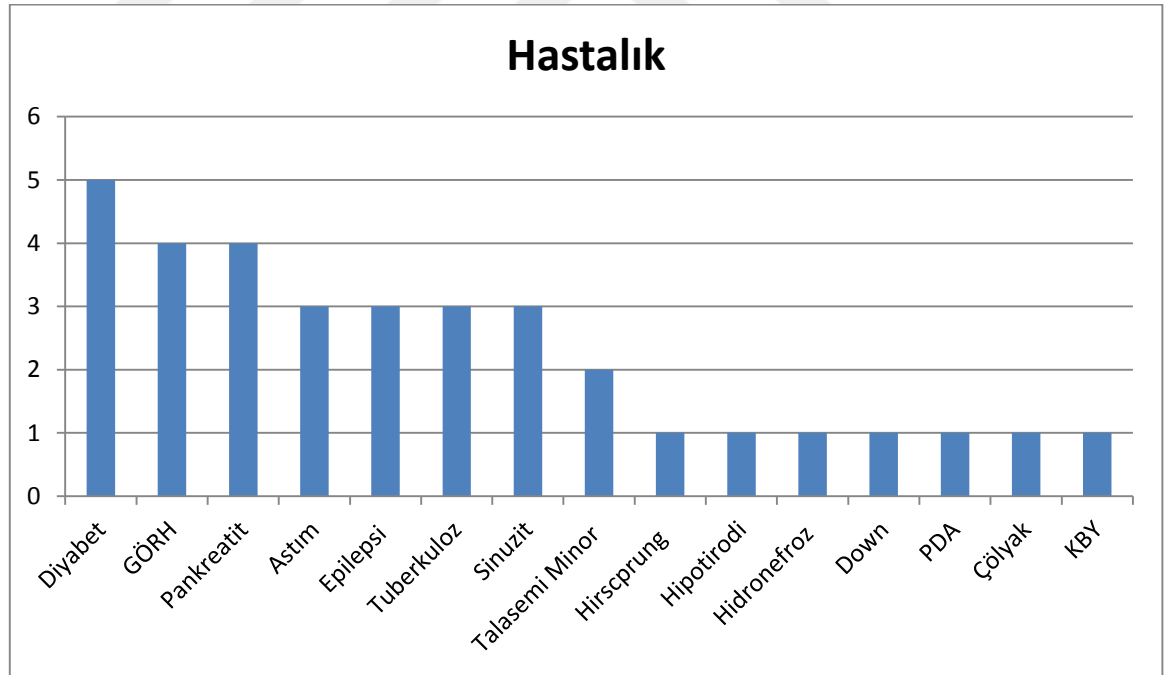
Erken tanı alan olgularda, ilk SFT değerlerinde FEV1/FVC oranı (ortanca=105, en düşük=84, en yüksek=118), diğerlerine göre (ortanca=88, en düşük=77, en yüksek=105) yüksek saptandı (p=0,036). Son SFT değerlerindeki birim sayıları grupları karşılaştırmak için yeterli değildi (Tablo 13).

Tablo-13: Olguların tanı yaşı ile akciğer SFT ilişkisi

	Erken Tanı		Geç Tanı		p
	n (%)	Medyan (min-maks)	n (%)	Medyan (min-maks)	
İlk SFT FEV1	21 (%72,4)	86 (44-118)	8 (%27,5)	87,0 (33-111)	0,429
İlk SFT FVC	21 (%72,4)	87(54-115)	8 (%27,5)	92,0 (43-106)	0,756
İlk SFT PEF	21 (%72,4)	79 (52-118)	8 (%27,5)	70 (57-92)	0,349
İlk SFT Mef 25-75	21 (%72,4)	79 (23-113)	8 (%27,5)	65 (14-97)	0,184
İlk FEV1/FVC	21 (%72,4)	105 (84-118)	8 (%27,5)	88 (77-105)	0,036
Son SFT FEV1	19(%73,1)	95 (47-122)	7(%26,9)	89 (30-129)	*
Son SFT FVC	19(%73,1)	91(45-131)	7(%26,9)	78 (31-127)	*
Son SFT PEF	19(%73,1)	78(59-112)	7(%26,9)	64 (41-104)	*
Son SFT Mef 25-75	19(%73,1)	80 (28-122)	7(%26,9)	79 (19-121)	*
Son FEV/FVC	19(%73,1)	102 (80-116)	7(%26,9)	97 (74-116)	*

* Mutasyon gözlenen grupta birim sayısı istatistiksel karşılaştırma yapmak için yeterli olmadığından test yapılamamıştır.

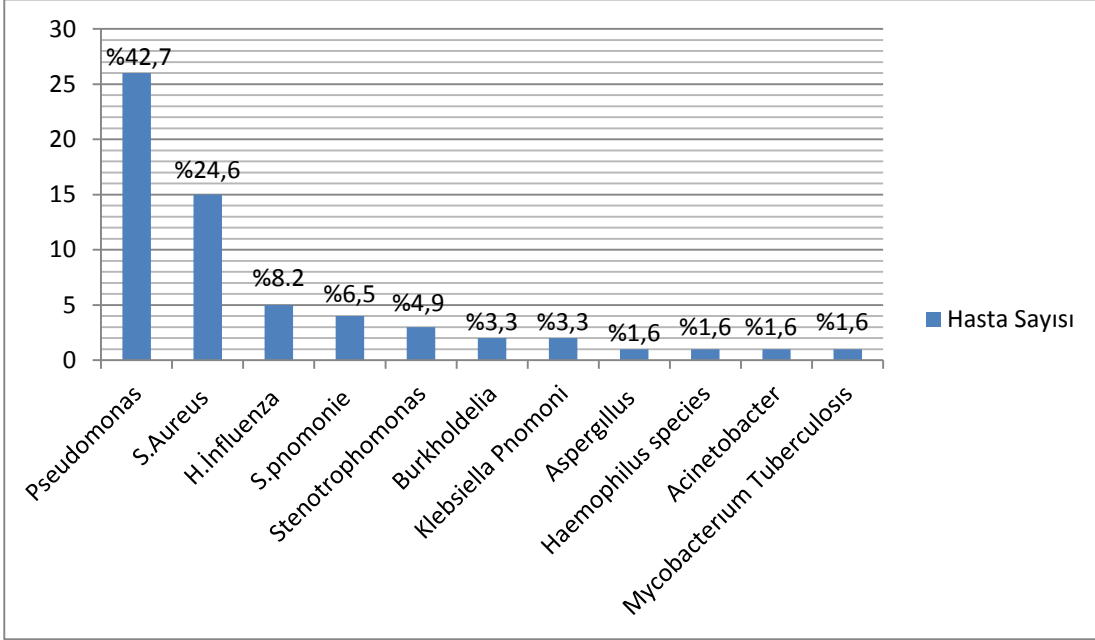
Yirmi dokuz (%25,9) KF dışında ek hastalık öyküsü mevcuttu. Eşlik eden hastalıklar Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil-4: Kistik Fibrozis dışı eşlik eden hastalıklar

Balgam kültürleri 80 (%71,4) olguda değerlendirildi. Son 3 balgam kültürü bakılan olguların 40'ında (%50) çeşitli zamanlarda 62 etkene yönelik üreme

saptandı. En sık üreyen etken, *Pseudomonas Aeruginosa* (n=26, %%42,7), ikinci etken *Staphiloccocus Aureus* (n=15 %24,6) idi. Üremeler Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil-5: Balgamda üreme varlığının sıklık sırasına göre dağılımı

F508del homozigot mutasyon pozitif olguların balgam kültürlerinde üreme varlığı (n=8, %61,5), mutasyon taşımayanlarla (n=24, %46,2) benzerdi. F508del heterozigot mutasyon taşıyan olguların balgam kültürlerinde üreme varlığı (n=8, %44,4), mutasyon taşımayanlarla (n=28, %50) benzerdi. *Haemophilus İnfluenza*, *Staphiloccocus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa* ile F508del mutasyonu ilişkisi tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo-14: F508del mutasyonu ile balgamda üreme ilişkisi

		F508del homozigot			F508del heterozigot		
		Yok n %	Var n %	p	Yok n %	Var n %	p
Balgamda Üreme	Yok	28 (%53,8)	5 (%38,5)	0,367	28 (%50)	5 (%55,6)	1,000
	Var	24 (%46,2)	8 (%61,5)		28 (%50)	8 (%44,4)	
H. İnfluenza	Yok	49(%92,5)	11 (%91,7)	1,000	52 (%92,9)	8 (%88,9)	0,538
	Var	4 (%7,5)	1 (%8,3)		4(%7,1)	1 (%11,1)	
S.Aureus	Yok	44(%83,0)	9 (%75,0)	0,680	46 (%82,1)	7 (%77,8)	0,667
	Var	9 (%17,0)	3 (%25,0)		10(%17,9)	2 (%22,2)	
Pseudomonas	Yok	35 (%67,3)	7 (%53,8)	0,518	36 (%64,3)	6 (%66,7)	1,000
	Var	17 (%32,7)	6 (%46,2)		20 (%35,7)	3 (%33,3)	

Düzenli takibe gelen olguların; balgamda üreme varlığı (n=33, %50,8), *Haemophilus İnfluenza* (n=4, %6,1), *Staphiloccocus Aureus* (n=12, %18,2), *Pseudomonas. Aeruginosa* (n=19, %29,2) üremesi, gelmeyenlerin balgamda üreme varlığı (n=5, %41,7), *Haemophilus İnfluenza* (n=0, %0), *Staphiloccocus Aureus* (n=2, %18,2), *Pseudomonas Aeruginosa* (n=5, %41,7) üremesi arasında fark saptanmadı (sırasıyla p=0,755, p=1,000, p=1,000, p=0,500).

Erken tanı almış olan olguların; balgamda üreme varlığı (n=15, %50,0), *Haemophilus İnfluenza* (n=3, %6,3), *Staphiloccocus Aureus* (n=8, %16,7), *Pseudomonas. Aeruginosa* (n=13, %27,1) üremesi, geç tanı alanların balgamda üreme varlığı (n=15, %50,0), *Haemophilus İnfluenza* (n=2, %6,7), *Staphiloccocus Aureus* (n=6, %20,0), *Pseudomonas. Aeruginosa* (n=12, %40,0) üremesi arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=1,000, p=1,000, p=0,767, p=0,319).

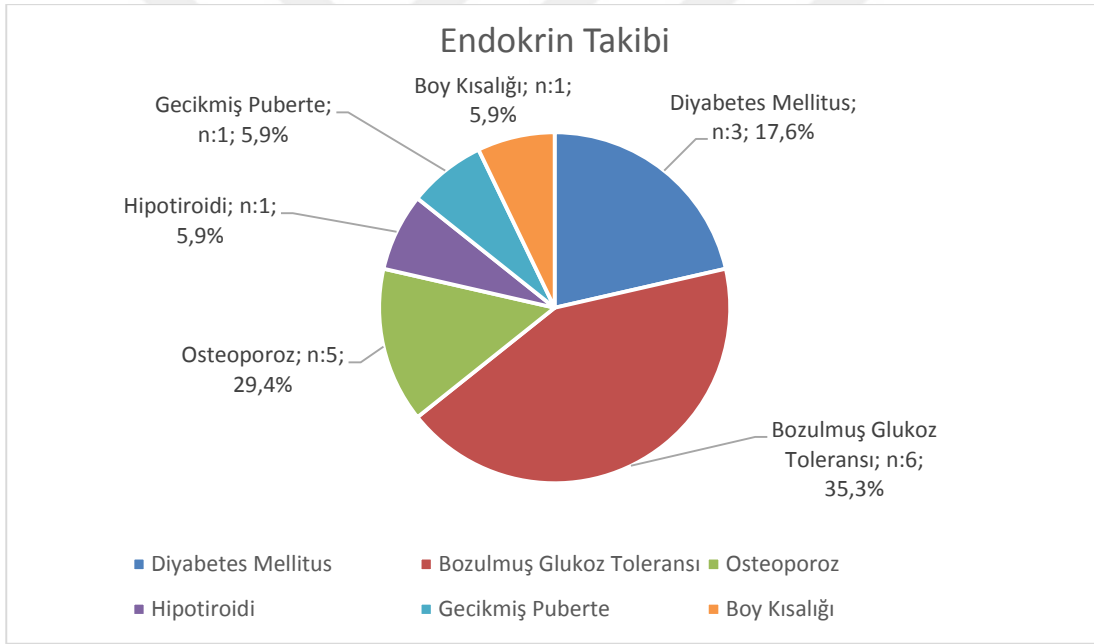
1. Endokrinolojik Bulgular

On yedi olgu (%15,1) endokrinoloji takibindeydi. Bu olgulardan 3'ü (%17,6) KFe bağlı diyabetes mellitus tanısıyla, 6'sı (%35,2) bozulmuş glukoz toleransı nedeniyle izlenmekteydi. Diğerleri şekil 6'da verilmiştir.

Dört olguda (%3,9) hipokalsemi, 21'inde (%23,6), D vitamini düşüklüğü, 1'inde (%1,1) hipofosfatemisi saptandı. Hipomagnezemi ve alkalin fosfataz yüksekliği hiçbir olguda saptanmadı. Üç (%5,8) olguda parathormon yüksekliği saptandı. Açlık kan şekeri 2 (%3,3) olguda yüksek, açlık insülin 7 (%13,5) olguda düşük ve 3 (%5,8) olguda yüksek saptandı. Hemogloblin A1c, 9 (%15,3) olguda üst sınır (%6) üzerinde saptandı. Olguların sonuçları tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo-15: Endokrinolojik parametreleri değerlendirmesi

Biyokimya paratmesi	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
Kalsiyum	4 (%3,9)	82 (%80,4)	16 (%14,3)	102 (%100)
Fosfor	1 (%1,1)	63 (%67)	16 (%15,7)	94 (%100)
Magnezyum	0 (%0)	66 (%75,9)	21 (%18,8)	87 (%100)
25 Hidroksi Vitamin D	29 (%32,5)	57 (%64,0)	3 (%3,4)	89 (%100)
Alkalen Fosfataz	5 (%5,1)	93 (%94,9)	0 (%0)	98 (%100)
Parathormon	11 (%15,4)	52 (%74,3)	3 (%5,8)	70 (%100)
İnsulin	7 (%13,5)	42 (%80,8)	3 (%5,8)	52 (%100)
Açlık kan şekeri	0 (%0)	59 (%96,7)	2 (%3,3)	61 (%100)
Hemoglobin A1c	0 (%0)	50 (%84,7)	9 (%15,3)	59 (%100)



Şekil-6: Endokrin takibi

Otuz dört olguya (%30,4) kemik dansitometri yapılmıştı. Z skoru ortalama= $0,8 \pm 0,2$ (en düşük= -2,9, en yüksek= 1,5) idi. Z skoru 5 (%14,7) olguda osteoporotik ($< -2,5$), 7 olguda (%20,6) osteopenik (-1,5- -2,5) saptandı. Yirmi iki olguda ise normal saptandı. Gram cinsinden 1 cm²'deki kemik mineral yoğunluğu (BMD) değeri ortalama $0,57 \pm 0,12$ g/cm² (en düşük= 0,35 g/cm², en yüksek= 0,88 g/cm²) idi. Kemik yaşı kronolojik yaşa göre 1 yıldan fazla gecikme olan olgu sayısı 30 (%46,2) idi. Otuz

beş (%53.8) olgunun kemik yaşı normal saptandı.

F508del homozigot mutasyonu mevcut olan olguların kalsiyum düzeyi (ortanca= 9,3 mg/dL, en düşük= 8,6 mg/dL, en yüksek= 10,2 mg/dL), diğerlerine göre(ortanca= 9,8 mg/dL, en düşük= 7,6 mg/dL, en yüksek= 12,4 mg/dL) anlamlı olarak düşüktü (p=0,012). Bakılan diğer endokrinolojik parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

Tablo-16: F508del mutasyonu olan ve olmayan olguların endokrinolojik parametrelerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması

F508del Homozigot	Pozitif		Negatif		p
	n (%)	Medyan (min-maks)	n (%)	Medyan (min-maks)	
25 OH Vitamin D	15 (%20)	20 (8-42,1)	60 (%80)	22,4(8-53,3)	0,400
Kalsiyum	14 (%17,5)	9,3 (8,6-10,2)	66 (%82,5)	9,8 (7,6-12,4)	0,012
Fosfor	13 (%17,3)	4,7 (3,5-5,9)	62 (%17,5)	5 (3,5-7)	0,488
Magnezyum	13 (%18,5)	2,0 (1,7-2,4)	57 (%81,5)	2,1 (1,7-2,9)	0,382
Alkalen Fosfataz	13 (%16,4)	238 (99-411)	66 (%83,6)	219 (70-400)	0,197
Parathormon	11 (%18,3)	42,4 (15,1-111)	49 (%81,7)	41,3 (11,7-518)	0,229
İnsulin	8 (%18,6)	6,0 (1,6-11,6)	35 (%81,4)	8,2 (1,1-25,6)	0,332
Açlık Kan Şekeri	9 (%18,7)	81 (72-136)	39 (%81,3)	87 (59-159)	0,435
Hemoglobin A1c	9 (%18,4)	5,6 (4,9-7,1)	40 (%81,6)	5,6 (3,5-6,5)	0,214
Dexa (Z skoru)	6 (%21,4)	-1,4(-2,9-0,2)	22 (%78,6)	-0,5 (-2,6- 3,5)	0,259
F508del Heterozigot					
25 OH Vitamin D	12 (%16,0)	30,4(14,1-46,8)	63 (%84,0)	21,4 (8-53,3)	0,117
Kalsiyum	13 (%16,2)	9,7 (8,7-10,6)	67 (%83,8)	9,7 (7,6-12,4)	0,647
Fosfor	11(%14,6)	4,9 (3,60-5,70)	64 (%83,4)	5,0 (3,50-7,00)	0,195
Magnezyum	11 (%15,7)	2,10(1,8-2,3)	59 (%74,3)	2,1(1,7-2,9)	0,831
Alkalen Fosfataz	13 (%16,4)	187 (89-400)	66 (%83,6)	230(70-411)	0,072
Parathormon	10 (%16,6)	38,7 (19,6-61,7)	50 (%83,4)	42,35(11,7-518)	0,384
İnsulin	8 (%18,6)	7,2 (1,5-14,6)	35 (%81,4)	7,4 (1,1-25,6)	0,915
Açlık Kan Şekeri	8 (%16,6)	79,5 (74-99)	40 (%83,4)	86 (59-159)	0,714
Hemoglobin A1c	8 (%16,3)	5,6 (4,9-6,0)	41 (%83,7)	5,6 (3,5-7,1)	0,863
Dexa(Z skoru)	5 (%17,8)	-0,29(-1,6 - 3,5)	23 (%82,2)	-0,7 (-2,9- 0,40)	0,154

Kemik yaşı kronolojik yaşa göre 1 yıldan fazla geri olan hastalar incelendiğinde; F508del homozigot mutasyon olan olgularda kemik yaşı geri olgu sayısı (n=8, %72,7), olmayanlara göre (n=15, %35,7) anlamlı olarak fazlaydı (p=0,041).

F508del homozigot ve heterozigot mutasyonu olan olguların endokrinolojik tetkikleri, düşük, yüksek ve normal göre anlamlı saptanmadı. Bulgular tablo 17’te verilmiştir.

Tablo-17: F508del mutasyonu ile endokrinolojik tetkikleri

		F508del homozigot			F508del heterozigot		
		Yok n %	Var n %	p	Yok n %	Var n %	p
25 OH Vitamin D	Düşük	13 (%21,7)	4 (%26,7)	0,869	17 (%27,0)	0 (%0)	0,099
	Normal	44 (%73,3)	11 (%73,3)		43 (%68,3)	12 (%100)	
	Yüksek	3 (%5,0)	0 (%0)		3 (%4,8)	0 (%0)	
Kalsiyum	Düşük	2 (%3,0)	0 (%0)	0,103	2 (%3,0)	0 (%0)	0,610
	Normal	49 (%74,2)	14 (%100)		51 (%76,1)	12 (%92,3)	
	Yüksek	15 (%22,7)	0 (%0)		14 (%17,5)	1 (%7,7)	
Fosfor	Düşük	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1,000	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,156
	Normal	43 (%69,4)	9 (%69,2)		42 (%65,6)	10 (%90,9)	
	Yüksek	19 (%30,6)	4 (%30,8)		22 (%34,4)	1 (%9,1)	
Magnezyum	Düşük	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,498	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,273
	Normal	42 (%73,7)	11 (%84,6)		43 (%72,9)	10 (%90,9)	
	Yüksek	15 (%26,3)	2 (%15,4)		16 (%27,1)	1 (%9,1)	
Alkalin Fosfataz	Düşük	4 (%6,1)	1 (%7,7)	1,000	3 (%4,5)	2 (%15,4)	0,188
	Normal	62 (%93,9)	12 (%92,3)		63 (%95,5)	11 (%84,6)	
	Yüksek	0 (%0,0)	0 (%0,0)		0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Parathormon	Düşük	7 (%14,3)	1 (%9,1)	0,230	6 (%12,0)	2 (%20,0)	0,444
	Normal	38 (%77,6)	7 (%63,6)		37 (%74,0)	8 (%80,0)	
	Yüksek	4 (%8,2)	3 (%27,3)		7 (%14,0)	0 (%0)	
Hemoglobin A1c	Düşük	1 (%2,5)	0 (%0)	0,313	1 (%2,4)	0 (%20,0)	0,431
	Normal	34 (%85,0)	6 (%66,7)		32 (%78,0)	8 (%100,0)	
	Yüksek	5 (%12,5)	3 (%33,3)		8 (%19,5)	0 (%0)	
Kemik Yaşı	Geri	15 (%35,7)	8 (%72,7)	0,041	21 (%45,7)	2 (%28,6)	0,685
	Normal	27 (%64,3)	3 (%27,3)		25 (%54,3)	5 (%71,4)	

Düzenli takiplere gelen olgularda; parathormon düzeyi (ortanca= 37,05 pg/ml, en düşük= 11,5 pg/ml, en yüksek= 518 pg/ml), gelmeyenlere göre (ortanca= 60,1 pg/ml, en düşük= 32,2 pg/ml, en yüksek= 105 pg/ml) anlamlı düşük saptandı ve laboratuvar alt sınırına göre gelenlerde (n=11, %19,6), gelmeyenlere göre (n=0, %0) anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla p=0,008, p=0,045). Diğer endokrin parametrelerde fark saptanmadı. Bulgular tablo 18 ve tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo-18: Olguların takip durumu ile endokrinolojik parametrelerin ortanca değerlerinin karşılaştırılması

	Düzensiz Takipli		Düzenli Takipli		p
	n (%)	Ortanca (en düşük-en yüksek)	n (%)	Ortanca (en düşük-en yüksek)	
25 OH Vitamin D	17 (%20,0)	17,8(8,0-32,8)	68 (%80,0)	21,2 (8-53,3)	0,251
Kalsiyum	28 (%28,5)	9,5 (8,0-12,4)	70 (%71,5)	9,7 (7,6-11,3)	0,188
Fosfor	22(%24,4)	5,0 (3,50-7,0)	68 (%75,6)	4,95 (2,90-6,90)	0,944
Magnezyum	15 (%18,1)	2,10(1,7-2,9)	68 (%81,9)	2,1(1,7-2,6)	0,175
Alkalen Fosfataz	25 (%26,3)	217 (99-364)	70 (%73,7)	222(70-411)	0,679
Parathormon	12 (%17,6)	60,1 (32,2-105)	56 (%82,4)	37,05(11,5-518)	0,008
İnsulin	6 (%11,5)	8,9 (2,6-23,5)	46 (%88,5)	7,8 (1,1-26,1)	0,585
Açlık Kan Şekeri	11 (%18,3)	87,0 (71-136)	49 (%81,7)	81 (59-159)	0,080
Hemoglobin A1c	8 (%14,1)	5,6 (4,7-6,0)	49 (%85,9)	5,6 (3,5-6,7)	0,884
Dexa(Z skoru)	5 (%15,1)	-1,0(-2,6 - 0,3)	28 (%84,9)	-0,5 (-2,9- 3,50)	0,942

Tablo-19: Olguların takip durumu ile endokrinolojik sonuçlar ilişkisi

Takip Durumu		Düzensiz n %	Düzenli n %	p
25 OH Vitamin D	Düşük	4 (%23,5)	16 (%23,5)	1,000
	Normal	13 (%76,5)	49 (%72,1)	
	Yüksek	0 (%0)	3 (%4,4)	
Kalsiyum	Düşük	1 (%3,6)	3 (%4,3)	0,806
	Normal	24 (%85,7)	55 (%78,6)	
	Yüksek	3 (%10,7)	12 (%17,1)	
Fosfor	Düşük	0 (%0,0)	1 (%1,5)	0,705
	Normal	16 (%72,7)	44 (%64,7)	
	Yüksek	6 (%27,3)	23 (%33,8)	
Magnezyum	Düşük	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,178
	Normal	9 (%60,0)	54 (%79,4)	
	Yüksek	6 (%40,0)	14 (%20,6)	
Alkalen Fosfataz	Düşük	1 (%4,0)	4 (%5,7)	1,000
	Normal	24 (%96,0)	66 (%94,3)	
	Yüksek	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Parathormon	Düşük	0 (%0)	11 (%19,6)	0,045
	Normal	9 (%75,0)	42 (%75,0)	
	Yüksek	3 (%25,0)	3 (%5,4)	
Hemoglobin A1c	Düşük	0 (%0)	1 (%2,0)	0,644
	Normal	8 (%100,0)	40 (%81,6)	
Kemik Yaşı	Geri	5 (%55,6)	24 (%44,4)	0,721
	Normal	4 (%44,4)	30 (%55,6)	

Hemoglobin A1c düzeyi normal aralıklarına göre geç tanı alan olgularda (n=6, %33,3), diğerlerine (n=3, %7,5) göre yüksek bulundu (p=0,029). Diğer endokrin değerlendirmelerinde erken ve geç tanı almalarına göre anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 20-21)

Tablo-20: Olguların tanı yaşı ile endokrinolojik parametrelerin ortanca değerlerinin karşılaştırılması

Tanı	Erken		Geç		p
	n (%)	Ort (min-maks)	n (%)	Ort (min-maks)	
25 OH Vitamin D	56 (%63,6)	20,6(8,0-53,3)	32 (%36,4)	21,0 (8-51,0)	0,690
Kalsiyum	64 (%65,3)	9,7 (7,6-12,4)	34 (%34,7)	9,7 (8,0-11,3)	0,796
Fosfor	58(%64,4)	5,15 (2,90-7,0)	32 (%35,6)	4,80 (3,60-6,60)	0,385
Magnezyum	57 (%67,1)	2,0(1,7-2,9)	28 (%32,9)	2,1(1,7-2,4)	0,403
Alkalen Fosfataz	61 (%63,5)	215 (99-411)	35 (%36,5)	230(70-391)	0,451
Parathormon	47 (%69,1)	35,7 (11,5-105,8)	21 (%30,9)	49,5(15,1-518)	0,117
İnsulin	36 (%69,2)	7,8 (1,1-26,1)	16 (%30,8)	8,25 (1,2-23,5)	0,866
Açlık Kan Şekeri	41 (%67,2)	79,0 (59-159)	20 (%32,8)	87,5 (73-131)	0,219
Hemoglobin A1c	40 (%68,9)	5,6 (3,5-7,10)	18 (%31,1)	5,7 (4,7-6,7)	0,247
Dexa(Z skoru)	20 (%58,8)	-0,60(-2,9 - 3,5)	14 (%41,2)	-0,5 (-2,7- 0,20)	0,592

1. Alerji Bulguları

Dört (%3,9) olgu astım tanısıyla takipliydi. Total Ig E düzeyi, 76 olguda bakılmıştı, olguların Ig E düzeyleri ortalama= 82,5±173,9 kU/L şeklindeydi. On dört (%18,4) olguda total Ig E düzeyi laboratuvar üst sınırına göre yüksekti. Eozinofilik Katyonik Protein (ECP) düzeyi 62 olguda bakılmıştı. Olguların ECP düzeyi ortalama= 29,2±24,2 ng/mL idi. Kırk dört (%71) olguda laboratuvar üst sınırına göre yüksekti. İki (%1,9) olgu ABPA tanısıyla izlenmekteydi. Aspergillus spesifik Ig E 65 olgunun 9'unda (%13,8) pozitif saptandı.

F508del homozigot ya da heterozigot mutasyonu olan olgularla diğerleri arasında; aspergillus spesifik IgE, Total IgE ve ECP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo-21: Olguların tanı yaşı ile endokrinolojik parametrelerinin yüksek, düşük veya normal aralıklarına göre karşılaştırılması

Tanı		Erken n %	Geç n %	p
25 OH Vitamin D	Düşük	14 (%25,0)	7 (%21,9)	0,910
	Normal	40 (%71,4)	24 (%75,0)	
	Yüksek	2 (%3,6)	1 (%3,1)	
Kalsiyum	Düşük	3 (%4,7)	1 (%2,9)	0,756
	Normal	50 (%78,1)	29 (%85,3)	
	Yüksek	11 (%17,2)	4 (%11,8)	
Fosfor	Düşük	1 (%1,7)	0 (%0)	0,185
	Normal	35 (%60,3)	25 (%78,1)	
	Yüksek	22 (%37,9)	7 (%21,9)	
Magnezyum	Düşük	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0,783
	Normal	45 (%78,9)	21 (%75,0)	
	Yüksek	12 (%21,1)	7 (%25,0)	
Alkalin Fosfataz	Düşük	2 (%3,3)	3 (%8,6)	0,351
	Normal	59 (%96,7)	32 (%91,4)	
	Yüksek	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Parathormon	Düşük	8 (%17,0)	3 (%14,3)	0,312
	Normal	36 (%76,6)	14 (%66,7)	
	Yüksek	3 (%6,4)	4 (%19,0)	
Hemoglobin A1c	Düşük	1 (%2,5)	0 (%0)	0,029
	Normal	36 (%90,0)	12 (%66,7)	
	Yüksek	3 (%7,5)	6 (%33,3)	
Kemik Yaşı	Geri	18 (%40,0)	12 (%60,0)	0,180
	Normal	27 (%60,0)	8 (%40,0)	

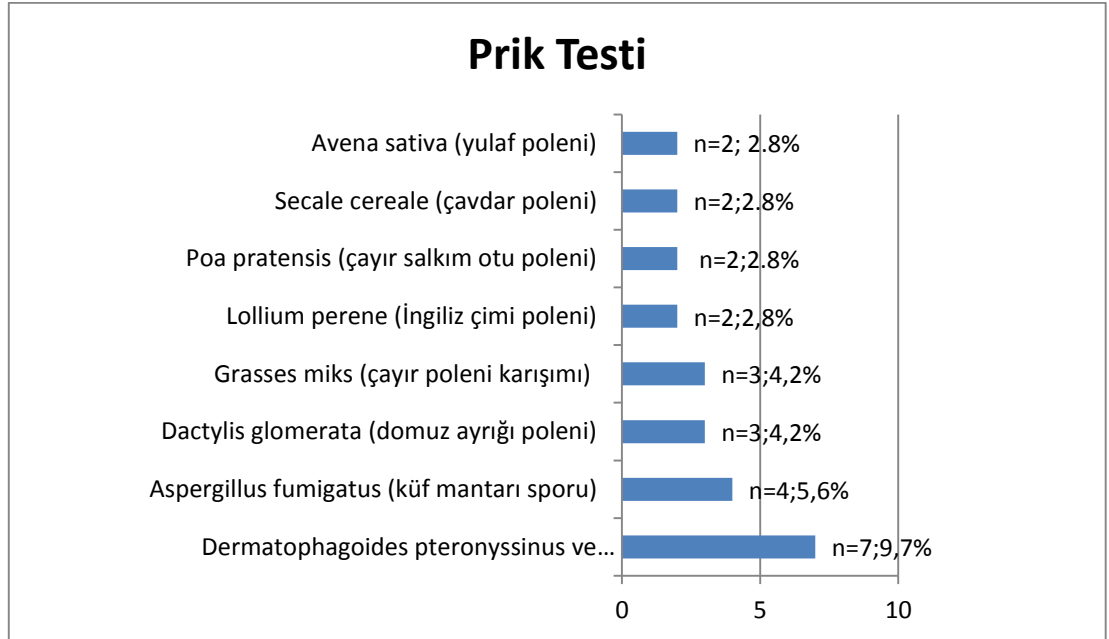
Tablo-22: F508del mutasyonu olan olgularda alerjik parametrelerle ilişkisi

F508del Homozigot	Pozitif		Negatif		p
	n (%)	Medyan (min-maks)	n (%)	Medyan (min-maks)	
Aspergillus Spesifik IgE (kU/L)	10 (%18,5)	0,01 (0-3,15)	44 (%81,5)	0,01 (0-15,9)	0,559
Total IgE (kU/L)	11 (%17,1)	17,1 (3,9-222)	53 (%82,9)	12,8 (2,1-993)	0,563
Eozinofilik Katyonik Protein (ng/mL)	10 (%19,1)	16,7 (4,41-174))	41 (%80,4)	16,3 (3,2-108)	0,585
F508del Heterozigot					
Aspergillus Spesifik IgE	9 (%16,6)	0,01 (0-11,7)	45 (%83,4)	0,01 (0-15,9)	0,711
Total IgE (kU/L)	12 (%18,7)	9,82 (3,46-289)	52 (%81,3)	17,6 (2,14-993)	0,063
ECP (ng/mL)	7 (%13,7)	23,6 (12,2-83,5)	44 (%86,3)	16,2(3,25-174)	0,353

Düzenli takibe gelen olgularda; total IgE (ortanca= 17,3 kU/L, en düşük= 2,14 kU/L, en yüksek= 993 kU/L), aspergillus spesifik IgE (ortanca= 0,01 kU/L, en düşük= 0 kU/L, en yüksek= 15,9 kU/L) ve ECP (ortanca= 19,0 ng/mL, en düşük= 3,25 ng/mL, en yüksek= 174 ng/mL) ile gelmeyenler arasında total IgE (ortanca= 17,1 kU/L, en düşük= 3,50 kU/L, en yüksek= 293 kU/L), aspergillus spesifik IgE (ortanca= 0,01, en düşük=0, en yüksek=12,9, p=1,000), ve ECP (ortanca= 15,6 kU/L, en düşük= 4,41 kU/L, en yüksek= 106 kU/L) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,662, p=1,000, p=0,583).

Erken tanı alan olgularda; total IgE (ortanca= 13,5 kU/L, en düşük= 2,14 kU/L, en yüksek= 644 kU/L), aspergillus spesifik IgE (ortanca= 0,01 kU/L, en düşük= 0 kU/L, en yüksek= 14,9 kU/L) ve ECP (ortanca= 16,8 ng/mL, en düşük= 3,25 ng/mL, en yüksek= 108 ng/mL) ile geç tanı alan olgularda total IgE (ortanca=32,6 kU/L, en düşük=3,50 kU/L, en yüksek=933 kU/L), aspergillus spesifik IgE (ortanca=0,02, en düşük=0, en yüksek=15,9) ve ECP (ortanca=24,5, en düşük=6,33, en yüksek=174) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,270, p=0,479 ve p=0,251).

Alerjenlerle deri prik testi 72 olgunun 13'ünde (%18,1) pozitif. En sık akar alerjisi mevcuttu (n=7, %9,7). Beş (%7) olguda çoklu etkene alerjik yanıt ve 2 (%2,8) olguda deri hiperreaktivitesi saptandı. (Şekil 7).



Şekil-7: Prik testi değerlendirilmesi

3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Dört (%3,9) olguda gastroözefageal reflü, 4 olguda (%3,9) pankreatit, 1 olguda (%0,9) hirsprung, 1 (%0,9) olguda çölyak tanısı vardı. üç (%2,9) olgu mekonyum ileusu tanısıyla opere edilmişti.

Olguların albumin, prealbumin, ferritin, A vitamini ve E vitamini düzeyleri tablo 23'de verilmiştir.

Tablo-23: Gastrointestinal parametrelerin değerlendirilmesi

Biyokimya parametresi	Min-Maks Ortalama	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
A vitamini (µmol/L)	0.11-2,59 1,12±0,47	7 (%9,5)	66 (%90,5)	0 (%0)	73 (%100)
E Vitamini (µmol/L)	5,10-54,9 24,9±11,4	12 (%15,5)	65 (%84,5)	0 (%0)	77 (%100)
Albumin (g/dL)	2-5,1 3,9±0,5.	55 (%52,9)	46 (%44,2)	3 (%2,9)	104 (%100)
Prealbumin (g/dL)	0.06-0,60 0.17±0.08	23 (%40,5)	34 (%59,6)	0 (%0)	57 (%100)
Ferritin (ng/mL)	4.8-782 84.1±15,9	8 %9.0	72 (%80,9)	9 (%10,1)	89 (%100)

A vitamini düzeyi; F508del homozigot mutasyonu olan olgularda (ortanca= 0,95 µmol/L, en düşük= 0,35 µmol/L, en yüksek= 1,80 µmol/L) olmayanlara göre (ortanca= 1,23 µmol/L, en düşük= 0,37 µmol/L, en yüksek= 2,80 µmol/L) anlamlı düşük saptandı (p=0,017). E vitamini düzeyi; F508del homozigot pozitif olanlar olgularla (ortanca= 15,75 µmol/L, en düşük= 9,41 µmol/L, en yüksek= 33,3 µmol/L) olmayanlar arasında (ortanca= 25,1 µmol/L, en düşük= 5,1 µmol/L, en yüksek= 54,9 µmol/L) anlamlı fark saptanmadı (p=0,099).

A vitamini düzeyi; F508del heterozigot mutasyonu olan olgularla (ortanca= 0,94 µmol/L, en düşük= 0,70 µmol/L, en yüksek= 1,80 µmol/L) olmayanlar arasında (ortanca= 1,2 µmol/L, en düşük= 0,35 µmol/L, en yüksek= 2,40 µmol/L)

fark saptanmadı. ($p=0,197$). E vitamini düzeyi; F508del heterozigot pozitif olan olgularla (ortanca= 25,7 $\mu\text{mol/L}$, en düşük= 8,7 $\mu\text{mol/L}$, en yüksek= 40,1 $\mu\text{mol/L}$) olmayanlar arasında (ortanca= 23 $\mu\text{mol/L}$, en düşük= 5,9 $\mu\text{mol/L}$, en yüksek= 45,9 $\mu\text{mol/L}$) anlamlı fark saptanmadı ($p=0,713$).

F508del homozigot mutasyonu veya heterozigot mutasyonu olan olgularla diğerleri arasında; A vitamini, E Vitamini, aPTT, albumin, prealbumin ve ferritin düzeyleri arasında fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo-24: F508del mutasyonu ile gastrointestinal sonuçlar ilişkisi

		F508del homozigot			F508del heterozigot		
		Yok n %	Var n %	p	Yok n %	Var n %	p
A Vitamini	Düşük	2 (%3,8)	2 (%14,3)	0,175	4 (%7,3)	0(%20,0)	0,799
	Normal	45 (%86,5)	12 (%85,7)		46 (%83,6)	11 (%100,0)	
	Yüksek	5 (%9,6)	0 (%0)		5 (%9,1)	0 (%0)	
E Vitamini	Düşük	7 (%13,2)	0 (%0)	0,403	6 (%10,9)	1(%8,3)	1,000
	Normal	43 (%81,1)	14 (%100)		46 (%83,6)	11 (%91,7)	
	Yüksek	3 (%5,7)	0 (%0)		3(%5,5)	0 (%0)	
aPTT	Düşük	4 (%7,6)	0(%0)	0,446	2 (%3,6)	2(%22,2)	0,118
	Normal	42 (%79,2)	8 (%72,7)		44 (%80,0)	6 (%66,7)	
	Yüksek	7 (%13,2)	3 (%27,3)		9 (%16,4)	1 (%11,1)	
Albumin	Düşük	35 (%50,7)	8(%57,1)	0,813	36 (%52,2)	7(%50,0)	1,000
	Normal	33 (%47,8)	6 (%42,9)		32 (%46,4)	7 (%50,0)	
	Yüksek	1 (%1,5)	0 (%0)		1 (%1,4)	0 (%0)	
Prealbumin	Düşük	15 (%37,5)	5 (%62,5)	0,382	18 (%46,2)	2(%22,2)	0,130
	Normal	24 (%60,0)	3 (%37,5)		21 (%53,8)	8 (%66,7)	
	Yüksek	1 (%2,5)	0 (%0)		0(%0)	1 (%11,1)	
Ferritin	Düşük	5 (%8,2)	2(%14,3)	0,838	6 (%9,7)	1(%7,7)	0,503
	Normal	51 (%83,6)	11 (%78,6)		52 (%83,9)	10 (%76,9)	
	Yüksek	5 (%8,2)	1 (%7,1)		4 (%6,5)	2 (%15,4)	

Düzenli takibe gelen olgularla, gelmeyenler karşılaştırıldığında; A vitamini, E vitamini, aPTT, albumin, prealbumin ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 25).

Erken tanı alan olguların laboratuvar üst sınırlarına göre ferritin aralığı ($n=9$, %15,5), geç tanı alanlara göre ($n=0$, %0) anlamlı yüksek saptandı ($p=0,045$). Diğer gastrointestinal parametrelerde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 23).

Pankreatik enzim replasman tedavisi altında bakılan fekal elastaz, 41 (%36,6) olgunun 27'sinde (%65,8) 50 µg/g altında (ağır yetmezlik) idi. İki (%4,8) olguda 100-200 µg/g (hafif yetmezlik) mevcuttu.

Tablo-25: Olguların takip durumu ile gastrointestinal sonuçlar ilişkisi

Takip		Düzensiz n %	Düzenli n %	p
A Vitamini	Düşük	0 (%0)	7 (%11,1)	0,403
	Normal	13 (%86,7)	51 (%81,0)	
	Yüksek	2 (%13,3)	5 (%7,9)	
E Vitamini	Düşük	2 (%12,5)	10 (%15,8)	1,000
	Normal	13 (%81,3)	50 (%79,4)	
	Yüksek	1 (%6,3)	3 (%4,8)	
aPTT	Düşük	1 (%5,6)	3(%4,9)	0,873
	Normal	14 (%77,8)	50 (%82,0)	
	Yüksek	3 (%16,7)	8 (%13,1)	
Albumin	Düşük	17 (%58,6)	35(%49,3)	0,148
	Normal	10 (%34,5)	35 (%49,3)	
	Yüksek	2 (%6,9)	1 (%1,4)	
Prealbumin	Düşük	5 (%55,6)	18 (%37,5)	0,060
	Normal	3 (%33,3)	30 (%62,5)	
	Yüksek	1 (%11,1)	0 (%0)	
Ferritin	Düşük	1 (%6,3)	7(%9,9)	0,576
	Normal	12 (%75,0)	58 (%81,7)	
Tanı		Erken n %	Geç n %	
A Vitamini	Düşük	7 (%13,2)	0 (%0)	0,183
	Normal	41 (%77,4)	25 (%92,6)	
	Yüksek	5 (%9,4)	2 (%7,4)	
E Vitamini	Düşük	9 (%16,7)	3 (%11,1)	0,299
	Normal	41 (%75,9)	24 (%88,9)	
	Yüksek	4 (%7,4)	0 (%0)	
aPTT	Düşük	3 (%5,7)	1 (%3,7)	0,094
	Normal	39 (%73,6)	25 (%92,6)	
	Yüksek	11 (%20,8)	1 (%3,7)	
Albumin	Düşük	32 (%50,0)	20(%55,6)	0,715
	Normal	30 (%46,9)	16 (%44,4)	
	Yüksek	2 (%3,1)	0 (%0)	
Prealbumin	Düşük	19 (%46,3)	4 (%25,0)	0,259
	Normal	21 (%51,2)	12 (%75,0)	
	Yüksek	1 (%2,4)	0 (%0)	
Ferritin	Düşük	6 (%10,3)	2(%6,7)	0,045
	Normal	43 (%74,1)	28 (%93,3)	
	Yüksek	9 (%15,5)	0 (%0)	

Doksan yedi (%86,6) olgunun son tam dışkı analizine ulaşıldı. Yağ sindirim bozukluğu 63 (%64,8) olguda saptandı (Tablo 26).

Tablo-26: Gaita Sindirim değerlendirmesi

Gaita Sindirimi	Yağ Sindirimi	Yağ Sindirimi	Toplam
	Normal	Bozulmuş	
Nişasta Sindirimi Normal	17 %17,6	38 %39,1	55 %56,7
Nişasta Sindirimi Bozulmuş	17 %17,6	25 %25,7	42 %43,3
Toplam	34 %35,2	63 %64,8	97 %100

Tam dışkı analizinde yağ sindirimi bozukluğu ile F508del homozigot mutasyonu olması (n=10, %76,9) ya da olmaması (n=40, %60,6) arasında ve F508del heterozigot mutasyon olması (n=8, %61,5) ya da olmaması (n=42, %63,6) arasında fark saptanmadı (sırasıyla p=0,353, p=1,000).

Düzenli takibe gelmeyen olgular karşılaştırıldığında, son gaitada yağ sindirimi bozuk olan hasta oranı (n=11, %71,0), gelen olgulara göre (n=19, %35,2) anlamlı olarak fazlaydı (p=0,046).

Erken tanı alan olgularla (n=41, %67,2), daha geç tanı alanlar (n=18, %54,5) arasında, son gaitada yağ sindiriminde bozukluğu açısından fark saptanmadı (p=0,267).

4. İmmunolojik Bulgular

Yetmiş beş (%66,9) olgunun Ig G-A-M düzeylerine ulaşıldı ve bulgular tablo 27 'de verilmiştir. Elli üç (%47,3) olgunun lenfosit altgrupları sonucuna ulaşıldı. CD3 (ortalama=69,6±7,07, en düşük=56,8, en yüksek=85,7), CD4 (ortalama=36,3±6,47 en düşük=24,6, en yüksek=52,6), CD8 (ortalama=27,1±6,24, en düşük=16,2, en yüksek=41,30), CD19 (ortalama=16,7±7,80, en düşük=7,8, en yüksek=40,7) ve CD3(+)Cd16(+)Cd56(+) (ortalama=10,8±5,92, en düşük=0,90, en yüksek=24,3) değerleri tüm olgularda yaşlarına göre normal sınırlardaydı.

Tablo-27: Olguların immunglobulin G,A ve M düzeyleri

	Min-Maks Ortalama	Yaşına göre Düşük (%)	Yaşına göre Normal (%)	Yaşına göre Yüksek (%)	Toplam (%)
Ig G (mg/dl)	267-2790 1095±535,3	6 (%8,1)	62 (%83,8)	6 (%8,1)	75 %100
Ig A (mg/dl)	17-720 160.3±129,8	4 (%5,4)	63 (%85,1)	7 (%9,4)	74 %100
Ig M (mg/dl)	42,5-443 127,8±71,6	5 (%7,0)	65 (%91,5)	1 (%1,4)	71 %100

5. Hematolojik Bulgular

Son tam kan sayımında olguların; 43'ünde (%38,4) lokositoz, 63'ünde (%60,6) anemi, 39'unda (%37,5) trombositoz mevcuttu. Bulgular tablo 28'de verilmiştir.

Tablo-28:Tam kan sayımı parametrelerinin, laboratuvar aralıklarına göre dağılımı

Biyokimya paratmesi	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
Lokosit (K/ μ L)	0 (%0)	61 (%58,7)	43 (%41,3)	104 (%100)
Nötrofil (K/ μ L)	11 (%10,6)	77 (%74,0)	16 (%15,4)	104 (%100)
Lenfosit (K/ μ L)	3 (%2,9)	84 (%80,8)	17 (%16,3)	104 (%100)
Eozinofil (K/ μ L)	62 (%60,2)	40 (%38,8)	1 (%1,0)	103 (%100)
Bazofil (K/ μ L)	0 (%0)	102 (%99,0)	1 (%1,0)	103 (%100)
Hemoglobin g/dL	63 (%56,3)	41 (%39,4)	0 (%0)	104 (%100)
MCV (fL)	30 (%28,8)	70 (%67,3)	4 (%3,8)	104 (%100)
Trombosit (K/ μ L)	5 (%4,8)	60 (%57,7)	39 (%37,5)	104 (%100)
MPV (fL)	14 (%13,5)	89 (%85,6)	1 (%1,0)	104 (%100)

Olguların koagülasyon parametrelerinin laboratuvar sınırlarına göre değerlendirmesi Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo-29: Koagülasyon parametreleri değerlendirmesi

Biyokimya paratmesi	Min-Maks Ortalama	Düşük (%)	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
INR	0,88-1,58 1,09±0,12	1 (%1,1)	65 (%69,9)	27 (%29,0)	93 (%100)
PT (%)	10,1-18,40 12,7±1,52	1 (%0,11)	55 (%62,5)	32 (%36,3)	88 (%100)
aPTT (sn)	21-39 27,7±3,7	3 (%3,7)	66 (%82,5)	11 (%13,7)	80 (%100)

Düzenli takibe gelen olgularda hemoglobün düzeyleri ile (ortanca= 11,7 g/dL, en düşük= 6,1 g/dL, en yüksek= 14,5 g/dL) gelmeyen olguların düzeyleri arasında (ortanca= 12,3 g/dL, en düşük= 7,92 g/dL, en yüksek= 15,5 g/dL) anlamlı fark saptanmadı (p=0,084)

Erken tanı alan olgularda, hemoglobün düzeyleri ile (ortanca= 11,7 g/dL, en düşük= 6,1 g/dL, en yüksek= 14,5 g/dL) gelmeyen olguların düzeyleri arasında (ortanca= 12,1 g/dL, en düşük= 9,8 g/dL, en yüksek= 14,5 g/dL) anlamlı fark saptanmadı (p=0,148)

F508del mutasyonu homozigot sahip olguların hemoglobün düzeyleri ile (ortanca= 12,5 g/dL, en düşük= 7,9 g/dL, en yüksek= 14,5 g/dL) olmayan olguların düzeyleri arasında (ortanca= 11,6 g/dL, en düşük= 7 g/dL, en yüksek= 15 g/dL) anlamlı fark saptanmadı (p=0,052)

F508del mutasyonu heterozigot sahip olan olguların hemoglobün düzeyleri ile (ortanca= 12,2 g/dL, en düşük= 7,43 g/dL, en yüksek= 14,0 g/dL) olmayan olguların düzeyleri arasında (ortanca= 11,7 g/dL, en düşük= 7,6 g/dL, en yüksek= 15,5 g/dL) anlamlı fark saptanmadı (p=0,892)

6. Tedavi

Dornaz alfa ve inhaler tobramisün kullanım öyküsü incelendiğinde, 85 (%75,9) olgu dornaz alfa kullanırken, 19 (%17) olgu kullanmıyordu. Sekiz (%7,1) olgunun kullanım bilgisine ulaşılamadı. Seksen sekiz (%78,6) olgu inhaler

tobramisin kullanmış veya kullanmakta iken, 17 (%15,2) olgu hiç kullanmamıştı. Yedi (%6,3) olgunun kullanım bilgisine ulaşılamadı.

F508del homozigot mutasyonun sahip olan olgularda (n=15, %100) dornaz alfa kullanımı ile olmayan olgularda dornaz alfa kullanımı (n=57, %85,1) arasında fark saptanmadı (p=0,195).

F508del heterozigot mutasyonun sahip olan olgularda (n=13, %92,9) dornaz alfa kullanımı ile olmayan olgularda dornaz alfa kullanımı (n=59, %86,8) arasında fark saptanmadı (p=1,000).

Düzenli takibe gelen olgularda dornaz alfa kullanımı (n=64, %90,1) gelmeyenlere göre (n=17, %58,6) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.001).

Erken tanı alan olgularda dornaz alfa kullanımı (n=56, %83,6) ile geç tanı alanlarda kullanımı (n=26, %76,5) arasında fark saptanmadı (p=0,426).

F508del homozigot mutasyonuna sahip olan olgularda (n=4, %26,7) inhaler tobramisin kullanımı ile olmayan olgularda inhaler tobramisin kullanımı (n=11, %16,2) arasında fark saptanmadı (p=0,457).

F508del heterozigot mutasyonuna sahip olan olgularda (n=1, %7,1) inhaler tobramisin kullanımı ile olmayan olgularda inhaler tobramisin kullanımı (n=14, %20,3) arasında fark saptanmadı (p=0,447).

Düzenli takibe gelen olgularda inhaler tobramisin kullanımı (n=15, %21,1) gelmeyenlere göre (n=1, %3,3) anlamlı yüksek saptandı (p=0.034).

Erken tanı alan olgularda inhaler tobramisin kullanımı (n=9, %13,4) ile geç tanı alanlarda kullanımı (n=8, %22,9) arasında fark saptanmadı (p=0,267).

TARTIŞMA

Kistik fibrozis, otozomal resesif kalıtmı, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Erken tanı, düzenli takip ve tedaviye uyum ile olguların yaşam kalitesi ve yaşam ömrü artmaktadır.

Çalışmamızda 112 olgunun klinik durumu ve laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Olguların erkek/kız oranı 1,38 (65/47) saptandı. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı kayıtlarında, KF tanılı olguların erkek/kız oranı 1,06 olarak bildirilirken, Türkiye’de yapılan çalışmalarda bu oran 0,91-1,66 aralığında bildirilmiştir (6,121,124,125,141).

Türkiye’de Çetinkaya ve ark. 300 KF tanılı olgu ile yaptıkları çalışmalarında akraba evliliği sıklığını %39,7 olarak bildirmişlerdir (121). Timurağaoğlu ve ark. ise akraba evliliği sıklığını %62,5 olarak bildirmiştir (160). Çalışmamızda ise akraba evliliği oranı %18,8 (n=21) olarak saptanmıştır.

Kistik fibrozisde erken tanı mortalite ve morbiditenin azaltılması için önemlidir. Çalışmamızda, ortanca tanı yaşı 4.ay olarak saptanmış ve olguların %60,8’inin 6.aydan önce, %74,2’sinin ise 1 yaşından önce tanı aldığı saptanmıştır. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 1995 verilerine göre, 1 yaşından önce tanı alanların sıklığı %60, 15 yaşından önce tanı alanların sıklığı ise %90 olarak bildirilmiştir (122). Avrupa Kistik Fibrozis Derneği ise 2008-2009 verilerinde, olguların %60’nın ilk bir yaş içinde tanı aldığı bildirilmiştir (123). Çalışmamızla benzer şekilde Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2015 veri kayıtlarında da ortanca tanı yaşı 4 ay olarak bildirilmiştir (174).

Erken tanı ve gelişen tedavi yöntemleri ile KF tanılı olgularda yaşam süresi uzamıştır (83). Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2015 kayıtlarına göre öngörülen ortanca yaşam süresi 41,6 yıl olarak bildirilmiştir (174). Merkezimizde takip ettiğimiz olguların ise ortanca yaşı 8 yaş 2ay (en düşük= 8 aylık, en yüksek= 22 yaş 4 ay) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ortanca yaşam süresinin küçük olması çalışmanın çocuk kliniğinde yapılmasına bağlanmıştır.

Terde Cl ölçümü tanı için en önemli kriterlerden biridir. Klor konsantrasyonunun direkt ölçülemediği durumlarda iyonların iletkenliğine dayalı

terde kondüktivite ölçümü yapılmaktadır. Çalışmamızda da kullanılan kondüktivite yönteminde 90 mEq/L ve üstü değerler KF için pozitif, 60-90 mEq/L arası değerler ise ara değerler olarak sınıflanmaktadır. Çalışmamızda olguların %11,7 'sinin (n=12) ter testi 60-90 mEq/L aralığında saptanmıştır. Kalan olguların ter testleri 90 mEq/L ve üzerinde saptanmıştır. Adabalı ve ark. çalışmasında, ter testi sonuçları 8 (%19,5) olguda 60-90 mEq/L aralığında, 27 (%65,8) olguda 90 ve üzeri, Elmas ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise olguların %6,7'sinde ara değer saptanmıştır (124,129).

Çalışmalarda KF tanılı olguların düzenli takip edilmesinin hastalığın kontrol altına alınmasında önemli olduğu gösterilmiştir (176). Kistik fibrozisli olguların takiplerinin hastalığın şiddetine bağlı değişmekle birlikte genel olarak 1-3 ay aralıklarla yapılması önerilmektedir (177). Çalışmamızda olguların %67,3'sinin en az 3 ay aralıklarla düzenli takiplere geldiği görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise düzenli takip oranı %70-86 arasında olarak bildirilmiştir (121,124,125,141).

Yenidoğan tarama programı ülkemizde 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren yapılmaktadır. Kistik fibrozis taraması yapan ülkeler Amerika Birleşik Devletleri, Fransa, Belçika, İzlanda, Karadağ, Norveç ve İsveç olarak sıralanmaktadır (178). Çalışmamızda 8 (%7,2) olgunun, yenidoğan tarama programı kapsamında KF tanısı aldığı saptanmıştır. Bu oran Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2015 yılı verilerinde %22,1 şeklinde bildirilmiştir (174).

ABD Kistik Fibrozis Vakfı, olguların yaşlarına göre vücut kitle indeksi (VKİ) persentillerinin 50. persentilde olmasını amaçlamaktadır. 2015 yılında olguların %43,9'si 50 persantil ve üzerinde olarak bildirilmiştir (174). Çalışmamızda ise vücut ağırlığı 50. Persentil üzerinde olan olgu sayısı 19 (%18,3), boyları 50. Persentil olan olgu sayısı 22 (%30,3) idi.

Kistik fibrozisli olgularda değişken sıklıkta anemi bildirilmektedir. Çetinkaya ve ark. çalışmasında olguların %40,9'unda anemi saptamıştır (121). Göçmen ve ark. çalışmalarında, olguların %33'ünde anemi saptamıştır (128). Elmas ve ark. çalışmalarında olguların %67,6'sında anemi saptamıştır (129). Çalışmamızda ise olguların %60,6'ında anemi mevcuttu. Dolan ve ark. ve Ater ve ark. da benzer şekilde anemi sıklığını bildirmişlerdir (126,127). Kistik fibrozis tanılı olgularda

trombositoz nedeni, kronik inflamasyona sekonder ya da gelişmiş enfeksiyonlara sekonder olarak belirtilmektedir (130,131). Çalışmamızda olguların %37,5'sinde trombositoz saptanmıştır.

Alerjik bronko pulmoner aspergilloz olguların %1,7'sinde (n=2) saptandı. Çetinkaya ve ark. ABPA sıklığını %6 olarak geliştirebilmektedir (121). Avrupa Kistik Fibrozis Epidemiyolojik Kayıtlarında (ERCF) ise ABPA'nın genel prevalansı %7,8 olarak bildirilmiştir (61).

Eozinofil aktivitesinin, pulmoner hasardan sorumlu olduğu belirtilmekte ve KF tanılı olgularda artmış ECP aktivitesi saptanmaktadır (133,134). Çalışmamızda olguların %71'inde değişken derecede ECP yüksekliği saptanmıştır.

Kistik fibrozisli olgularda malabsorbsiyon ve besin alım azlığına bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerde eksiklik görülebilmekte ve bu vitaminlerin dışardan alınması önerilmektedir (135,136). A vitamini olguların %9,5'inde, E vitamini %15,5'inde düşük saptandı. Elmas ve ark. çalışmalarında, olguların %43,4'ünde A vitamini eksikliği, %52,7'sinde E vitamini eksikliği saptanmıştır (129). Çetinkaya ve ark. ise, olguların %27,1'inde A ve E vitamini düzeyi düşüklüğü saptamışlardır (121). Çalışmamızda olguların %32,5'inde ise D vitamini düşük saptanmıştır. D vitamini eksikliği ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda %10 ve %31 olarak bildirilmiştir (121,124).

Malnutrisyon değerlendirmesi açısından olguların prealbumin sonuçları değerlendirildi (137). Çalışmamızda, 23 olguda (%40,5) prealbumin düzeyi düşüktü. Colombo ve ark. da çalışmalarında benzer şekilde prealbumin düşüklüğü %37,4 olarak gözlenmiştir (138).

Pankreas, KF tanılı olgularda en ağır tutulumun görüldüğü organlardan biridir. Genel olarak olguların %85-90'ında ekzokrin pankreas yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (139,6). Çetinkaya ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise olgularında %94,7'sinde pankreatik yetmezlik saptanmıştır (121). Çalışmamızda olguların %95,5'inde (n=106) pankreatik yetmezlik saptandı. Bu olguların %65,8'inde fekal elastaz düzeyi ağır yetmezlik düzeyinde idi ve pankreatik enzim replasman tedavisi almalarına rağmen %63,9'unda yağ siniriminin bozuk olduğu saptandı.

Kistik fibrozisli olgularda mortalite ve morbitenin en önemli nedeni solunum sistemi etkilenimidir. Bronşiektazi en sık görülen komplikasyondur ve daha çok üst

lobları tutmaktadır (140). Çalışmamızda olguların akciğer tomografilerinde; peribronşial kalınlaşma, havalanma artışı, atelektazi, bronşiektazi bulguları değerlendirilmiştir. Olguların; %45,4'ünde (n=30) havalanma artışı %33,3'ünde (n=22) bronşiektazi, %27,2'sında (n=18) lenfadenopati, %16,6'sında (n=11) atelektazi, ve %6,3'ünde (n=4) ise buzlu cam görünümü saptandı. Arhan ve ark. çalışmalarında, 7 (%21,17) olguda toraks bilgisayarlı tomografide bronşiektazi saptanmıştır (141). Çetinkaya ve ark. çalışmalarında, olguların %69,5'inde bronşiektazi, %23,7'sinde peribronşial kalınlaşma, %20,3'ünde atelektazi saptamıştır (121). Literatürde KF tanılı olgularda, %5-8 oranında pnömotoraks görülebildiği belirtilmekteyken, olgularımızda pnömotoraks izlenmemiştir (142). Helbich ve ark. ise çalışmalarında 94 olguda (80.3%) bronşiektazi, 89 olguda (76.1%) peribronşial kalınlaşma saptamışlardır (179).

Avrupa Solunum Derneği 2008-2009 verilerine göre, olguların %11,1'inde FEV1 değeri %30'un altında, %14,8'inde %30-50 aralığında saptanmıştır (123). Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2010 yılı kayıtlarına göre, ortalama FEV1 %76,8 olarak ölçülmüş, olguların %85'inde akciğer bulguları hafif veya normal olarak saptanmıştır (6). Çetinkaya ve ark. çalışmalarında, 37 olgu SFT ile değerlendirmiş; ilk değerlendirmede, FEV1 ortanca %80 saptanmış, olguların %2,7'sinde FEV1 değeri %0-40 aralığında, %21,6'sında %41-60 aralığında, %27'sinde %61-80 aralığında sonuçlanmıştır. Bu çalışmada %40 altı FEV1 değerleri ağır akciğer hastalığı, %41-60 aralığı orta akciğer hastalığı, %61-80 aralığı hafif akciğer hastalığı olarak değerlendirilmiştir. Kontrolde ise FEV1 ortanca %76,5 saptanırken olguların %14,1'i ağır, %12,5'i orta, %28,9'u hafif akciğer hastalığı olarak sonuçlanmıştır (121). Koopere olabilen 32 olgunun ilk SFT değerlendirmesinde; %FEV1 ortanca değer 91 saptandı. %FEV1; 26 (%81,6) olguda 70 ve üzerinde, 2 olguda (%6,2) %30-%50 aralığında, 4 (%12,4) olguda %50-70 aralığında saptandı. Olguların son SFT'lerinin değerlendirmesinde, FEV1 en düşük %30, ortanca değer %92 olarak saptandı. Son SFT'lerinde %FEV1; 3 (%11,1) olguda %30-%50 aralığında, 4 (%14,8) olguda %50-70 aralığında, 20 (%74,1) olguda %70 ve üzerinde değer saptandı. İlk ve son SFT lerinde olguların hiçbirinde % FEV1 30'un altında saptanmadı. Çalışmamızda hiçbir olguya akciğer transplantasyonu yapılmamıştır. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı'nın 2015 yılında yayınladıkları verilerinde toplam

1388 KF tanılı olguya akciğer tansplantasyonu yapıldığı ve bu olguların 212 tanesinin 2015 yılı içerisinde gerçekleştiği bildirilmektedir (174). Ülkemizde transplantasyon yapılan olgu sayısı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Türkiye’de 6 olgunun akciğer nakli beklediği ancak şimdilik hiçbirine nakil yapılamadığı bildirilmiştir (83).

Olguların %77,8’inde (n=67) KF ilişkili mutasyon saptandı. En sık görülen mutasyon, olguların %46,5’inde (n=40) en az bir allelinde bulunan F508del mutasyonuydu. Literatürde, Türk toplumundaki F508del mutasyonunun görülme sıklığı %20-30 civarındadır (143). Amerika’da KF tanılı olguların %94,9’unda mutasyon saptandığı ve bu olguların %86,4’ünün F508del mutasyonuna en az bir allelinde sahip olduğu gösterilmiştir (174). Avrupa kayıt sistemine göre ise olguların %42’sinde homozigot, %41’inde heterozigot F508 del mutasyonu saptanmış, diğer mutasyonların ise %17 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (180).

Kistik fibroziste, KFTR gen mutasyonları, 6 ana grupta toplanmaktadır. Genel olarak, sınıf I-III mutasyonları için homozigot olan olgular; pankreas yetmezliği, daha yüksek oranda mekonyum ileus, erken ölüm, erken ve daha şiddetli akciğer fonksiyon bozukluğu, daha yüksek malnütrisyon insidansı ve ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkili bir fenotip gösterirler. Sınıf IV–V mutasyonları; daha hafif akciğer hastalığı, ileri yaşta ölüm, pankreatik yeterlilik ile ilişkilidir. Sınıf IV–V mutasyonları; sınıf I–III mutasyonları ile kombinasyon halinde ortaya çıktığında fenotipik olarak baskındır (84,144). Çalışmamızda, en sık görülen mutasyonlar sınıf II mutasyon grubuna aitti ve 70 (%52,2) allelde saptandı. Sınıf I mutasyon 7 (%5,3) allelde, sınıf IV mutasyon 4 (%2,9) allelde ve tiplendirilemeyen mutasyon 53 (%39,6) allelde saptandı. Sınıf III,V,VI. mutasyona rastlanmadı. %8,3 olguda mutasyon saptanmamıştır. Amerika’da Sınıf I-III mutasyon sıklığı %71,2,, sınıf IV-V mutasyon %10,9, sınıflandırılmayan mutasyon sıklığı ise %17,9 olarak saptanmıştır (174). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, sınıf II mutasyon % 46,4, Sınıf IV mutasyon %17,8 olguda tespit edilmiş, % 26,9 olguda tiplendirilemeyen mutasyon oranı saptanmıştır. Sınıf 1, 3, 5 ve 6 mutasyonlarına ise rastlanmamıştır (124).

Kistik fibrozis tanılı olgularda erken yaşta *Staphiloccocus .Aureus*, ilerleyen yaşlarda *Pseudomonas. Aeruginosa* ile enfeksiyonun görülme sıklığı artar (145).

Montagna ve ark. 188 KF tanılı olguda yaptıkları çalışmada; balgam kültürlerinde; %78,7 oranında *Pseudomonas Aeruginosa*, %58 oranında *Staphiloccocus Aureus*, %8 oranında *Haemophilus İnfluenza*, %6,9 oranında *Burkholderia Cepacia* kompleksi, %6,4 oranında *Stenotrophomonas. Maltophilia*, %19,1 oranında *Candida Albicans*, %9,6 oranında *Aspergillus Fumigatus* ve %2,1 oranında *Aspergillus Flavus* tespit edilmiştir (146). Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı verilerinde ise; olguların %67'sinde *Staphiloccocus Aureus*, %51,2'sinde *Pseudomonas Aeruginosa*, %25,7'sinde *MRSA* üremesi saptanmıştır (6). Ülkemizde yapılan iki çalışmada ise *Pseudomonas Aeruginosa* olguların %12,9-41,1'inde ve *Staphiloccocus Aureus* ise %38,7-49,5'inde pozitif saptanmıştır (121,129). Çalışmamızda, 40 (%50) olguda üreme saptandı. *Pseudomonas Aeruginosa* üremesi 26 (%42,7) olguda, *Staphiloccocus Aureus* 15 (%24,6) olguda, *Haemophilus İnfluenza* 5 (%8,2) olguda, *Streptococcus pneumoniae* 4 (%6,5) olguda, *Stenotrophomonas Maltophilia* 3 (%4,9) olguda, *Burkholderia cepacia* 2 (%3,3) olguda, *Klebsiella pneumoniae* 2 (%3,3) olguda, *Aspergillus* 1 (%1,6) olguda, *Acinetobacter* 1 (%1,6) olguda, *Mycobacterium tuberculosis* 1 (%1,6) olguda üredi.

Kistik fibrozisli olgularda, malabsorbsiyon, vitamin eksiklikleri, kronik inflamasyon, enfeksiyonlar ve steroid kullanımı gibi nedenlerle kemik mineralizasyonunda bozulma görülebilmektedir (147,174). Çalışmamızda 5 (%14,7) olguda osteoporoz, 7 olguda (%20,6) osteopeni mevcuttu. F508del mutasyonuna sahip olgularla, diğerleri arasında z skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,259$). Aris ve ark. tarafından yapılan çalışmada F508del mutasyonu saptanmış bireylerde BMD'deki azalmanın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (147). Paccou ve ark. çalışmalarında, olguların %23,5'inde osteoporoz, %38'inde osteopeni saptamıştır (148).

Olguların %46,2'sinde kemik yaşı 1 yıldan uzun süre geri olarak saptandı. Sproul ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, ergenlik döneminde değerlendirilen olguların ¼'ünün, kemik yaşında, 2 yıl ve üzerinde gecikme olduğu gösterilmiştir (149).

Kistik fibroziste erişkin yaşa ulaşan olgularda artış olmasıyla birlikte, diyabet görülme sıklığı artmaktadır (177). Diyabet gelişimi açısından 10 yaş üzerindeki olguların yılda bir takibi önerilmektedir (83). Amerikada, olguların %17,5'inin KF'e

bağlı diyabet tanısıyla izlendiği bildirilmektedir (6). Carroccio ve ark. yaptıkları çalışmada 2 (%2,1) olgunun KF'e bağlı diyabet tanısıyla, 6 (%6,1) olgunun ise bozulmuş glukoz toleransı tanısıyla izlendiğini bildirmiştir (150). Rosenecker ve ark. çalışmalarında KF'e bağlı diyabet ile homozigot F508del mutasyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (151). Çalışmamızda, 3 olguda (%2,6) KF'e bağlı diyabetes mellitus tanısı, 6 olguda (%5,3) bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Hemoglobin A1c 9 (%15,3) olguda yüksekti ve olguların 3'ü insülin tedavisi almaktaydı, diğerleri diyet ile izlenmekteydi. F508del mutasyonunun varlığı ile diyabet gelişimi arasında ilişki saptanmadı ($p=0,313$). Buna karşın geç tanı alan olgularda HbA1c düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,029$).

Heine ve ark. KF'li olgularda gastroözefageal reflü insidansını %26,5-50 arasında bildirmiştir (152). Türkiye'de yapılan iki çalışmada; olguların %4,6'sında ve %2,3'ünde reflü saptanmıştır (121,124). Çalışmamızda ise 4 olguda (%3,6) gastroözefageal reflü saptanmıştır.

Atipik KF tanılı olgularda sıklıkla akciğer tutulumu hafiftir ve klinik geç yaşta ortaya çıkar (153). Takip ettiğimiz 2 olgu (%1,7), atipik KF tanısıyla izlenmekteydi. Literatürde bu oran %2 olarak belirtilmektedir (83). Bu olgularımızın ter testleri 69 ve 70 olarak sonuçlanmıştı. Bu olgulardan birinde, F508del mutasyonu heterozigot pozitifliği mevcuttu. Diğer olguda genetik mutasyon tanımlanmamıştı. F508del mutasyonu pozitif olan olguda bronşiektazi ve balgam kültüründe *Haemophilus influenza* üremesi saptanmıştı.

Çalışmamızda alerjenlerle deri prik testi 13 (%18,1) olguda pozitif. En sık Dermatophagoides Pteronyssinus ve Dermatophagoides Farinae (akar alerjisi) saptandı ($n=7$, %9,7). Carswell ve ark. çalışmalarında, en sık çayır poleni karışımı (%54,5), ikinci sıklıkta Dermatophagoides pteronyssinus (%36,3 olguda) allerjisi saptanmıştır (154).

Kistik fibrozis olgularında karaciğer tutulumuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir (155-157). Çalışmamızda albümin 55 (%52,9) olguda düşük saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hipoalbuminemi sıklığı %0-35,9 olarak bildirilmiştir (125,158-160).

Çalışmamızda yaşa göre normal aralıklarla kıyaslandığında, 6 olguda (%8,1) IgG düşüklüğü, 6 olguda (%8,1) IgG yüksekliği mevcuttu. IgG düşük olan

olguların 2'sinde bronşiektazi mevcutken, IgG düzeyi yüksek olan olguların 2'sinde atelektazi, 5'inde bronşiektazi gözlenmişti. Timurağaoğlu ve ark. yaptıkları çalışmada, olguların %2'sinde IgG düşüklüğü saptamıştır (160). Wheeler ve ark. yaptıkları çalışmada, olguların 32'sinde (%41,6) IgG düşük, sekiz (%11,4) olguda yüksek saptamış ve IgG düzeyleri düşük saptanan olguların, normal ve yüksek saptananlara göre daha iyi akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu belirtilmiştir (161). Matthews ve ark. yaptıkları çalışmada, olguların %10,8'inde IgG düşük saptamıştır (162). Bu çalışmada da yine hipogamaglobunemi saptanmış bireylerde anlamlı derecede daha az şiddetli akciğer hastalığı olduğu gösterilmiş ve bu durum akciğerde progresyonla artmış immün yanıt arasındaki ilişkiye bağlanmıştır (162). Abman ve ark. yaptıkları çalışmada ise olgularda hipogamaglobulinemi ya da hipergamaglobulinemi saptanmamıştır (163). Garside ve ark. 154 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında, 11 olguda (%7,8) IgG yüksekliği, 3 (%1,9) olguda IgG düşüklüğü saptamışlardır, IgG yüksek olan olguların FEV1 ve akciğer grafilerinin daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (164).

Çalışmamızda, 4 (%5,4) olguda yaşa göre IgA düşüklüğü ve 7 (%9,4) olguda IgA yüksekliği saptandı. Garside ve ark. çalışmalarında olguların %6,5'inde IgA düşüklüğü, %5,2'sinde IgA yüksekliği saptamışlardır (164). Abman ve ark. çalışmalarında IgA yüksekliğini %28 olarak bildirmiş, hiçbir olguda IgA düşüklüğü saptamamıştır (163). Matthews ve ark. ise çalışmalarında 17 (%0,4) olguda IgA düşüklüğü saptamışlardır (162).

Çalışmamızda 5 olguda (%7) düşük IgM ve 1 olguda (%1,4) yüksek IgM düzeyi saptandı. Garside ve ark. çalışmalarındaki olguların %9,1'inde IgM düşüklüğü ve %1,9'unda IgM yüksekliği olduğunu bildirmişlerdir (164). Hodson ve ark. ise çalışmalarında olguların %13'ünde IgM yüksekliği saptamışlardır (167).

Çalışmamızda lenfosit altgrup değerlendirmesi, 53 (%47,3) olguda yapılmıştı. CD3 düzeyi, CD4 düzeyi, CD8 düzeyi, CD19 düzeyi, CD3+CD16+CD56+ düzeyi tüm olgularda normal aralıkta izlendi (168).

Altı olguda (%16,2) nazal polip saptandı. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı'nın 2003 verilerinde; 16 yaştan küçük olguların %2'sinde, 16 yaş üzerindeki olguların %3'ünde nazal polip saptanmışken, 2015 verilerinde, olguların %4,6'sında nazal polip saptanmıştır (169,174).

Dornaz alfa tedavisi 6 yaş üstü tüm KF tanılı olgulara önerilerken gerekli durumlarda 6 yaş altında da kullanılabilir (83,174). Bazı çalışmalarda yenidoğan döneminden itibaren donaz alfa kullanımının akciğer progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (179). Çalışmamızdaki olguların 85'i (%75,9), dornaz alfa almakta iken, 19 (%17) olgu kullanmamaktaydı. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2015 verilerinde ise olguların %98,6'sında replasman tedavisi almaktaydı (174). Dornaz alfa kullanım sıklığının görece azlığı; popülasyonumuzun yaş ortalamasının düşük olması ve bazı olgularda hafif fenotipe bağlı herhangi bir akciğer bulgusunun ortaya çıkmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki 3 (%2,6) olgunun, aralıklı oksijen desteği ihtiyacı olmaktaydı. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2010 verilerine göre, %11,5 olgunun oksijen ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (6). Bu bulgu da yine yaş ortalamasının düşük olması ve F508del sıklığının daha düşük olması ile açıklanabilmektedir.

Çalışmamızda F508del homozigot mutasyonuna sahip olan bireylerle, bu mutasyona sahip olmayan bireyler kıyaslandığında tanı yaşı, yaşam süreleri, toraks bilgisayarlı tomografide atelektazi, bronşiektazi varlığı açısından fark saptanmadı.

Lai ve ark. çalışmalarında homozigot F508del mutasyonuna sahip olan vakaların mutasyon sınıfı 4 ve 5 olan vakalara göre yaşam süreleri daha kısa olduğunu saptamışlardır (170). Kerem ve ark. ise çalışmalarında F508del homozigot pozitifliği saptanan bireylerin daha erken tanı aldığını göstermiştir (171). Çalışmamızda da yaşam süreleri ve erken tanı alma ile F508del mutasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. İzlem süresi arttıkça fenotip genotip ilişkisinin daha belirginleşeceği düşünülmektedir.

F508del homozigot mutasyonu olan olgular, diğer olgular ile kıyaslandığında, balgamda bakteriyel etken üremesi, balgamda *Haemophilus Influenza* üremesi, balgamda *Staphylococcus Aureus* üremesi, balgamda *Pseudomonas Aeruginosa* üremesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Literatürde *Pseudomonas Aeruginosa* ile F508del mutasyonu arasında ilişki olduğunu gösteren veya ilişkili bulunmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (121,125,170,172)

Çalışmamızda mutasyon pozitif olan olguların SFT değerlendirmelerinde, en düşük FEV1 değeri 70 olarak sonuçlanmıştı ve F508del mutasyonu ile FEV1

arasında ilişki saptanmamıştı. Literatürde F508del mutasyonu ile FEV1 değeri arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar mevcuttur (121,141,170). Kerem ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, homozigot F508del mutasyonu saptanan bireylerde FEV1, diğer gruplara göre daha düşük olarak saptanmıştır (171).

Çalışmamızda olguların 72'si (%67,3) düzenli takiplere gelmekteydi. Takiplerine düzenli gelmeyen olgularda komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmadı. Yapılmış bir çalışmada olguların %86'sının takiplerine düzenli geldiği ve olgularda nazal polip, osteoporoz gibi komplikasyonların daha az geliştiği tespit edilmiştir (124) Başka bir çalışmada ise, olguların %72'si düzenli takibe gelmekte olarak belirtilmiş ve bu olgularda vücut ağırlığı persantillerinin daha iyi olduğu gözlenmiştir (125).

Yaşam süresi, tomografi bulguları, balgamda üreme varlığı, solunum fonksiyon testleri açısından, tanı yaşı ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı. Farrell ve ark. yaptığı çalışmalarında erken tanı alan bireylerin klinik durumlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir. (173). Başka bir çalışmada ise erken tanı ve tedavi başlangıcının akciğer fonksiyonları üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (171).

SONUÇLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KF tanısı ile izlenen 112 olgunun değerlendirilmesi yapıldı.

1. Vakaların, 65'i (%58) erkek, 47'si (%42)'si kızdır.
2. Vakaların 21'inde (%18,8) akraba evliliği vardır.
3. Olguların 72'si (%67,3), 3 aylık aralıklarla düzenli takiplere gelmektedir.
4. Şikayet başlangıç yaşı 6.ay ve altında olan olgular, daha geç şikayetleri başlayan gruba göre takiplerine daha düzenli gelmektedir ($p=0,012$).
5. En sık görülen mutasyon, 40 olguda (%46,5) F508del mutasyonudur.
6. F508del mutasyonu varlığı ile yaşam süresi, şikâyet başlangıç yaşı ve tanı yaşı arasında ilişki bulunmamıştır.
7. Olguların %30,7' sinin vücut ağırlığı 3 persantil altındadır.
8. Akciğer tomografisinde en sık saptanan bulgu hava hapsidir
9. Geç tanı alan bireylerin FEV1/FVC oranı, erken tanı alan bireylere göre anlamlı düşük saptanmıştır.
10. Balgam kültürlerinde en sık üreyen etken *Pseudomonas Aeruginosa*'ydı ve 26 olguda (%42,7) saptanmıştır.
11. Alerjik deri prick testinde en sık akar duyarlılığı ($n=7$, %9,7) saptandı.
12. F508del mutasyonu homozigot pozitif saptanan olgularda A vitamini düzeyi anlamlı düşük saptanmıştır. Diğer parametreler ile ilişki saptanmamıştır.
13. Pankreatik enzim tedavisi almasına rağmen 63 (%64,8) olgunun gaita sindirim tetkikinde yağ sindirim bozukluğu saptanmıştır.
14. Olguların ($n=6$, %16,2) olguda nazal polip saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Romeo, Giovanni, Marcella Devoto, Luis Juan Vicente Galiotta. Why is the cystic fibrosis gene so frequent. *Human genetics* 1989;84: 1-5.
2. Gürson C, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Cystic Fibrosis. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. Istanbul: Istanbul University; 1973.
3. Gadsby D, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006;440:477-83.
4. Le Drévo M, Benz N, Kerbirou M, et al. Annexin A5 increases the cell surface expression and the chloride channel. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008;1782:605–14.
5. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis* 2007;3: 21-45.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2010 annual data report. Bethesda, M.D: Cystic Fibrosis Foundation, 2010.
7. Aslan T, Ersu R, Çakır E. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi İle Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2015;s.6. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/bilgi-dokumanlar/kitaplar/1001-kistik-fibrozis-yenido%C4%9Fan-tarama-testi-ile-tan%C4%B1-alan-hastalar%C4%B1-izleme-rehberi.html,E> tarihi:22.04.2016.
8. Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. *Cystic Fibrosis* 2007;3: 21-45.
9. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *American Journal of Diseases of Children*. 1938;56(2):344-99.
10. FitzSimmons C. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 1995 Annual Data Report. Bethesda: 1996
11. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
12. Hamosh A, Scott A, Amberger J, Bocchini C, McKusick V. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), A knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research* 2005;33:514-17.
13. Hamosh A, FitzSimmons C, Macek M, Knowles R, Rosenstein J, Cutting R. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:255-59.
14. Bradbury A, Jilling G, Sorscher J, et al. Regulation of plasma membrane recycling by CFTR. *Science*, 1992; 256: 530-2.
15. Randak C, Welsh J. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell*, 2003;115: 837-50.
16. Tsui C, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hospital Practice* 1997; 32: 115-8.
17. 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.

18. Gabriel E, Brigman N, Koller H, Boucher C, Stutts J. Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science-New York Then Washington*. 1994;107-9.
19. Bobadilla L, Macek M, Fine P, Farrell M. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002; 19: 575-606.
20. Üstü Y, Ugurlu M. Ulusal Erken Tanı ve Tarama Programı: Kistik Fibrozis National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis Ankara Med J. 2016;16(2):239-41.
21. Bozkurt-Güzel Ç, Gerçeker A. Kistik fibrozun moleküler biyolojisi ve patogenezi. *Infeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2006;20(1):73-8.
22. Veit G, Avramescu G, Chiang N, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Molecular Biology of The Cell*. 2016;27(3):424-33.
23. Kiper N, Yalçın E. Kistik Fibrozis. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003;12(5):131-3.
24. Ratjen A. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respiratory Care* 2009;54(5):595-605.
25. Boucher C. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med*. 2007; 58: 157-70.
26. Southern W. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration* 2007; 74: 241-51.
27. Goss H, Burns L. Exacerbations in cystic fibrosis·1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007;62(4):360-7.
28. Burgel R, Nadel A. Epidermal growth factor receptormediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1068-81.
29. Rottner M, Freyssinet M, Martínez C. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. *Respiratory Research*. 2009;10(1):23.
30. Machen E. Innate immune response in CF airway epithelia: hyperinflammatory? *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2006;291(2):218-30.
31. Chen J, Kinter M, Shank S, Cotton C, Kelley J, Ziady G. Dysfunction of Nrf-2 in CF epithelia leads to excess intracellular H₂O₂ and inflammatory cytokine production. *PLoS One*. 2008;3(10):3367.
32. Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(9):786-8.
33. DubinPJ, McAllister F, Kolls K. Is cystic fibrosis a TH17 disease? *Inflamm Res*. 2007; 56: 221-7.
34. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2008; 32: 783-95.
35. Petit-Bertron F, 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.
36. Cowburn S, Condliffe M, Farahi N, et al. Advances in neutrophil biology: clinical implications. *Chest* 2008; 134: 606-12.

37. Abdel Rahman H, Abdul Wahab A, Abdel Rahman O, Mostafa A. Faecal elastase-1 concentration in cystic fibrosis patients with CFTR I1234V mutation. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1066-9.
38. 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.
39. Stalvey S, Muller C, Schatz A, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes* 2006;55: 1939-45.
40. Krysa J, Steger A. Pancreas and cystic fibrosis: the implications of increased survival in cystic fibrosis. *Pancreatology*, 2007; 7: 447-50.
41. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007; 13: 529-36.
42. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Arch.* 2009; 457: 1227-36.
43. Littlewood M, Wolfe P, Conway P. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
44. Greger R. Role of CFTR in the colon. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 467-91
45. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. In *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children.* Philadelphia, Saunders, 2006;7:866-72.
46. Fleischer C, Manning A, Jeanty P, Romero R. *Sonography in obstetrics and gynecology: principles and practice*, Appleton & Lange. 2001;6:257-63.
47. Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 150-6.
48. Farrell M, Rosenstein J, White B, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of Pediatrics* 2008;153(2):4-14.
49. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *The Lancet.* 1993;341:1065-9.
50. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences* 2015;60(7):1903-13.
51. Franco P, Camargos M, Becker G, Guimarães S. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2009;75(6):806-13.
52. Wiatrak J, Myer M, Cotton T. Cystic fibrosis presenting with sinus disease in children. *Am J Dis Child.* 1993; 147: 258-60.
53. Flume A, O'sullivan P, Robinson A, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176(10):957-69.
54. Brown A, Lemen J, Chernick V, Boat F. *Kendig's disorders of respiratory tract in children.* Philadelphia. 1998;1:538-52
55. Balfour M, Elborn S. *Clinical Aspects of Cystic fibrosis.* London, 2007;3: 137-291.
56. Davis D. Pulmonary disease in cystic fibrosis. *Kending's Disorders of Respiratory Tract in Children.* Philadelphia. 2006;7: 873-87.
57. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9.

58. McCormick J, Green W, Mehta G, Culross F, Mehta A. Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. 2002;10(10):5
59. Pekcan S, Kose M, Dogru D, et al. A 4-month-old boy with acrodermatitis enteropathica-like symptoms. *European Journal of Pediatrics*. 2009;168(1):119-21.
60. Conway S, Pond M, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1996;51(1):29-33.
61. Mastella G, Rainisio M, Harms K, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J*. 2000; 16: 464-71.
62. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros* 2004;59(11):971-6.
63. 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.
64. Akata D, Akhan O, Özcelik U, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *European Journal of Radiology*. 2002;41(1):26-33.
65. Döring G, Conway P. 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 C, Butler M, Stoddard M, et al. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*, 2005; 146: 681-7.
68. Aswani N, Taylor J, McGaw J, Pickering M, Rigby S. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr*, 2003;92(9):1029-32.
69. Onady M, Stolfi A. İnsülin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;26:7.
70. Chillón M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens, 1995;332(22):1475-80.
71. Johnson S, Knox J. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med*, 1994;88(8):567-70.
72. Farrell M, White B, Ren L, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics* 2017(181):4-15.
73. Boyle P. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2003;9(6):498-503.
74. Umut S, Saryal S, Demir A, Arcasoy M, Çöplü L. www.toraks.org.tr.
75. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627-35.
76. Wallis C. Diagnosis of Cystic fibrosis. In: Hodson M, Geddes D, Bush A; eds. *Cystic fibrosis*. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2007: 99-108.
77. Baumer H. 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.
78. Beauchamp M, Lands LC. Sweat testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 39: 507-11.
 79. Desax C, Ammann A, 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.
 80. LeGrys A, Yankaskas R, Quittell M, et al. Diagnostic sweat testing: the cystic fibrosis foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151: 85-9.
 81. Lezana L, Vargas H, Karam-Bechara J, et al. Sweat conductivity and chloride titration for cystic fibrosis diagnosis in 3834 subjects. *J Cystic Fibrosis* 2003; 2: 1-7.
 82. Mastella G, Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct® collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatrica* 2000;89(8):933-7.
 83. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12(2):1-140.
 84. 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.
 85. 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.
 86. Conway S, Denton M. *Staphylococcus aureus* and MRSA. In: Bush A, Alton EFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A; eds. *Cystic Fibrosis in the 21st Century*. Switzerland, Karger AG, 2006; 153-9.
 87. Kahl C, 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.
 88. Sears E, Gartman E, Casserly B. Treatment options for cystic fibrosis: state of the art and future perspectives. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2011;6(2):94-107.
 89. Yankaskas R, Marshall C, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensusconference report. *Chest* 2004; 125:1.
 90. Tiddens H, Rosenfeld M. Respiratory Manifestations. In *Pediatric Respiratory Medicine*. 2nd Edition. Newyork: Livingstone; 2008.
 91. Rosenfeld M. Serum and lower respiratory tract tobramycin concentrations produced byinhaled tobramycin. *Pediatr Pulmonol*, 1999; 19: 106-7.
 92. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla E. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr* 2006; 148: 259-64.
 93. Gibson L, Burns J, Ramsey W. Pathophysiology and management of pulmonaryinfections in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*, 2003; 168: 918-51.
 94. Chernish N, Aaron D. Approach to resistant Gram negative bacterial pulmonaryinfections in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9: 509-15.

95. Doğru D. Kistik fibrozisli hastalarda solunum sistemi tedavisi. In: E. Dağlı ve F. Karakoç, eds. *Çocuk Göğüs Hastalıkları*. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007; 231-6.
96. Voynow J, Scanlin T. Cystic fibrosis. In: Fishman P, Elias A, Fishman A, Grippi A, Senior M, Pack A; eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. China, Mc Graw Hill Medical, 2008;4:118-23.
97. McPhail L, Acton D, Fenchel C, Amin S, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *The Journal of Pediatrics* 2008;153(6):752-7.
98. Konstan M, Wagener J, Pasta D, Silva S, Morgan W. Pulmozyme®(dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2006;41:337.
99. Duncan G. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-93.
100. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Published by Royal Brompton & Harefield NHS Trust, 2007;5:87-96.
101. Elkins R, Bye P. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12: 445-52.
102. Arranz I, Martín-Suárez A, Lanao M, et al. Population pharmacokinetics of high dosage ibuprofen in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2003; 88:1128.
103. Rosenstein J, Eigen H. Risks of alternate day prednisone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1991; 87: 245-6.
104. Wagner T, Burns L. Anti-inflammatory properties of macrolides. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26:75.
105. Arıkan H, Kütükcü Ç, Çakmak A, Özkal Ö. Kistik Fibroziste Pulmoner Rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri Journal of Physiotherapy and Rehabilitation-Special Topics*. 2016;2(2):22-8.
106. Oberwaldner B. Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *European Respiratory Journal* 2000;15(1):196-204.
107. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Eur Respir Mon*. 2006; 35: 127-38.
108. Aurora P, Carby M, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(6):589-94.
109. Kalnins D, Durie R, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2007;10(3):348-54.
110. Stallings A, Stark J, Robinson A, 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.
111. Doğru D. Kistik Fibrozis tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23:209-17.
112. Davies Jane C, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187(11):1219-25.

113. Davies Jane C, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2–5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016;4(2):107-15.
114. Patel Sanjay, et al. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3. 2015.
115. Yousef Shatha, et al. Improved clinical and radiographic outcomes after treatment with ivacaftor in a young adult with cystic fibrosis with the P67L CFTR mutation. *Chest* 2015;147(3):79-82.
116. Guimbellot Jennifer, JyotivSharma, Steven M. Rowe. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatric pulmonology* 2017;52(4):4-14.
117. Wainwright Claire E, et al. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *New England Journal of Medicine* 2015;373(3):220-31.
118. Schmitz, Anton, and Michael Famulok. "Chemical biology: ignore the nonsense." *Nature* 447.7140 (2007): 42.
119. Newacheck W, Stoddard J. Prevalence and impact of multiple childhood chronic illnesses. *The Journal of Pediatrics* 1994;124(1):40-8.
120. Miller S, Hall D, Clayton C, Nelson R. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: a comparative study of autogenic drainage and the active cycle of breathing techniques with postural drainage. *Thorax* 1995;50(2):165-9.
121. Çetinkaya, A. Kistik fibrozisli 300 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
122. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 1995 annual data report. Bethesda: 1995.
123. Viviani L, Zolin A, Olesen V, van Rens J. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Data Report 2008–2009. Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2012.
124. Adabalı A. 2006-2013 Yılları Arasında Fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünce Tanı Ve Tedavi Alan Kistik Fibrozisli Hastaların Retrospektif Olarak İncelenmesi (Uzmanlık Tezi). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi; 2014.
125. Tırman E. Kistik Fibrozisli Hastalarımızın Geriye Dönük Olarak Laboratuvar Ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2014.
126. Dolan TE. Haemolytic anemia and edema as the initial signs in infants with cystic fibrosis. *Clin Pediatr* 1976;59:533–42.
127. Ater L, Herbst J, Landaw A. Relative anemia and iron deficiency in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1983;71(5):810-14.
128. Göçmen A, Özçelik U, Kiper N, Erdem H Kistik fibrozisli 104 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995;38;-:21-3.
129. Elmas C. Kistik fibrozisli 296 vakanın klinik ve laboratuvar özellikleri (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2001.
130. Mikhailidis P, Stead J, Barradas A, Hodson E, Batten C, Dandona P. Platelet abnormalities in patients with cystic fibrosis and obligate heterozygotes. *Haematologica* 1990;75:137–40.

131. Gross S, Luckey C. The oxygen tension-platelet relationship in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1969;100:513–7
132. Marchant J, Warner J, Bush A. Rise in total IgE as an indicator of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 1994;49(10):1002-5.
133. Dosanjh A, Gamst A, Phillipson J. Elevated serum eosinophil cationic protein levels in cystic fibrosis, pediatric asthma, and bronchiolitis. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology* 1996;10(4):169-73.
134. Koller Y, Nilsson M, Enander I, Venge P. Serum eosinophil cationic protein, eosinophil protein X and eosinophil peroxidase in relation to pulmonary function in cystic fibrosis. *Clinical & Experimental Allergy* 1998; 28(2):241-8.
135. Tangpricha, V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson A. Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;97(4):1082-93.
136. Hall B, Sparks A, Aris M. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *International journal of endocrinology* 2010.
137. Colombo C, Battezzati M, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: A double-blind multicenter trial. *Hepatology* 1996;23(6):1484-90.
138. Wallwork C, Brenchley P, McCarthy J, Allan D, Moss D, Ward M. Some aspects of immunity in patients with cystic fibrosis. *Clinical and Experimental Immunology* 1974;18(3):303.
139. Bronstein N, Sokol J, Abman H, Chatfield A, Hammond B, Hambidge M Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 1992;120(4):533-40.
140. Gerçek H, Can D, Altınöz S, et al. Bronşektazili 50 Pediatrik Olgunun Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2006;7(2):101-4.
141. Arhan S. Kistik Fibrozisli Hastalarımızın Demografik, Klinik Ve Laboratuvar Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2017.
142. Flume A. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2003;123(1):217-1.
143. Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human heredity* 1995;45(3):175-7.
144. McKone F, Emerson S, Edwards L, Aitken L. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2003;361(9370):1671-6.
145. Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews* 2004;5:367-9.
146. Montagna T, Barbuti G, Paglionico F, et al. Retrospective analysis of microorganisms isolated from cystic fibrosis patients in Southern Italy, 2002-2010. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene* 2011;52(4):23.
147. Aris M, Merkel A, Bachrach K, et al. Guide to bone health and disease

- in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1888–96.
148. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcified Tissue International* 2010;86(1):1-7.
 149. Sproul A, Huang N. Growth patterns in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964;65:664–76.
 150. Carroccio A, Iapichino L, Montalto G, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Acta Diabetologia Latina* 1990;27(4):379-82.
 151. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics* 1995;127(3):441-3.
 152. Heine G, Button M, Olinsky A, et al. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1998;78(1):44-8.
 153. Kerem, E. Atypical CF and CF related diseases. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006;7:144-6.
 154. Carswell F, Oliver J, Silverman M. "Allergy in cystic fibrosis." *Clinical and Experimental Immunology* 1979; 35(1):141.
 155. Diwakar V, Pearson L, Beath S. Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001;2(4):340-9.
 156. Sokol J, Durie R. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999;28:1-13.
 157. Debray D, Kelly D, Houvwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J.Cyst.Fibros.* 2011;10:29-36.
 158. Uçar Ş, Zorlu P, Polat E. Kistik Fibrozisli Bebeklerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2014;34(4):385-95.
 159. Çakar S, Kuyum P, Aksoy B, et al. Kistik fibrozisli çocuklarda hepatobilyer etkilenme. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2015; 58(2):5-9
 160. Timurağaoğlu L, Şen V, Gürkan F. Kistik Fibrozisli Çocuk Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Archives Of Pediatrics* 2016;1(1):21-6.
 161. Wheeler B, Williams M, Matthews J, et al. Progression of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels: a 5-year longitudinal study. *The Journal of Pediatrics* 1984;104(5):695-9.
 162. Matthews J, Williams M, Oliphant B, Geha R, Colten R. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine* 1980;302(5):245-9.
 163. Abman H, Ogle W, Harbeck J, Butler-Simon N, Hammond B, Accurso J. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *The Journal of Pediatrics* 1991;119(2):211-7.
 164. Garside P, Kerrin P, Brownlee G, Gooi C, Taylor M, Conway P.

- Immunoglobulin and IgG subclass levels in a regional pediatric cystic fibrosis clinic. *Pediatric Pulmonology* 2005;39(2):135-40.
165. Lee W, Brownlee G, Conway P, Denton M, Littlewood M. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis* 2003;2(1):29-34.
 166. Pressler T, Mansa B, Jensen T, Pedersen S, Høiby N, Koch C. Increased IgG2 and IgG3 concentration is associated with advanced *Pseudomonas aeruginosa* infection and poor pulmonary function in cystic fibrosis. *Acta Pædiatrica* 1988;77(4):576-82.
 167. Hodson E, Morris L, Batten C. Serum immunoglobulins and immunoglobulin G subclasses in cystic fibrosis related to the clinical state of the patient. *European Respiratory Journal* 1988;1(8):701-5.
 168. İkinçioğulları A, Kendirli T, Doğu F, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets in healthy Turkish children. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2004;46(2):125-30.
 169. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2003 annual data report. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation 2003.
 170. Lai J, Cheng Y, Cho H, Kosorok R, Farrell M. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Epidemiology* 2004;159(6):537-46.
 171. Kerem E, Corey M, Kerem S, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis analysis of the most common mutation ($\Delta F508$). *New England Journal of Medicine* 1990;323(22):1517-22.
 172. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *Journal of Cystic Fibrosis* 2011;10(3):187-92.
 173. Farrell M, Kosorok R, Rock J, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics* 2001;107(1):1-13.
 174. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2015 annual data report. Bethesda, M.D: Cystic Fibrosis Foundation, 2015.
 175. Akbulut D. Kistik Fibrozisli Çocuklarda Fekal Kalprotektin Düzeyleri (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2015.
 176. Kerem Eitan et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of cystic fibrosis* 2005;4(1): 7-26.
 177. Kliegman RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics* 2011;19:1480-97.
 178. Hörster Friederike, et al. Newborn screening programmes in Europe, arguments and efforts regarding harmonisation: focus on organic acidurias. *JIMD Reports, Volume 32*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2016;105-5.
 179. Robert G, et al. Effectiveness of Pulmozyme in Infants With Cystic Fibrosis. *Nationwide Children's Hospital* 2015;10-12
 180. Kerem Eitan, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the data of the ECFS Patient Registry. *European Respiratory Journal* 2013;10(2):100-5.

EKLER

EK-1: KISALTMALAR

- ABC:** ATP Binding Cassette
ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
aPTT: aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATP: Adenozin trifosfat
BMD: Kemik Mineral Yoğunluğu
Cl-: Klor
DNA: Deoksiribonükleikasit
ECP: Eozinofilik Katyonik Protein
ENaC: Epitelyal sodium kanalı
ERCF: Avrupa Kistik Fibrozis Epidemiyolojik Kayıtları
F-aktin: Filamantöz aktin
FEF25-75: Zorlu ekspiratuar akımın %25-75'i
FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FVC: Zorlu vital kapasite
HbA1c: Hemoglobin A1c
HS: Hipertonik salin
IgA: İmmünglobulin A
IgE: İmmünglobulin E
IgG: İmmünglobulin G
IgM: İmmünglobulin M
IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL: İnterlökin
IRT: İmmünreaktif tripsinojen
İV: İntravenöz
KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülator

MCV: Mean Corpusculer Volum

MPV: Mean Platelet Volum

MRSA: Metisilin dirençli Stafilokok aureus

Na: Sodyum

NBD1-2: "Nucleotide-binding domain" 1-2

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon

NSAI: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

PEF: Tepe Akım Hızı

PEP: Pozitif ekspiratuvar basınç

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

RNA: Ribonükleikasit

SFT: Solunum fonksiyon testi

TNF: Tümör nekrozis faktör

VKİ: Vücut kitle indeksi

YDT: Yenidoğan Taraması

EK-2: ŞEKİLLER

Şekil-1: KFTR proteini ile oluşturan klor kanalının yapısı	4
Şekil-2: KFTR gen sentezi ve protein kanal aktivitesine göre mutasyonların sınıflandırılması.....	6
Şekil-3: KF tanısında kantitatif analiz ile ter testi sonucuna göre tanı yaklaşımı	17
Şekil-4: Kistik Fibrozis Dışı EŞlik Eden Ek Hastalıklar.....	34
Şekil-5: Balgamda Üreme Varlığının Sıklık Sırasına Göre Dağılımı.....	35
Şekil-6: Endokrinolojik takip	37
Şekil-7: Prik testi değerlendirmesi.....	43



EK-3: TABLOLAR

Tablo-1: KFTR protein aktivitesi ile fenotip ilişkisi	5
Tablo-2: Türk toplumundaki KFTR mutasyon tipleri dağılımı	6
Tablo-3: KF'de yaşa göre klinik bulgular	10
Tablo-4: Ter testi yanlış pozitiflik nedenleri	13
Tablo-5: KF'te kullanılan hava yolu temizleme teknikleri	22
Tablo-6: Olgularda saptanan mutasyonlar ve sıklıkları	27
Tablo-7: Boy ve vücut ağırlığı persantilleri	29
Tablo-8: F508del mutasyonu ile boy-ağırlık persantili ilişkisi.....	30
Tablo-9: Atelektazik tutulum.....	31
Tablo-10: Bronşiektazik tutulum	31
Tablo-11: F508del mutasyonu ile akciğer tomografi bulguları ilişkisi.....	32
Tablo-12: Olguların takip durumu ile akciğer SFT ilişkisi.....	33
Tablo-13: Olguların tanı yaşı ile akciğer SFT ilişkisi	34
Tablo-14: F508del mutasyonu ile balgamda üreme ilişkisi	36
Tablo-15: Endokrinolojik parametrelerin değerlendirmesi	37
Tablo-16: F508del mutasyonu olan ve olmayan olguların endokrinolojik parametrelerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo-17: F508del mutasyonu olan olgularda endokrinolojik tetkikler	39
Tablo-18: Olguların takip durumu ile endokrinolojik parametrelerin ortanca değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo-19: Olguların takip durumu ile endokrinolojik sonuçlar ilişkisi	40
Tablo-20: Olguların tanı yaşı ile endokrinolojik parametrelerin ortanca değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo-21: Olguların tanı yaşı ile endokrinolojik parametrelerinin yüksek, düşük veya normal aralıklarına göre karşılaştırılması	42
Tablo-22: F508del mutasyonu olan olgularda alerjik parametrelerle ilişkisi	42
Tablo-23: Gastrointestinal parametrelerin değerlendirmesi	44

Tablo-24: F508del mutasyonu ile gastrointestinal sonuçlar ilişkisi	45
Tablo-25: Olguların takip durumu ile gastrointestinal sonuçlar ilişkisi	46
Tablo-26: Gaita sindirim değerlendirilmesi.....	47
Tablo-27: Olguların immunglobulin G,A ve M düzeyleri	48
Tablo- 28: Tam kan sayımı bulguları.....	48
Tablo- 29: Koagulasyon parametreleri değerlendirmesi	49



TEŐEKKÖR

Tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Yakup Canitez'e teőekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca, hekimlik ahlakı, tıp etiği konusunda çok şey öğrendiğim ve pediatri eğitimimde üzerimde çok emeği bulunan değerli hocam, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, hekimlik hayatımda kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir'e, hastaya yaklaşım, çalışma disiplini ve ahlakı ile bana çok katkıları olan sevgili hocam Doç. Dr. Hilal Özkan'a ve diğer tüm hocalarıma, tezimin yapılması ve yazılması sırasında destek veren Uzm. Dr. Şükrü Çekiç'e, beraber çalışma imkanı bulduğum yandal uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, zorlu süreçlerde karşılıksız desteklerini esirgemeyen babam, annem ve ablama, yaşamımı anlamlı kılan, bugüne kadar sabrını ve gülyüzünü esirgemeyen, hayat arkadaşım Büşra Akçil'e ve kızım Zeynep Akçil'e hayatımda oldukları için ve bana destekleri için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Adapazarı'nda doğdum. İlköğretimi Sakarya, Merkez Atatürk İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra ortaöğretimi Sakarya Fen Lisesi'nde 2007 yılında tamamladım ve İstanbul Tıp Fakülte'sini kazandım. İstanbul Tıp Fakültesi'nden 2013 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlüsü olarak üç ay Kastamonu Doğanyurt ilçesinde Toplum Sağlığı Merkezi'nde çalıştıktan sonra Eylül 2013 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım 20 Ocak 2014 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.