

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

**KİSTİK FİBROZİS YENİDOĞAN TARAMASI İLE KİSTİK FİBROZİS
İLİŞKİLİ METABOLİK SENDROM / KİSTİK FİBROZİS KESİN
OLMAYAN TANI VE KİSTİK FİBROZİS TANISI ALAN HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nursima KUNT BAYKAL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU**

**ANKARA
HAZİRAN 2023**

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

**KİSTİK FİBROZİS YENİDOĞAN TARAMASI İLE KİSTİK FİBROZİS
İLİŞKİLİ METABOLİK SENDROM / KİSTİK FİBROZİS KESİN
OLMAYAN TANI VE KİSTİK FİBROZİS TANISI ALAN HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Nursima KUNT BAYKAL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU**

**ANKARA
HAZİRAN 2023**

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Nursima KUNT BAYKAL
Baba Adı	Ertan
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi/Diploma No	2018 - 200388
Mezun olduğu Fakülte	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 - Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	23.06.2023

UZMALIK TEZİNİN ADI : Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması ile Kistik Fibrozis ilişkili Metabolik Sendrom / Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı ve Kistik Fibrozis Tanısı Alan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalımız Araştırma Görevlisi Dr.Nursima KUNT BAYKAL'ın "Kistik Fibrozis Yenidoğan Taraması ile Kistik Fibrozis ilişkili Metabolik Sendrom / Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı ve Kistik Fibrozis Tanısı Alan Hastaların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması " **başlıklı tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.**

TEŞEKKÜR

Ülkemizde bir kadın hekim olarak mesleğimi icra edebilmemin ve beyaz önlüğümü giymemin önünü açan, bizlere ilim ve akıllı miras bırakan ulu önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK' e minneti borç bilirim.

'Ben öyle bilirim ki, yaşamak berrak bir gökte çocuklar aşkına savaştırmaktır' diyerek çıktığım bu yolda, uzmanlık eğitim sürecim ve başasistanlık dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, daima sevgisini ve desteğini hissettiğim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aysun BİDECİ başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez danışmanım olarak uzmanlık eğitim sürecim boyunca her aşamada bana yol gösteren, araştırma yapmanın ne olduğunu öğreten, bana benden daha çok inanan, meslek sevgisi ve sabrıyla daima örnek aldığım Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU hocama,

Tıp Fakültesi yıllarımdan beri daima desteğini hissettiğim, üzerimde çok emeği olan Doç. Dr. Nazmi Mutlu KARAKAŞ hocama,

Tez yazım sürecimde tüm samimiyet, dostluk ve içtenliğiyle yanımda olan, çalışkanlığını ve özverisini örnek aldığım, canım ablam, Uzm. Dr. Pelin ASFUROĞLU'na,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm yandal uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca varlıkları ve sevgileriyle beni bugüne getiren, asistanlık sürecim boyunca, benim için kendi hayatlarından ödün veren, sabırla bu yolu yürümemi sağlayan canım babam Ertan KUNT'a ve canım annem Tülay KUNT'a, canım kardeşim Zeynep Naz KUNT'a,

Hekimlik mesleğine attığım ilk adımlarımı desteklediği gibi, asistanlık sürecim boyunca da uykusuz nöbetlerime ortak olan, tüm zorluklarımda yanımda olan, bu zorlu süreçte dayanma gücü veren, hayat arkadaşım, sırdaşım ve yoldaşım Dr. Tolga BAYKAL'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nursima KUNT BAYKAL

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Ülkemizde Kistik Fibrozis	6
2.4. Genetik	8
2.4.1. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Protein Varyantlarının Moleküler Mekanizma ile Sınıflandırılması.....	8
2.4.2. Genotip – Fenotip İlişkisi	11
2.5. Patogenez.....	12
2.5.1. KFTR Protein Yapısı.....	12
2.5.2. KFTR Protein Disfonksiyonu.....	14
2.6. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular	15

2.6.1. Solunum Sistemi Bulguları	16
2.6.2. Gastrointestinal Bulgular.....	18
2.6.3. Pankreatik Hastalık.....	19
2.6.4. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet.....	19
2.6.5. Elektrolit Dengesizlikleri	20
2.6.6. İnfertilite	20
2.6.7. Kardiyovasküler Bulgular	21
2.6.8. İskelet Sistemi Bulguları	21
2.6.9. Psikososyal Etkiler	21
2.7. Kistik Fibroziste Tanı	22
2.8. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Programları	23
2.8.1. IRT/IRT Protokolü	23
2.8.2. IRT/DNA Protokolü.....	25
2.8.3. IRT/PAP Protokolü	25
2.9. Kistik Fibroziste Tanı Testleri	26
2.9.1. Ter Testi	27
2.9.2. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü.....	28
2.9.3. Genetik Analiz.....	29
2.9.4. Pankreatik Elastaz Tayini.....	30
2.9.5. Solunum Fonksiyon Testi.....	30
2.10. Kistik Fibrosizde Tedavi ve İzlem	31
2.10.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi.....	32
2.10.2. Gastrointestinal Sistem Tedavisi.....	37
2.10.3. Akciğer Transplantasyonu.....	38
2.10.4. İzlem.....	38
2.11. Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Sendrom/Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı	39

2.11.1. Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Sendrom/Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı Tanısı Alan Hastaların Yönetim ve İzlemi.....	40
2.12. Kistik Fibrozis ile İlişkili Bozukluk	43
2.13. Kistik Fibrozis Taşıyıcılığı.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Çalışma Popülasyonu	44
3.2. Çalışmanın Amacı	44
3.3. Çalışmada Kullanılan Veriler	45
3.3.1 Ter Testi	45
3.3.2. Solunum Fonksiyon Testi.....	46
3.3.3. Genetik Analiz.....	46
3.4. Etik Kurul Onayı.....	46
3.5. İstatiksel Analiz	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Çocukların Verileri.....	49
4.1.1. Demografik Veriler	49
4.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	50
4.1.3. Başvuruda IRT Değerleri	51
4.1.4. Büyüme Parametreleri.....	51
4.1.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları	52
4.1.6. Ter Testi	53
4.1.7. Genetik Analiz.....	54
4.1.8. Mikrobiyoloji	56
4.1.9. Akciğer Grafisi	56

4.1.10. Solunum Fonksiyon Testi.....	57
4.1.11. Hastane Başvuru ve Hastane Yatış Sayısı.....	57
4.2.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	59
4.2.3. Başvuruda IRT Değerleri	60
4.2.4. Büyüme Parametreleri.....	60
4.2.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları	60
4.2.6. Ter Testi	61
4.2.7. Genetik Analiz.....	62
4.2.8. Mikrobiyoloji	64
4.2.9. Akciğer Grafisi	65
4.2.10. Solunum Fonksiyon Testi.....	65
4.2.11. Hastane Başvurusu ve Yatışı.....	65
4.3. Son Tanısı KF Olan Çocuklar	66
4.3.1. Demografik Veriler	66
4.3.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	66
4.3.3. Başvuruda IRT Değerleri	67
4.3.4. Büyüme Parametreleri.....	68
4.3.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları	69
4.3.6. Ter Testi	70
4.3.7. Genetik Analiz.....	71
4.3.8. Mikrobiyoloji	73
4.3.9. Akciğer Grafisi	74
4.3.10. Solunum Fonksiyon Testi.....	75
4.3.11. Hastane Başvurusu ve Yatışı.....	75
4.3.12. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KF Tanısı Alan Çocuklar ..	75
4.4. Son Tanısı KF Olan ve Son Tanısı KİMS/KFKOT Olan Çocukların Karşılaştırılması	86
4.4.1. Demografik veriler	86
4.4.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	87
4.4.3. Başvuruda IRT Değerleri	87

4.4.4. Büyüme Parametreleri.....	88
4.4.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları	89
4.4.6. Ter Testi	90
4.4.7. Mikrobiyoloji	90
4.4.8. Akciğer Grafisi	91
4.4.9. Hastane Başvurusu ve Yatışı.....	92
4.5. Başlangıçta KİMS/KFKOT Tanısı Olup İzlemde KF Tanısı Alan Çocuklar ile Son Tanısı KİMS/KFKOT Olan Çocukların Karşılaştırılması	92
4.5.1. Demografik Veriler	92
4.5.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	93
4.5.3. Başvuruda IRT Değerleri	94
4.5.4. Büyüme Parametreleri.....	95
4.5.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları	95
4.5.6. Ter testi.....	97
4.5.7. Hastane Başvurusu ve Yatışı.....	97
4.6. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KF Tanısı Alan Çocuklarda Risk Faktörlerinin Belirlenmesi.....	98
4.7. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KFİB Tanısı Alan Çocuklar	100
4.8. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KF Taşıyıcılığı Tanısı Alan Çocuklar	101
5. TARTIŞMA.....	103
6. SONUÇLAR.....	120
7. KAYNAKÇA	126
8. ÖZET.....	139

9. SUMMARY	143
10. ETİK KURUL ONAYI.....	147
11. ÖZGEÇMİŞ.....	150



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Dünya’da KF insidansı.....	6
Tablo 2. Kistik fibrozis mutasyon sınıflaması ve özellikleri.....	11
Tablo 3. Kistik fibroziste yaşa göre klinik bulgular	16
Tablo 4. Kistik fibrozis tanı kriterleri.....	23
Tablo 5. KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda tanısal değerlendirme.....	42
Tablo 6. KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda bakım ve yönetim.....	42
Tablo 7. Tüm çocukların demografik verileri	50
Tablo 8. Tüm çocukların klinik belirti ve bulguları	51
Tablo 9. Tüm çocukların başvuru büyüme parametreleri	52
Tablo 10. Tüm çocukların başvuru laboratuvar bulguları.....	53
Tablo 11. Tüm çocukların KFTR varyant dağılımı.....	55
Tablo 12. Tüm çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı.....	55
Tablo 13. Tüm çocuklardan balgam kültürü değerlendirilenlerin sonuçları	56
Tablo 14. Tüm çocuklardan akciğer grafisi değerlendirilenlerin sonuçları	57
Tablo 15. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verileri.....	59
Tablo 16. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların klinik belirti ve bulguları ..	59
Tablo 17. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru büyüme parametreleri	60
Tablo 18. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru laboratuvar bulguları	62
Tablo 19. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların KFTR varyant dağılımı	63

Tablo 20. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı	64
Tablo 21. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların mikrobiyoloji sonuçları.....	65
Tablo 22. Son tanısı KF olan çocukların demografik verileri.....	66
Tablo 23. Son tanısı KF olan çocukların klinik belirti ve bulguları.....	67
Tablo 24. Son tanısı KF olan çocukların başvuru IRT değerleri.....	68
Tablo 25. Son tanısı KF olan çocukların büyüme parametreleri.....	68
Tablo 26. Son tanısı KF olan çocukların başvuru laboratuvar bulguları.....	70
Tablo 27. Son tanısı KF olan çocukların ter testi sonuçları	71
Tablo 28. Son tanısı KF olan çocukların KFTR varyant dağılımı	72
Tablo 29. Son tanısı KF olan çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı	73
Tablo 30. Son tanısı KF olan çocukların mikrobiyoloji sonuçları	74
Tablo 31. Son tanısı KF olan çocukların akciğer grafi bulguları	74
Tablo 32. İzlemde KF tanısı alan çocukların demografik verileri	76
Tablo 33. İzlemde KF tanısı alan çocukların klinik belirti ve bulguları	77
Tablo 34. İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru IRT değerleri	77
Tablo 35. İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru büyüme parametreleri.....	78
Tablo 36. İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru laboratuvar bulguları	80
Tablo 37. İzlemde KF tanısı alan çocukların ter testi sonuçları.....	81
Tablo 38. İzlemde KF tanısı alan çocukların KFTR varyant dağılımı.....	82
Tablo 39. İzlemde KF tanısı alan çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekans dağılımı.....	82

Tablo 40. İzlemde KF tanısı alan çocukların mikrobiyoloji sonuçları.....	83
Tablo 41. İzlemde KF tanısı alan çocukların akciğer grafi bulguları.....	84
Tablo 42. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların özellikleri.....	85
Tablo 43. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verilerinin karşılaştırılması	86
Tablo 44. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvurudaki belirti ve bulgularının karşılaştırılması.....	87
Tablo 45. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvurudaki IRT değerlerinin karşılaştırılması	88
Tablo 46. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.....	88
Tablo 47. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvurudaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	89
Tablo 48. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların ter testlerinin karşılaştırılması	90
Tablo 49. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların mikrobiyolojik bulgularının karşılaştırılması.....	91
Tablo 50. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların akciğer grafi bulgularının karşılaştırılması.....	91
Tablo 51. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verilerinin karşılaştırılması	93

Tablo 52. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların klinik belirti ve bulgularının karşılaştırılması	94
Tablo 53. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların IRT değerlerinin karşılaştırılması .	94
Tablo 54. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların büyüme parametrelerinin karşılaştırılması	95
Tablo 55. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	96
Tablo 56. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olan ve izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ter testi sonuçlarının karşılaştırılması	97
Tablo 57. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların risk faktörlerinin karşılaştırılması.....	99

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. KFTR gen mutasyon sınıfları ve hasar mekanizmaları	9
Şekil 2. KFTR protein yapısı	14
Şekil 3. Kistik fibrozis yenidoğan tarama programı akış şeması	24
Şekil 4. Yenidoğan tarama testi pozitif infantta tanı algoritması	26
Şekil 5. Çalışma popülasyonu	48
Şekil 6. Tüm çocukların merkezlere göre dağılımı	49
Şekil 7. Çalışma popülasyonunun son tanı dağılımı	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

µg/L	: Mikrogram/Litre
µg/mL	: Mikrogram/Mililitre
µL	: Mikrolitre
ABC	: ATP bağlayan kaset taşıyıcı protein
ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CaCC	: Ca ⁺⁺ ile aktiveleşen Cl ⁻ kanalı
Cl⁻	: Klor
DİOS	: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGA	: Genişletilmiş gen analizi
eNaC	: Epitelyal Na kanalı
FEF₂₅₋₇₅	: Maksimum ekspiryum ortası akım hızı
FEV₁	: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesindeki hacim
fL	: Femtolitre
FVC	: Zorlu vital kapasite
gr/dl	: Gram/Desilitre
HbA_{1c}	: Glikolize hemoglobin
HCO₃	: Bikarbonat
IL	: İnterlökin
IRT	: İmmün reaktif tripsinojen
KF	: Kistik fibrozis
KFİB	: Kistik fibrozis ilişkili bozukluk
KFİD	: Kistik fibrozis ilişkili diyabet
KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör

KİMS/KFKOT	: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı
MLPA	: Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu
mmol/L	: Milimol/Litre
Na⁺	: Sodyum
NBD	: Nükleotit bağlama domaini
NPD	: Nazal potansiyel fark
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
ORCC	: Dışa doğru geçirgen Cl ⁻ kanalı
PAP	: Pankreas ilişkili protein
PEF	: Ekspiryum tepe akımı
PEP	: Pozitif ekspiratuvar basınç
PKA	: cAMP bağımlı protein kinaz-A
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RD	: Regülatör domain
RNA	: Ribonükleik asit
ROMK	: Renal dış medüller K ⁺ kanalı
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TNF	: Tümör nekroz faktör
UKKS	: Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YDT	: Yenidoğan tarama programı

1.GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF), kistik fibrozis transmembran regülatör (KFTR) adlı klor (Cl^-) kanalında bozukluk sonucu, Cl^- 'un solunum sistemi, gastrointestinal sistem, safra kesesi ve üreme epitelinde kusurlu salgılanması ve taşınmasıyla sonuçlanan otozomal resesif geçişli, sistemik bir hastalıktır [1]. Ülkemizdeki insidansı Kuzey Avrupa ülkelerindekine benzer olup 1/3000 olduğu bilinmektedir [2,3]. Erken tanı ve özel takip KF'li hastaların morbidite ve mortalite sonuçlarında en önemli noktadır. Bu nedenle birçok ülkede KF için yenidoğan tarama (YDT) programları mevcuttur [4]. KF tanısının klinik belirtiler ortaya çıkmadan koyulması ve tedavisinin erken dönemde başlanması amacıyla ülkemizde 2015 yılından itibaren YDT programı başlatılmıştır. Doğumdan sonra ilk 48-72. saatte topuk kanından immünreaktif tripsinojen (IRT) düzeyi bakılarak tarama yapılmaktadır. İlk IRT değeri yüksek saptanan çocuklarda 7-14. günde bakılan IRT değerinin de yüksek olması halinde çocuklar ilgili merkezlere ter testi yapılmak üzere yönlendirilir [5].

Kistik fibrozis için altın standart tanı testi terdeki Cl^- konsantrasyonunun ölçüldüğü ter testidir [6]. Terde Cl^- sonucu 60 mmol/L ve üzerinde olması KF tanısını düşündürür, 30 mmol/L'den düşük olması KF tanısı ile uyumlu bulunmaz. Terde Cl^- sonucu 30-59 mmol/L saptananlar ara değer olarak kabul edilir; ter testi tekrarı ve kapsamlı KFTR gen analizi yapılır [7-9].

Son yıllarda YDT pozitif saptanmış ancak KF tanı kriterlerini sağlayamayan çocuklar için de Amerika Birleşik Devletleri'nde KF ilişkili metabolik sendrom (KİMS); Avrupa'da KF kesin olmayan tanı (KFKOT) tanımlamaları yapılmıştır. Bu

tanımlamalar, YDT pozitif saptanan bebeklerde negatif veya ara değer ter testi ile birlikte kliniği belirsiz genetik sonuç saptandığında düşünülür [10,11].

Yenidoğan tarama testinde bakılan IRT değerleri yüksek olan bebeklerde ter testi negatif ve genetik analiz sonucunda en az biri klinik önemi bilinmeyen iki adet KFTR mutasyonu olması veya ter testi ara değer ve genetik analiz sonucunda KF'ye neden olan bir veya sıfır mutasyonun olması bu tanıları düşündürür [10,11].

Yapılan alışmalar KİMS/KFKOT olan çocukların zamanla KF tanısı alabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bu tanıyı alan çocuklar yakın takip edilmelidir ve takibinde ter testi tekrarı yapılmalıdır [11,12]. Bu ocuklar izlemde KF tanısı alabileceği gibi kesin KF tanısı olmadan da KF belirti ve bulgularını gösterebilir [13].

Ülkemizde YDT programı ile KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların özellikleri bilinmemektedir. Çalışmamız ile ülkemizdeki üç ayrı ocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'na YDT pozitifliği ile başvuran KİMS/KFKOT ve KF tanısı alan çocukların klinik özelliklerini belirlemek ve bu sayede KF gelişebilecek hastaların erken tanısı ile morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Kistik fibrozis, KFTR genindeki mutasyonların neden olduğu, otozomal resesif geçişli, monogenetik, multisistemik bir hastalıktır [1].

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini, mukozal yüzeyin sıvı ve elektrolit homeostazının temel düzenleyicisidir. KFTR proteinindeki yapısal ve fonksiyonel bozukluk başlıca solunum ve gastrointestinal sistemde olmak üzere sekresyonlarda koyulaşmaya ve visköz mukus birikimine neden olur. Mukus birikimiyle oluşan obstrüksiyon enfeksiyonlara, inflamasyona, yetersiz beslenmeye ve ilerleyici çoklu organ işlev bozukluğuna yol açar [14].

Kistik fibrozis hastalığına ait ilk şüphelenilen referans, on beşinci yüzyılın sonundan kalma bir İrlanda atasözüdür: “Alnından öpüldüğünde tadı tuzlu olan çocuğun vay haline, o çocuk ki büyülenmiştir ve yakında ölecektir” [15].

Hastalığa ait ilk patolojik kayıt 1595'te Leiden Üniversitesi'nde botanik ve anatomi profesörü olan Pieter Pauw'un (1564-1617; Amsterdam, Hollanda) 11 yaşında büyülenmiş olduğu iddia edilen bir kız çocuğuna otopsi yapması ile kaydedilmiştir. Otopside şiş, sert ve parlak renkte bir pankreas dokusu saptanmış, ölüm nedeni olarak pankreatik yetmezlik düşünülmüştür [16].

İkinci vaka 1673'te Thorn şehrinde (bugün Torun, Polonya) üç yaşındaki bir kızın ateş, kusma ve yetersiz beslenme nedeniyle tedavi eden George Seger

tarafından rapor edilmiştir. Bartholomaeus Taubenheim tarafından yapılan otopside, sertleşmiş, fibrotik bir pankreas görülmüştür [16].

Üçüncü vaka 1677'de Amsterdam'da tıp profesörü olan Gerardus Leonardus Blasius (1627-1682; Amsterdam, Hollanda) tarafından büyüme geriliği olan dokuz yaşındaki bir çocuğun otopsisinde benzer bulgular olarak raporlanmıştır [16].

Patolog Carl von Rokitansky (1804–1878; Hradec Králové, Bohemya) 1838'de yedi aylık bir fetüs üzerinde yaptığı otopside ince bağırsakta perforasyon ve mekonyum varlığını gözlemlemiştir. Bu vaka bildirilen ilk mekonyum ileusu olarak kabul edilmektedir. 1850'de Viyanalı çocuk doktoru Alois Bednar (1816–1888; Potterstein, Bohemya), doğumdan altı gün sonra bağırsak tıkanıklığı nedeniyle ölen yeni doğmuş bir kız çocuğunun otopsisinde ince bağırsağın bol, koyu kıvamlı mekonyum ile dolu olduğunu bildirmiştir [17].

Pediatrist Guido Fanconi von Grebel (1892–1979; Pochiavo, İsviçre) 1936'da yayınlanan bir makalede, çocuklarda ekzokrin pankreas yetmezliği ile kronik akciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi tanımlamak için ilk kez "kistik fibrozis" terimini kullanmıştır [18].

Patolog Dorothy Hansine Andersen (1901–1963, Kuzey Carolina, ABD) 1938'de hastalığı ve pankreastaki histolojik değişiklikleri çölyak hastalığından ayırt etmek için “pankreasın kistik fibrozisi” adını vermiştir [19]. New York Kolombiya Presbeteryan Tıp Merkezi Dorothy Anderson Bebek ve Çocuk Hastanesi, pankreas tutulumlu KF'li çocuklarla ilgili olarak ‘Cystic fibrosis of the pancreas’ adlı bir seri yayınlamış ve böylece hastalık ilk kez tıp literatürüne girmiştir [20].

Johns Hopkins hastanesinde profesör olan Kenneth Blackfan (1883–1941; Cambridge, New York, ABD) ve Charles May (1908–1992; St. Louis, Missouri, ABD) mikroskopik bir çalışma ile visköz pankreas salgılarıyla obstrüksiyonu ve pankreas kanallarında dilatasyon, atrofi ve fibrozis varlığını tanımlamıştır [17].

Pediyatrik patoloğ ve pediyatrik onkoloğ Sydney Farber (1903–1973; Buffalo, New York, ABD) 1945'te “mukovisidoz” terimini ortaya atarak, KF'nin sadece lokalize bir pankreatik problem değil, aynı zamanda mukus üretiminde genel bir bozukluk olduğunu öne sürmüştür [21,22].

1946'da Dorothy H. Andersen ve Hodges, KF'li hastaların akrabaları ile yürüttüğü bir çalışma sonucunda hastalığın otozomal resesif geçişli genetik bir hastalık olduğunu tanımlamıştır [21].

2.2. Epidemiyoloji

Kistik fibrozis insidansı ve prevalansı dünya çapında farklı ülkelerde değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da yaklaşık 3500 canlı doğumda bir görülmektedir [23]. İspanya, Afrika ve Asya kökenlilerde insidansın daha düşük olduğu bilinmektedir [24]. Ülkemizde KF sıklığının Kuzey Avrupa ülkelerine benzer olduğu bilinmesine rağmen akraba evliliği sıklığı nedeniyle daha yüksek olabileceği düşünülmektedir [2,3].

Dünya'da KF insidansının ülkelere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir [24,25].

Tablo 1. Dünya’da KF insidansı [24,25]

Ülke	İnsidans
Afrika	1/15000
Amerika Birleşik Devletleri • Afro-Amerikalı • Asya-Amerikalı • Yerli-Amerikalı	1/4000 • 1/15000 • 1/35000 • 1/10900
Arjantin	1/6100
Hindistan	1/10000
Kuzey Avrupa	1/3500
İrlanda	1/1353
İsrail	1/16000
İspanya	1/9000-1/35.000
Japonya	1/350000
Kanada	1/3300
Kosta Rika	1/1500
Meksika	1/8500
Rusya	1/10000

2.3. Ülkemizde Kistik Fibrozis

Ülkemizde KF insidans ve prevelansına ait sınırlı sayıda veri bulunmakta olup 1973 yılında Gürson ve ark.’larının yaptığı çalışmaya göre insidans 1:3000 olarak saptanmıştır [26].

Kılınç ve ark.’nın 2002 yılında, 83 Türk KF hastasında KFTR lokusunu analiz ettiği bir çalışmada Türk hastalardaki KF varyantlarının %75’ini 36 farklı

varyantın oluşturduğu ve yedi yeni varyantın tespit edildiği belirtilmiştir. F508del varyantı sıklığının %23,5 olduğu bildirilmiştir [27]. Cinel ve ark.'larının 2012 yılında, Hacettepe Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 17 yaş ve üzeri 40 KF hastası ile yaptığı bir çalışmada KF'nin sadece çocukların değil, erişkinlerin de hastalığı olduğu belirtilmiştir [28].

Ülkemizde KF hasta sayısı kesin olarak bilinmemektedir. Türkiye'de KF demografik yapısını daha iyi anlayabilmek için "Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği" tarafından 2017 yılında Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi (UKKS) oluşturulmuştur. UKKS raporlarında hastaların demografik verileri, genetik mutasyonları, solunum fonksiyon testi sonuçları, solunum enfeksiyonu etkenleri, vücut ağırlığı ve boy z-skorları, hastane yatışları, solunum, gastrointestinal, endokrin ve diğer sistem komplikasyonları ve tedavileri, KFTR modölatör tedavileri, transplantasyon ve mortaliteleri kaydedilmiştir [29].

Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi'ne kayıtlı toplam hasta sayısı 2017 yılında 1170 olup hastaların ortanca tanı yaşı 1,7 yaş olarak saptanmıştır [29]. Kayıtlı KF hasta sayısının 2018 yılında 1488 olduğu ve ortanca tanı yaşının beş aya kadar gerilediği görölmüştür [30]. Ülkemizde Ocak 2015'te başlatılan YDT programı daha erken tanı yaşında en büyük etkindir [31].

Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi'ne kayıtlı hastaların verileriyle yapılan bir çalışmada 2017 ve 2019 yıllarında boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) z-skorları, psödo-Bartter sendromu sıklığı, inhaler tedavi kullanımları, solunum

fonksiyon testi sonuçları karşılaştırılarak UKKS'nin KF'li kişilerin takibine ilişkin bakımı arttırdığı saptanmış ve kayıt sisteminin önemi vurgulanmıştır [32].

Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi 2021 raporu verilerine göre UKKS'ye veri girişi yapan toplam 34 merkez ve toplam 1948 hasta bulunmaktadır. Hastaların 227'si (%11,76) 18 yaşından büyük, ortalama yaş 8,4 yıl ve en büyük yaş 46,75 olarak kaydedilmiştir [33].

2.4. Genetik

Kistik fibrozis 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.2) yer alan ve 1480 aminoasitten oluşan KFTR proteinini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır [34].

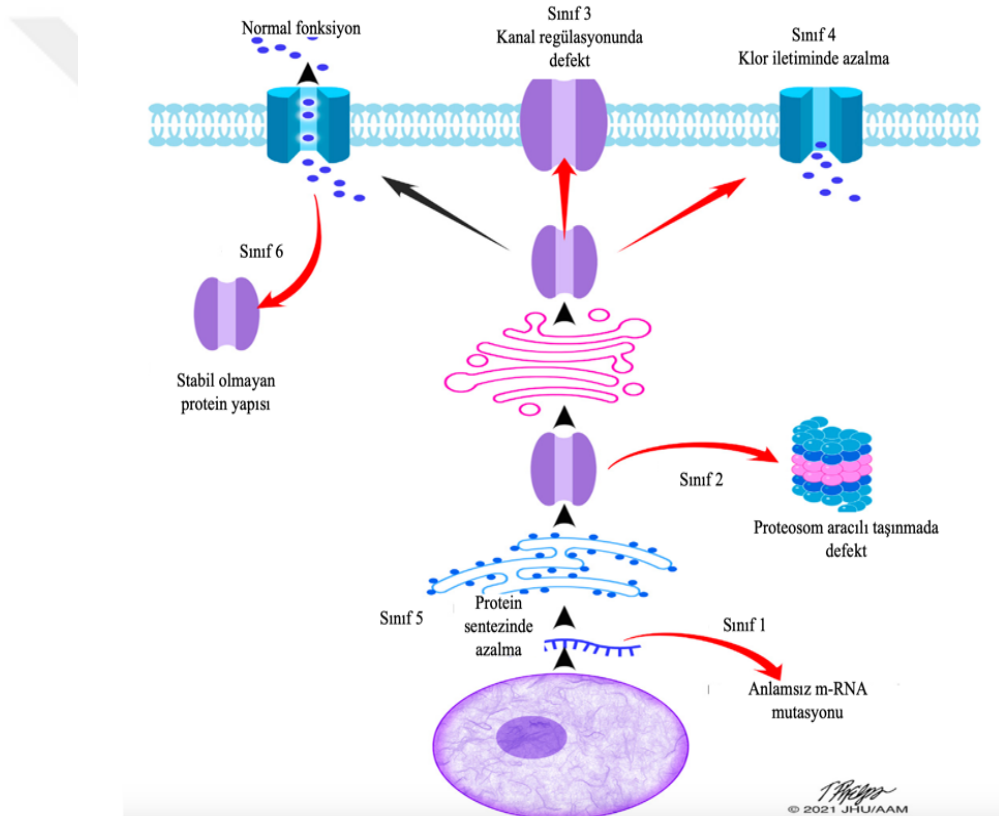
Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini kodlayan gende 2000'den fazla varyant tanımlanmıştır [35]. Dünya çapında ve özellikle Avrupa kökenli bireylerde en sık bildirilen varyant c.1521_1523delCTT (F508del) varyantıdır. F508del varyantı; 10. ekzonda üç bazlık delesyon ile 508. pozisyonda fenilalanin aminoasidini kodlayan üç bazın silinmesi sonucu oluşur [36,37]. Ülkemizde bu varyantın görülme sıklığı %20-30 olarak saptanmıştır [38,39].

2.4.1. Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör Protein Varyantlarının Moleküler Mekanizma ile Sınıflandırılması

Kistik fibroziste tanımlanan varyantların KFTR proteininin üretimi, katlanması ve hücre membranındaki fonksiyonu üzerine farklı etkileri vardır ve yedi sınıfa ayrılır. KFTR varyantlarının çeşitliliğini anlamak, doğru teşhis, hastalık

ilerlemesinin tahmini, her birey için spesifik moleküler tedavilerin belirlenmesi ve sonraki gebeliklerde genetik danışmanlık için kritik öneme sahiptir [37].

Kistik fibrozis transmembran regülatör protein mutasyon sınıflandırması ve hasar mekanizması Şekil 1’de verilmiştir. KFTR mutasyon sınıflaması, özellikleri ve spesifik örnekleri Tablo 2’de verilmiştir.



Şekil 1.KFTR gen mutasyon sınıfları ve hasar mekanizmaları [40]

Sınıf 1 mutasyonlar: Ribonükleik asitin (RNA) işlevini bozarak KFTR proteini üretiminin erken sonlanmasına neden olur. Protein sentezinin erken sonlanması sonucunda KFTR üretimi ciddi azalır veya hiç üretilemez.

Sınıf 2 mutasyonlar: KFTR protein sentezi yapıldıktan sonra hücre membranına ulaşarak Cl^- kanallarını oluşturur. Endoplazmik retikulumda protein olgunlaşmasını ve hücre yüzeyine taşınmasını etkileyen mutasyonlar sonucu Cl^- kanalları oluşamaz. F508del mutasyonu bu sınıfta yer alır.

Sınıf 3 mutasyonlar: KFTR proteini hücre zarı yüzeyine ulaşır, yerleşir ancak adenozin trifosfat (ATP) yıkımı ve fosforilasyonunu etkileyen mutasyonlar sonucu Cl^- kanalı olarak işlev göremez.

Sınıf 4 mutasyonlar: KFTR proteini hücre membranına yerleşir ancak Cl^- kanalında iyon iletiminde azalma vardır.

Sınıf 5 mutasyonlar: KFTR sentezinde azalmaya neden olan mutasyonlardır.

Sınıf 6 mutasyonlar: KFTR proteininin stabilitesinde azalmaya ve erken yıkılmasına neden olan mutasyonlardır.

Sınıf 7 mutasyonlar: Protein sentezi için gerekli mRNA transkripsiyonunun olmadığı ve KFTR proteininin hiç üretilmediği mutasyonlardır [41,42].

Tablo 2. Kistik fibrozis mutasyon sınıflaması ve özellikleri [43]

	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4	Sınıf 5	Sınıf 6	Sınıf 7
KFTR Defekti	Sentez defekti, protein yok	Proteozom aracılı iletim defekti	Kanal regülasyon unda defekt	Kanal iletiminde azalma	Protein sentezinde azalma	Protein stabilitesinde azalma	Protein sentezi yok
Mutasyon tipi	Anlamsız (nonsense), çerçeve kayması (frameshift)	Yanlış anlamlı (missense)	Yanlış anlamlı (missense)	Yanlış anlamlı (missense)	Kesme defekti, yanlış anlamlı (missense)	Yanlış anlamlı (missense)	Çerçeve kayması (frame-shift)
Mutasyon örnekleri	E822X, G452X, R1162X, R553X, W128X	F508del, N1303K, I507del, R1066C, S459R, G85E	G178R, G551D, G551S, S549N, G1244E, G1349D	D1152H, R117H, R347P	A455E, D565G, 3849+10kb C>T	4326delTC, Q1412X, 4279insA	1717-1G>A, Dele2,3

2.4.2. Genotip – Fenotip İlişkisi

Kistik fibrozisin çeşitli klinik bulguları mevcuttur. Bu çeşitliliğin sebebi spesifik varyantlarla ilişkilendirilmiştir [44]. KFTR genotipinin klinik fenotip üzerine etkisi organa spesifiktir, vas deferens KFTR fonksiyon kaybına en duyarlı organdır. KF fenotipinde terde yüksek Cl⁻ konsantrasyonu, sık akciğer enfeksiyonu, akciğer fonksiyonlarında azalma, ekzokrin pankreas yetersizliği, doğumda mekonyum ileus öyküsü, KF ile ilişkili erken başlangıçlı diabetes mellitus (KFİD), beslenme yetersizliği, büyüme ve gelişme geriliği ve erkeklerde konjenital vas deferens yokluğu görülür [45].

Sınıf 1-2-3-7 varyantı taşıyan hastalar, KFTR fonksiyonu olmadığı için daha şiddetli klinik belirtilerle başvurur ve hastalık daha ağır seyreder. Sınıf 4-5 varyantı

taşıyan hastalarda kısmen KFTR fonksiyonunun olması nedeniyle hafif bir fenotip ve geç başlangıçlı akciğer hastalığı görülür. Sınıf 1-2-3-6 varyantları taşıyan hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği, sınıf 4-5 varyantı taşıyan hastalara göre daha sıktır [46-48]. Genotip ile pankreatik yetmezlik arasında güçlü bir genotip – fenotip ilişkisi bulunurken, akciğer hastalığı ile bilinen varyantlar arasında genotip – fenotip ilişkisi kurulamamıştır [44].

2.5. Patogenez

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini sentezinde azalma, aktifleşme veya işlev bozukluğuna neden olan varyantlar patogenezde temel rol oynar. KFTR proteini Cl^- ve bikarbonat (HCO_3^-) iyonlarının transportunda görev alır. KFTR fonksiyon bozukluğunda Cl^- transportunda azalma solunum yolları, pankreas, gastrointestinal sistem, karaciğer ve üreme organlarında sekresyonlarda koyulaşma ile sonuçlanır [49]. Kalın ve yapışkan mukus nedeniyle bronşektazi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, sinüzit, pankreatik yetmezlik, safra taşı oluşumu, mekonyum ileusu ve infertilite gibi komplikasyonlar görülür [50].

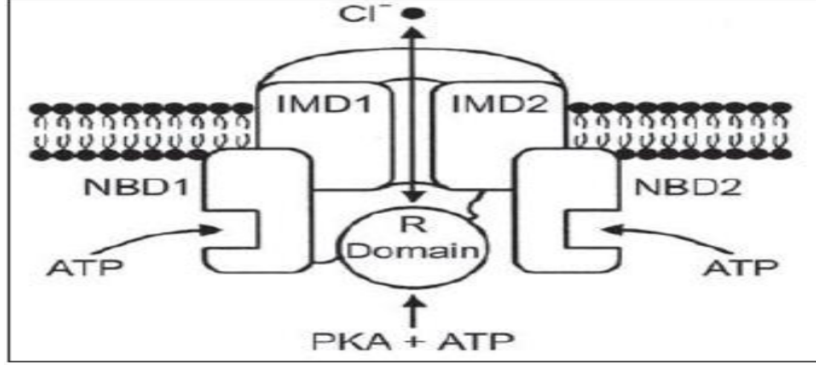
2.5.1. KFTR Protein Yapısı

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini, epitel dokuda sıvı ve elektrolit transferi yapan ATP-bağlayan kaset taşıyıcı protein (ATP-Binding Cassette, ABC) ailesinin üyelerinden biridir [50,51]. Bu protein cAMP bağımlı protein kinaz-A (PKA) tarafından kontrol edilen bir proteindir [51]. KFTR proteini, iki transmembran domain, iki nükleotit bağlama domaini (NBD) ve bir regülatör domain (RD) olmak üzere beş domain içermektedir (Şekil 2) [52]. Transmembran

domain, Cl^- iyonlarına özgü porların şekillenmesini, NBD, transport için gerekli olan enerji kaynağını oluşturmak üzere ATP'nin kendisine bağlanıp hidrolize olmasını sağlar. RD'nin fosforillenmesi ise kanalların aktive olup açılıp kapanmasını sağlar. KFTR proteininin işlev görebilmesi için öncelikle cAMP'nin RD'deki serin rezidülerini fosforilleyerek protein kinaz A'yı uyarması gerekmektedir [53-55].

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteininin esas görevi apikal membrandan Cl^- geçişini regüle etmek, HCO_3^- iyonlarını direkt geçirerek epitel hücre yüzeyi ve mukusun pH'sını ayarlamaktır. KFTR diğer iyon kanallarının regülasyonunda da rol oynar. Epitelyal sodyum kanalının (eNaC) inhibisyonunda, $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ iyon değişim kanallarını, Ca^{++} ile aktifleşen Cl^- kanallarını (CaCC), dışarı doğru geçirgen Cl^- kanallarını (ORCC), renal dış medüller K^+ kanallarını (ROMK), Na^+ /proton değişim kanallarını ve akuaporin kanallarını regüle etmektedir [49,50,56]. İntraselüler vezikül içinde bulunur, vezikül içi pH'yı kontrol ederek endositoz ve ekzositozda görev yapar. Proinflamatuvar sitokinlerin salınımında rol oynadığından inflamasyon ile ilgili hücresel yollarla da etkileşim içinde olduğu düşünülmektedir [49,56].

Şekil 2. KFTR protein yapısı [52]



ATP: Adenozin trifosfat

IMD: İntramembranöz domain

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör protein

PKA: cAMP bağımlı protein kinaz A

R Domain: Regülatör domain

2.5.2. KFTR Protein Disfonksiyonu

Kistik fibrozis hastalığında KFTR disfonksiyonunun patofizyolojisine dair dört hipotez ortaya konulmuştur:

- **Sodyum Hiperemilim Hipotezi**

Kistik fibrozis transmembran regülatör proteini eNaC üzerine inhibitör etkilidir [57]. KFTR'nin inhibitör etkisinin ortadan kalkması ile lümenen Na^+ iyon ve su reabsorbsiyonunda artış olmasının hava yolu sıvılarında dehidratasyona yol açtığı öne sürülmüştür [58].

- **Mukus Anormalliği Hipotezi**

Lümen yüzeyinden Cl^- geçirgenliğindeki azalma perisilyer su miktarında azalma ile sonuçlanır. Anormal derecede koyu ve yapışkan mukus ile epitel hücresi arasındaki kayganlığın kaybolması, koyulaşmış mukus altında ezilen silya

fonksiyonunda bozulmaya neden olur [59]. Visköz mukus akciğer, pankreas, gastrointestinal sistem ve üreme sistemi gibi farklı organlarda gözlenir. Bu durum sinüzit, bronşektazi, pankreas yetmezliği, safra taşları, mekonyum ileusu ve infertilite ile ilişkilendirilmiştir [21].

- **Ter Bezleri ve Klor Geçirgenliği Hipotezi**

Ter kanallarında anormal Na^+ , Cl^- geçirgenliği ve zayıf geri emilimi yüksek tuz konsantrasyonuna neden olur [60]. Bu hipoteze göre havayolu yüzeyinde aşırı Na^+ ve Cl^- birikimi sonucu havayollarının doğal fonksiyonu bozulmakta ve inhale edilen bakteriler temizlenemeyerek enfeksiyonlara yol açmaktadır [59,61].

- **Bozulmuş İnflamatuvar Cevap Hipotezi**

Kistik fibrozisli hastalarda proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediyatörler arasında dengesizlik sonucu devam eden bir inflamasyon olduğu öne sürülmüştür [59]. Proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-6 (IL-6), IL-8, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve araşidonik asit metabolitlerinde artış, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 gibi faktörlerde azalma olduğu düşünülmektedir [59].

2.6. Kistik Fibroziste Klinik Bulgular

Kistik fibrozis çoklu organ tutulumu ile seyreden bir hastalıktır. Klinik belirti ve bulgular yaş, mutasyon tipi, tutulan organlar ve komplikasyonlara göre kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir (Tablo 3) [62]. Yaşa göre farklı klinik bulgular görülmekle beraber tüm Dünya’da YDT’lerin yaygınlaşması ile klinik belirti görülmeden tanı alan hasta sayısı da giderek artmaktadır [5,62].

Tablo 3. Kistik fibroziste yaşa göre klinik bulgular [62]

Perinatal Dönem	• Mekonyum ileusu • Ultrasonografide (USG) ekojenik bağırsaklar
Yenidoğan Dönemi	• Mekonyum ileus, perforasyon, peritonit • Uzamış sarılık • Kilo alamama, gelişme geriliği • Yağda çözünen vitamin emilim bozuklukları ▪ A vitamin eksikliğine bağlı intrakraniyel basınç artışı ▪ K vitamin eksikliğine bağlı hemolitik anemi
Süt Çocuğu	• Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları • Yağlı, pis kokulu gayta, ishal, rektal prolapsus, invajinasyon • Psödo-Bartter sendromu (Hipokloremik hipokalemik metabolik alkaloz) • Büyüme geriliği
Çocukluk Dönemi	• Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, atelettazi, bronşektazi • Çomak parmak • Balgamdan spesifik mikroorganizmaların izolasyonu • Distal intestinal obstrüksiyon sendromu • Tekrarlayan, kronik pankreatit, kolestaz, biliyer siroz
Adölesan ve Erişkin Dönem	• Tekrarlayan sinüzit, nazal polip • Allerjik bronkopulmoner aspergillozis • Bronşektazi, hemoptizi, çomak parmak • Pankreatik yetmezlik, KF ilişkili diyabet, distal intestinal obstrüksiyon sendromu • Gecikmiş puberte, azospermi, infertilite

2.6.1. Solunum Sistemi Bulguları

Kistik fibroziste morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni tekrarlayan enfeksiyonlar ve inflamasyonlar sonucu oluşan pulmoner hastalıktır [63]. Bronşiyal epitelde KFTR fonksiyonunun eksikliği, artmış inflamatuvar yanıt ve anti-

inflamatuvar cevapta azalmaya neden olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ve kronik bakteriyel kolonizasyona yol açar [64]. Yavru domuzlar üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde KF’de doğumda akciğerlerin normal görünümde olduğu fakat polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu, kronik inflamasyon ve enfeksiyon ile zamanla bronşektaziye ilerlediği anlaşılmıştır [50]. Kronik pulmoner enfeksiyona en sık *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* neden olur. Yaşa göre respiratuvar enfeksiyon prevalansı değişmekte olup bebeklerde ve küçük çocuklarda *S. aureus* ve *H. influenzae* enfeksiyonları daha yayginken; adölesan ve genç erişkinlerde *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* ve *B. cepacia* enfeksiyonları daha sık görülür [65]. *P. aeruginosa* akciğer hasarının önemli bir nedeni olup kronik kolonizasyona yol açarken, *B. cepacia* ise en kötü prognoza neden olan bakteridir [61]. *Aspergillus fumigatus* invaziv enfeksiyona neden olmadan kolonizasyona neden olabilen bir fungustur. Bu fungusa karşı gelişen alerjik cevabın neden olduğu alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) %1-15 hastada görülmektedir, en belirgin klinik özelliği santral bronşektaziye neden olmasıdır [59].

Kistik fibrozis hastalarında solunum sistemi ile ilgili başlıca semptomlar; kronik, pürülan, balgamlı öksürük, nefes darlığı, hava açlığı, tekrarlayan vizing atakları, takipne, retraksiyon, göğüs ön arka çapında artış ve hemoptizidir. Akut pulmoner alevlenme; balgam miktarında artış, balgam renginde değişiklik, öksürük ve dispne semptomlarında artış, halsizlik, fizik muayenede ve radyolojik görüntülemelerde yeni gelişen değişiklikler ile karakterizedir [62]. Tekrarlayan pulmoner alevlenmeler sonucu pnömoni, atelektazi, bronşektazi ve kor pulmonale

tabloları görülebilir [64,66]. KF’de tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, mukus bez hiperplazisi ve bakteriyel kolonizasyonun neden olduğu kronik pansinüzit ve nazal polipozis görülebilir. Buna bağlı burun kökünde genişleme, burun kanaması, ağızdan soluma, iştahsızlık ve beslenme sorunları gelişebilir [62].

Kronik akciğer hastalığına bağlı hipoksemi ve hiperkarbi ile pulmoner yetmezlik gelişimi KF ilişkili ölümlerin yaklaşık %80’inden sorumludur [67].

2.6.2. Gastrointestinal Bulgular

Kistik fibroziste yaşamın ilk 24-48 saatinde mekonyum çıkışının olmaması, abdominal distansiyon ve kusma mekonyum ileusunu düşündürür. Hastalığın en erken bulgusu mekonyum ileusu olup KF’li bebeklerin yaklaşık %15’inde görülmektedir. Mekonyum ileusunda intestinal obstrüksiyon, intestinal atrezi, perforasyon ve peritonit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Büyük çocukların yaklaşık %10’unda mukus tıkaçlarına bağlı distal intestinal obstrüksiyon sendromu (DİOS) görülmektedir. Rektal prolapsus genellikle beş yaş altındaki hastalarda görülmekte olup hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir [68].

Kistik fibroziste karaciğer hastalığı asemptomatik transaminaz yüksekliğinden siroza kadar değişen klinik tablo ile ortaya çıkabilir. En sık görülen bulgu hepatosteatozudur. İntrahepatik safra kanallarında gelişen tıkanıklık sonucu biliyer siroz gelişebilir. Mekonyum ileusu ve neonatal kolestaz ile başvuran tüm hastalar KF açısından tetkik edilmelidir [69].

2.6.3. Pankreatik Hastalık

Kistik fibroziste hastaların %85-90'ında hayatın ilk yıllarında pankreatik yetmezlik gelişmektedir. Pankreatik yetmezlik gelişen hastalarda yağlı, kötü kokulu dışkılama, sık dışkılama, kilo alamama ve malnutrisyon gelişir. Yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda çözünen vitamin (A, D, E, K) eksikliklerine bağlı gece körlüğü, ciltte döküntü, rikets, osteoporoz, anemi, hemoliz, kanama diyatezi, nöropati ve miyopati gibi komplikasyonlar gelişebilir. KF'li hastaların %10-15'inde pankreas fonksiyonları yeterlidir ve bu hastalar pankreatit için risk altındadır. Koyu, visköz salgılara bağlı gelişen duktal tıkanma, tekrarlayan pankreatit ataklarına neden olabilir [64].

Ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda zamanla endokrin pankreas disfonksiyonu gelişerek glukoz intoleransı ve KF ilişkili diyabet (KFİD) görülebilir [70].

2.6.4. Kistik Fibrozis İlişkili Diyabet

Kistik fibrozis ilişkili diyabet, tip 1 ve tip 2 diyabet ile bazı ortak özellikleri olmakla birlikte farklı bir diyabet türüdür [71]. KFİD'de görülen insülin eksikliği, kronik pankreatik inflamasyon nedeniyle azalmış beta hücre kütleline bağlıdır [72]. Tip 1 diyabete kıyasla, KFİD'de insülin eksikliği yavaş seyirli ve daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tip 1 diyabetteki gibi otoantikör pozitifliği beklenmez [73,74].

Tip 2 diyabette olduğu gibi KFİD'de postprandiyal glukoz dalgalanmaları ile karakterize uzamış bir diyabet öncesi faz mevcuttur [75]. Diğer diyabet

türlerinde görülen hiperglisemiye bağlı poliüri, polidipsi ve noktüri KFİD’de görülmez [74]. KF’li çocuklarda erken glisemik anormalliklerin daha hızlı pulmoner fonksiyon kaybı, daha sık *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve artan pulmoner alevlenme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [76]. Bu nedenle 10 yaşından sonra yıllık oral glukoz tolerans testi (OGTT), glikolize hemoglobin (HbA_{1c}), c-peptit ve insülin ölçümleri ile diyabet taraması önerilmektedir [77].

2.6.5. Elektrolit Dengesizlikleri

Kistik fibroziste ter bezlerinde bozulmuş Cl⁻ kanal fonksiyonu nedeniyle terden aşırı su ve elektrolit kaybına bağlı dehidratasyon ve hipokloremik hiponatremik metabolik alkaloz (psödo-Bartter sendromu) görülebilir [78]. Sadece anne sütü ile beslenen çocuklarda elektrolit replasmanı daha fazla gerekebilir [79]. Kusma, iştahsızlık, oral alımda yetersizlik olan çocuklar metabolik alkaloz ve elektrolit dengesizlikleri açısından takip edilmelidir [80].

2.6.6. İnfertilite

Kistik fibrozisli erkek bireyler sperm taşınmasındaki defektler ve konjenital bilateral vas deferens yokluğuna ikincil azospermi nedeniyle infertildir. Ancak spermatogenezin korunması nedeniyle testiküler doku sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemleri ile bu bireylerin biyolojik baba olma şansları mevcuttur [81]. KF’li kadın bireylerde ise normal sağlıklı kadınlara göre fertilitenin azaldığı bilinmektedir. Malnutrisyon, gecikmiş menarş, ovulasyon anormallikleri ve yapışkan servikal mukus yapısı kadın infertilitesindeki önemli faktörlerdir [82].

2.6.7. Kardiyovasküler Bulgular

Kistik fibroziste akciğer hastalığına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyona bağlı nefes darlığı, göğüs ağrısı, taşikardi, senkop gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Pulmoner hipertansiyon sonucu gelişen sağ kalp yetmezliği nedeniyle hepatomegali, siyanoz, periferik ödem ve assit görülebilir. Kardiyovasküler bulgular akciğer hastalığının geç döneminde ortaya çıkmakta olup özellikle erişkin dönemde karşılaşılabılır [83].

2.6.8. İskelet Sistemi Bulguları

Kistik fibroziste kemik hastalığı, pankreatik yetmezlik, malabsorbsiyon, tekrarlayan enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, aralıklı kortikosteroid kullanımı ve D vitamin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. KF'de kemik hastalığının prevalansı akciğer hastalığının şiddeti ve yetersiz beslenme ile artmaktadır. KF'de osteoporoz ve osteopeni gelişimini önlemek için Ca^{+} , D vitamin ve K vitamini takviyesi ile yeterli beslenmenin sağlanması gerekmektedir. Şiddetli kemik hastalığı varlığı akciğer transplantasyonu kontrendikasyonlarından biridir [84].

2.6.9. Psikososyal Etkiler

Kronik hastalıklar, hastalar ve aileleri üzerinde yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır. KF'li hastalarda tekrarlayan hastane başvurusu ve yatışı, uzun süreli tedavi süreci ve ölüm korkusu; depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu gibi psikososyal problemlere yol açmaktadır [85]. KF'li hastalarda görülen psikolojik semptomların tedavi uyumsuzluğu, azalmış akciğer fonksiyonu,

düşük VKİ, azalmış yaşam kalitesi, daha fazla hastane başvurusu ve daha yüksek sağlık harcamalarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir [86].

2.7. Kistik Fibroziste Tanı

Kistik fibrozis, KFTR disfonksiyonunun derecesinin farklı olması ve hafif fenotipten ağır fenotipe değişen hastalık spektrumuna sahip olması nedeniyle farklı yaş gruplarında teşhis edilmektedir. KF'nin klasik bulguları (tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, malabsorbsiyon, steatore, gelişme geriliği, azospermi) ile başvuran hastaların çoğunda tanı koymak kolayken, daha hafif fenotipe sahip hastalarda tanı süreci zor olabilmektedir [87].

Kistik fibroziste erken tanı komplikasyonların önlenmesinde, daha iyi solunum fonksiyonlarında, morbidite ve mortalitenin azalmasında en önemli faktördür [4]. Tanı yaşı; kardeşte KF varlığı ve mekonyum ileus öyküsü dışındaki bebeklerde ortalama 11 ay, sadece solunum semptomları ile başvuran bebeklerde ortalama dört ay, sadece gastrointestinal semptomlar ile başvuran bebeklerde ise 9,2 ay olarak gösterilmiştir [88].

Kistik fibrozis hastalığını düşündüren klinik bulgularının olması veya kardeşte KF öyküsü olması veya YDT pozitifliği olması durumunda; ter testinde yüksek klor konsantrasyonu veya KF geninin her iki alelinde hastalığa neden olan mutasyon gösterilmesi veya nazal potansiyel fark ölçümünün KF ile uyumlu gelmesi ile KF tanısı konulur [87]. KF tanı kriterleri Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4. Kistik fibrozis tanı kriterleri [87]

KF düşündüren klinik bulgular (Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, nazal polip, malabsorbsiyon, yağlı dışkılama, obstrüktif azospermi)	+	Ter klorür sonucu ≥ 60 mmol/L
veya		veya
KF tanılı kardeş öyküsü veya		KF geni her iki allelde patojen mutasyon veya
Yenidoğan tarama testi pozitifliği		Anormal nazal potansiyel fark

2.8. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Programları

Kistik fibrozis tanısının erken dönemde koyulabilmesi amacıyla dünya genelinde YDT programları yapılmaktadır. YDT'nin tanısal değeri yoktur. YDT pozitif bebeklere doğrulayıcı tanı testleri uygulanarak KF teşhis edilir. Dünyada her ülke kendi YDT programını kullanmaktadır. Tarama programlarında IRT, pankreas ilişkili protein (PAP), KFTR gen analizi [Deoksiribonükleik asit (DNA)] ve genişletilmiş gen analizi (EGA) bakılmaktadır. Tüm tarama programlarında ilk basamakta IRT bakılmaktadır [89].

2.8.1. IRT/IRT Protokolü

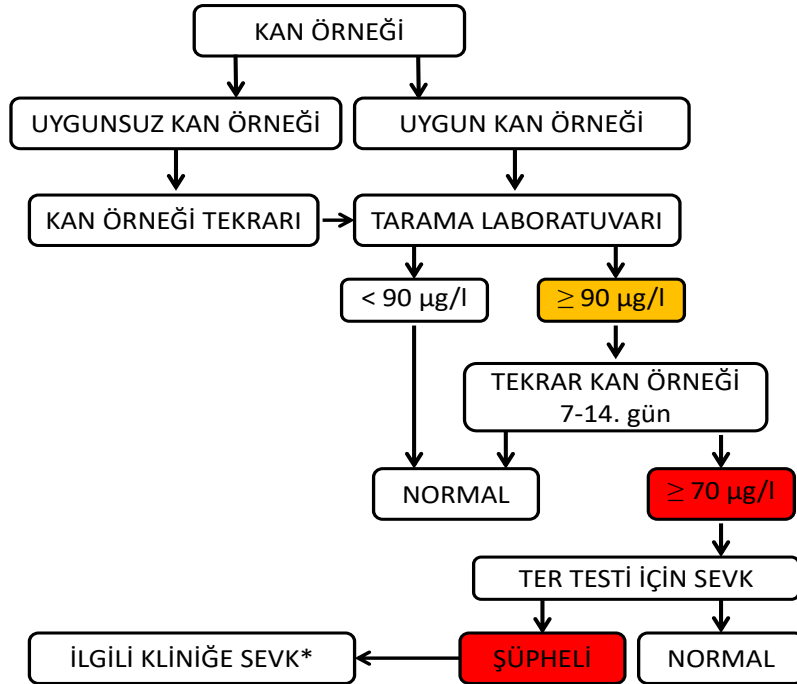
Bu protokol KFTR disfonksiyonu sonucu anyon akımında bozulma, viskozitede artış, sekresyonların koyulaşması sonucu ekzokrin kanallarda oluşan obstrüksiyon ile pankreas enzimlerinin kana karışması ve kanda IRT artışı esasına dayanır. IRT yüksekliği duyarlı bir test olmasına rağmen özgüllüğü düşük bir testtir. Bu nedenle yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranlarını azaltmak için ikinci bir

numune alınması gerekebilir. Bu yöntemde ikinci numunenin alınması ve değerlendirilmesi zaman aldığından tanıda gecikmelere neden olabilir [89,90].

Ülkemizde 2015 yılından itibaren IRT/IRT protokolü ile YDT programı başlatılmıştır. Doğumdan sonra ilk 48-72. saatte topuk kanında IRT düzeyi bakılarak tarama yapılmaktadır. İlk IRT değeri $\geq 90 \mu\text{g/L}$ saptananlarda 7-14. günde tekrar numune alınır. İkinci IRT değerinin $\geq 70 \mu\text{g/L}$ görülmesi durumunda çocuklar KF merkezlerine ileri tetkik amacıyla yönlendirilir [5].

Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı KF için YDT programı akış şeması Şekil 3'te verilmiştir.

Şekil 3. Kistik fibrozis yenidoğan tarama programı akış şeması [91]



2.8.2. IRT/DNA Protokolü

Protokolün ilk basamağında IRT değeri bakılır, yüksek saptandığında aynı örnekten KFTR gen analizi çalışılır. Yanlış negatiflik oranı düşük olması ve tanıda gecikmeye yol açmaması ile IRT/IRT protokolüne üstündür ancak IRT/IRT protokolüne göre yüksek maliyetlidir. IRT/DNA protokolünde hastalık yaptığı bilinen iki varyantın tespit edilmesi durumunda tarama ile KF tanısı koyulabilir. Hasta çocukları belirlemeye ek olarak genetik danışmanlık gerektiren, klinik önemi belirsiz, farklı varyantla klinik önemi değişken varyantlar ve heterozigot taşıyıcılar da saptanmaktadır. DNA analizinde mutasyon saptanamaması durumunda; IRT/DNA/IRT protokolü veya IRT/DNA/EGA protokolü kullanılabilir. IRT/IRT/DNA protokolünde ise iki kez IRT yüksek saptanması halinde yeni nesil dizileme ile DNA gen analizi yapılır. Tüm Dünya’da genetik çeşitliliğe göre farklı ülkelerin IRT/DNA protokolünde dört varyantlı panelden EGA’ya kadar değişen protokoller kullanılmaktadır [89,92,93].

2.8.3. IRT/PAP Protokolü

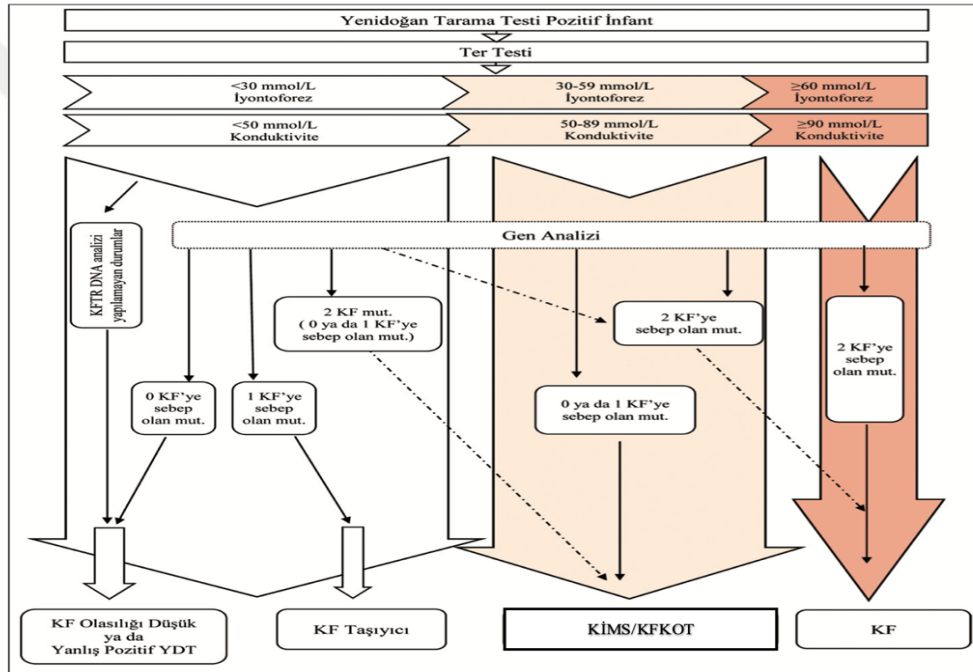
Pankreas ilişkili protein, pankreas tarafından salgılanan pankreatik hasar durumunda kanda tespit edilen bir proteindir. KF’de PAP yüksek saptanır ve IRT’den daha uzun süre yüksek kalır. Ancak PAP KF’ye özgü olarak yükselmediğinden ikinci basamak protokol olarak kullanılmaktadır [89,90].

Kullanılan yöntem ne olursa olsun YDT hiçbir zaman %100 hassasiyete sahip olmadığından yöntemle bağlı değişen oranlarda bireyin YDT’den kaçabileceği

ve tarama negatif olsa dahi şüpheli bulguları olanlarda KF'nin akılda tutulması gerektiği unutulmamalıdır [95].

YDT pozitifliği ile başvuran çocuklarda tanı algoritması Şekil 4'te verilmiştir.

Şekil 4. Yenidoğan tarama testi pozitif infantta tanı algoritması [94]



KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör protein

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

YDT: Yenidoğan tarama

2.9. Kistik Fibroziste Tanı Testleri

Kistik fibroziste tanıda ter testi, genetik analiz ve elektrofizyolojik testler kullanılmaktadır. Pankreatik elastaz düzeyi ve solunum fonksiyon testi tanıyı destekleyici tetkikler olarak kullanılmaktadır.

2.9.1. Ter Testi

Kistik fibroziste altın standart tanı testi ter testidir. Anormal iyon iletimi, terde yüksek Na^+ ve Cl^- konsantrasyonuna neden olmaktadır. Ter testi, terin pilokarpin iyontoforez ile uyarılması, terin toplanması ve analizi aşamalarından oluşur [88].

İki yöntem ile yapılmaktadır:

- Kantitatif yöntem (Gibson-Cooke yöntemi)
- Konduktivite yöntemi (Macroduct yöntemi)

Kantitatif yöntem:

Bu yöntemde terdeki Cl^- konsantrasyonu direkt olarak ölçülmektedir. Terdeki Cl^- konsantrasyonu ≥ 60 mmol/L ve üzerinde olması pozitif, 30-59 mmol/L arasındaki değerler ara değer, < 30 mmol/L negatif olarak kabul edilir. Bu yöntemle terin toplanmasının zorluğu nedeniyle hazır toplayıcı sistemler içeren yöntemler geliştirilmiştir [90].

Konduktivite yöntemi:

Bu yöntemde terde sadece Cl^- değil, Na^+ , K^+ , HCO_3^- ve laktattan oluşan ter içeriğinin iletkenliği ölçülmektedir. Bu yöntemde ≥ 90 mmol/L ve üzerindeki değerler pozitif, 50-89 mmol/L arasındaki değerler ara değer, < 50 mmol/L negatif olarak kabul edilir. Ölçülen değer terdeki Cl^- miktarından daha yüksek ve

güvenilirliği daha düşüktür. Bu nedenle pozitif veya ara değer sonuçlar kantitatif yöntem ile doğrulama gerektirir [8].

2.9.1.1. Ter Testi Endikasyonları

Aşağıdaki özelliklere sahip bireylere KF tanısını kesinleştirmek için ter testi uygulanmalıdır [87,88]:

- Kistik fibrozis YDT pozitif olup, düzeltilmiş yaşı 36 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 2000 gramın üzerinde olan bebeklere
- Kistik fibrozis düşündüren semptom varlığında
- Mekonyum ileusu olan tüm yenidoğan bebeklere
- Kardeşte KF öyküsü olup genetik analiz ile tanı alamayan bebeklere

2.9.1.2. Ter Testinde Yanlış Sonuca Neden Olan Durumlar

Terde Cl^- konsantrasyonu, anormal elektrolit düzeyine neden olan; adrenal yetmezlik, dehidratasyon, nefrojenik diabetes insipidus, $NaCl$ infüzyonu, malnutrisyon, hipotiroidi, ilaçlar, metabolik hastalıklar, yanık gibi durumlarda yükselebilir [88]. Ter örneğinin dilüsyonu, terlemenin yavaş olması, periferik ödem, hipoproteinemi, malnutrisyon ve dehidratasyon durumlarında terde Cl^- düşük ölçülebilir [59].

2.9.2. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü

Nazal potansiyel fark ölçümü (NPD), nazal mukozadaki transepitelyal potansiyel farkı ölçümüne dayanan elektrofizyolojik bir testtir. Solunum yolu epitel

hücresinde KFTR kanalı ile Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarının taşınması, hücre zarının iç ve dış yüzeyi arasında elektriksel yük farkı oluşturur. Bu elektriksel fark nazal epitelden ölçülebilir. KF'li hastalarda potansiyel fark daha negatiftir. ENaC aracılı Na⁺ absorpsiyonunda artış, KFTR aracılı Cl⁻ sekresyonunda azalma görülür. Testin yapılması için bireyin kooperasyonu gerektiğinden bu test yalnızca altı yaş ve üzerindeki hastalara uygulanmaktadır [96]. Ülkemizde NPD uygulanmamaktadır.

2.9.3. Genetik Analiz

Kistik fibroziste genetik analiz, her ülkenin kendi genetik çeşitliliğine uygun geliştirilmiş mutasyon paneli ve genişletilmiş DNA ekzon analizi ile yapılmaktadır. Yeni nesil dizileme ile mutasyon saptanmayan hastalarda 'Multipleks ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu' (MLPA) yöntemi ile %99 sensitivitede delesyon/duplikasyon ve insersiyonlar saptanmaktadır [97,98]. Genetik analiz, KFTR mutasyonunu ve fenotipik özelliklerini ortaya koymak, ter testi ara değer olan hastalarda tanıyı netleştirmek, aile içi taşıyıcılığı belirlemek, genetik danışmanlık ve belirli mutasyonlarda hedefe yönelik tedavi için önemlidir [24].

Son yıllarda tespit edilen varyantların özelliklerini anlamak için CFTR-2 ve CFTR-France veri tabanları kullanılmaktadır. KFTR varyantları 'CFTR-2' (<http://www.CFTR2.org>) veri tabanında dört gruba ayrılmıştır:

- KF'ye neden olan varyant
- Klinik önemi belirsiz varyant
- KF'ye neden olmayan varyant

- Farklı bir varyantla birlikte değişken klinik önemi olan varyant

2.9.4. Pankreatik Elastaz Tayini

Pankreatik elastaz pankreas tarafından üretilip, salgılanan bir protein parçalayıcı enzimdir. Pankreatik kanaldan duodenuma atılarak burada aktive olur. Pankreatik yetmezlikte dışkı düzeyi düşük görülür. Ekzokrin pankreas yetersizliğine neden olan akut, kronik, otoimmün pankreatit, KF, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pankreas neoplazmları, Shwachman-Diamond sendromu gibi hastalıklarda pankreatik yetmezliği tespit etmede bakılan altın standart tanı testidir. Bu nedenle KF’de sık kullanılmaktadır [99].

2.9.5. Solunum Fonksiyon Testi

Kistik fibroziste pulmoner hastalığı değerlendirmede ve takipte solunum fonksiyon testleri (SFT) kullanılmaktadır. Hasta kooperasyonu gerektirdiğinden altı yaş ve üzerindeki hastalara uygulanmaktadır. Değerlendirmede etkili olması nedeniyle çocukların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, ırk kaydedilmelidir [100]. Spirometri ile elde edilen akciğer parametreleri şunlardır [101]:

- **Zorlu Vital Kapasite (FVC):** Zorlu, derin inspirasyondan sonra zorlu, derin, hızlı ekspirasyon ile atılan maksimum gaz hacmidir. Normal değeri beklenenin $\geq 80\%$ ’dir. Ventilasyon kapasitesini yansıtır. İntertisyel hastalıklarda, morbid obezitede, nörolojik hastalıklarda ve göğüs duvarı deformitelerinde azalır.

- **Zorlu Ekspiratuar Hacim (FEV₁):** Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hacimdir. Normal değeri beklenenin $\geq 80\%$ 'dir. Büyük havayollarını yansıtır. Astım, bronşektazi, kistik fibrozis, mukus tıkaçı, bronkospazm gibi obstrüktif durumlarda azalır.
- **FEV₁/FVC:** Obstrüktif ve restriktif bozukluğu ayırt etmede kullanılır. Normal değeri beklenenin $\geq 85\%$ 'dir ve yaşla azalır. Obstrüktif akciğer patolojilerinde $< 70\%$ iken, restriktif akciğer patolojilerinde FEV₁ ve FVC aynı oranda azaldığından normal kalabilir.
- **Ekspiryum Tepe Akımı (PEF):** Maksimum inspirasyonu takiben maksimum ekspirasyon manevrasıyla ölçülür, FEV₁ ile koreledir. Obstrüktif akciğer patolojileri hakkında bilgi verir.
- **Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı (FEF₂₅₋₇₅):** Zorlu ekspirasyonda gaz hacminin ilk 25% 'i atıldıktan sonraki 50% 'lik hacim atılırken ölçülen akım (FVC'nin 25% 'i ile 75% 'i arası) hızıdır. Küçük hava yollarındaki obstrüksiyonu erken dönemde gösterir.

Solunum fonksiyon testi parametrelerinin yorumlanmasında Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) uzlaşısı raporundaki standartlar kullanılmaktadır [100].

2.10. Kistik Fibrosizde Tedavi ve İzlem

Kistik fibrozis çoklu organ sistemini etkileyen bir hastalık olması nedeniyle hastaların izlem ve tedavileri multidisipliner yaklaşım ile KF merkezlerinde

yapılmalıdır. Tedavinin amacı KF'ye bağı organ hasarının ilerlemesini önlemek veya yavaşlatmaktır.

2.10.1. Akciğer Hastalığı Tedavisi

Kistik fibroziste mortalitenin en önemli nedeni akciğer hastalığına bağı solunum yetmezliğidir. Akciğer hasarını azaltmak ve ilerlemesini yavaşlatmak için hava yollarındaki mukus birikimini azaltarak kronik, tekrarlayıcı enfeksiyon ve inflamasyonu kontrol altına almak tedavide en önemli husustur [25].

2.10.1.1. Hava Yolu Sekresyonlarının Klirensi

Hava yolu sekresyonlarının ve mukus tıkaçlarının temizlenmesi, bakteri yükünde azalma ile enfeksiyon sıklığında azalma, hava yolu direncinde azalma, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunda düzelme sağlar. Sekresyonların klirensi için perküsyon ve postural drenaj, salgıları harekete geçirmek için hava yolu titreşim cihazları, pozitif ekspiratuvar basınç (PEP) cihazları, yüksek frekanslı göğüs duvarı titreşim cihazları kullanılmaktadır [24,25].

2.10.1.2. Mukolitik Tedavi

Yoğun ve yapışkan sekresyonları sıvılaştırmak ve hava yollarının hidrate olmasını sağlamak amacıyla osmolariteyi değiştiren inhaler tedaviler kullanılır.

Hipertonik salin solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu arttırarak mukosiliyer klirensi arttırır ve solunum fonksiyonlarında düzelme sağlar. Uygulandıktan sonra fizyoterapi yapılmalıdır. Etkinliğin daha iyi olması nedeniyle

%7'lik salin kullanılmaktadır. Altı yaşından sonra rutin kullanılmaktadır. İnhalasyon manitol 18 yaşından büyük ve FEV₁ > %30-40 olanlarda önerilmektedir. Altı-18 yaş arasında etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır [53]. Hipertonik salin ve inhalasyon manitol bronkokonstrüksiyona yol açabileceğinden kullanım öncesi rutin bronkodilatör verilmesi önerilir [53,102]. Solunum yolundaki inflamasyon nedeniyle nötrofillerden salınan denatüre DNA'lar yoğun ve yapışkan mukus oluşumuna katkıda bulunur. Rekombinant insan DNaz'ı (Dornaz alfa) sekresyon içeriğindeki DNA'yı parçalayarak sekresyonun viskozitesini azaltır. Dornaz alfanın günlük dozu 2,5 mg'dır. Özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır [103].

2.10.1.3. Bronkodilatör Tedavi

Beta-2 reseptör agonistleri, bronş hiperreaktivitesi olan KF hastalarında, göğüs fizyoterapisi ve egzersiz öncesi sekresyonların uzaklaştırılmasında, nebulize hipertonik salin ve manitol öncesinde bronkokonstrüksiyonun önlenmesinde kullanılır [53].

2.10.1.4. Anti-inflamatuar Tedavi

Makrolid grubu antimikrobiyal ajanların sitokin üretimini azaltma ve PMNL fonksiyonunu bozma etkilerinden dolayı kronik hava yolu inflamasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. KF'de seçilmiş hastalarda oral azitromisin anti-inflamatuar amaçlı kullanılır [104].

Yüksek doz oral ibuprofen kullanımı anti-inflamatuar etki ile akciğer fonksiyon kaybında azalma sağlaması nedeniyle kullanılabilir ancak yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir [105].

2.10.1.5. Antibiyotik Tedavisi

Alt solunum yolu sekresyonlarının örneklenmesi, KF'de pulmoner alevlenmenin tedavisinde kullanılacak antibiyotik rejimi için gereklidir. Balgamin hipertonic salin indüksiyonu, KF'de alt hava yolu örnekleme için iyi bir seçenektir. İndüklenmiş balgamin, ekspektoryonlu balgam ve hatta bronkoalveolar lavaj ile karşılaştırıldığında alt hava yolundaki bakterileri tespit etmede yeterince duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Pulmoner alevlenmeye en sık *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae* neden olmaktadır. Hafif pulmoner alevlenmelerde oral/inhaler veya kombine antibiyotik rejimi kullanılabilir. *P. aeruginosa* ile erken enfeksiyonlar genellikle anti-psödomonal beta-laktam antibiyotiklere (tikarsilin, piperasilin, seftazidim, sefoperazon ve karbapenemler dahil), aminoglikozidlere ve florokinolonlara duyarlıdır. Rutin tedavide hücre duvarı biyosentezine etki eden bir beta-laktam grubu antibiyotik ile bakteriyel ribozoma bağlanarak protein sentezini engelleyen bir aminoglikozid grubu kombinasyonu önerilir. *S. aureus*, *H. influenzae* ve metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) için spesifik antibiyotik eklenmesi gerekebilir. Yaşla beraber antibiyotik direnci daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle *P. aeruginosa* alevlenmesinde iki veya daha fazla antibiyotik kombinasyonu ile 14 gün intravenöz tedavi uygulanır [106].

P. aeruginosa tedavi edilmezse akciğer fonksiyonlarında kötüleşmeye, pulmoner alevlenmede artışa, beslenmede bozulmaya ve mortalitede artışa neden olan kronik enfeksiyona ilerleyebilir. Kronik *P. aeruginosa* enfeksiyonunda 28 gün inhale tobramisin, inhale kolistin veya inhale aztreonam ile oral siprofloksasin kombinasyon tedavisi kullanılır [106,107]. İn hale aztreonam ülkemizde bulunmamaktadır [53].

2.10.1.6. Modölatör Tedavi

Son yıllarda KFTR disfonksiyonunun düzeltilmesi tedavide çok önemli bir hedef olmuştur. Bu tedavi yaklaşımında KFTR proteinini tamamen normal işlevine geri getirmek mümkün olmasa dahi kısmi olarak fonksiyon görmesini sağlayan küçük moleküller kullanılmaktadır. KFTR "modölatörleri" olarak bilinen küçük moleküller, KFTR'nin katlanma kusuru ve/veya kanal açma adımlarını düzeltebilmektedir. Modölatör ilaçlar hatalı proteinin endoplazmik retikulumdan hücre zarına taşındığı lokalizasyonu düzelten ajanlar 'düzeltiliciler' ve doğru şekilde hücre zarında bulunan KFTR protein işlevini arttıran ajanlar 'güçlendiriciler' olarak sınıflandırılır [25,108].

- **Ivacaftor:** Etkin ve onaylı ilk modölatördür. Hücre yüzeyindeki kusurlu proteine bağlanarak klor kanalını açık tutan 'güçlendirici' bir moleküldür. G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D, R117H dahil birçok varyant varlığında, bir aydan büyük çocuklarda endikedir [109].

- **Lumacaftor/Ivacaftor:** Lumacaftor ‘düzeltici’ moleküldür. KFTR proteininin doğru şekilde katlanmasını ve hücre yüzeyine ulaşmasını sağlar. Lumacaftor/ivacaftor kombinasyon tedavisi homozigot F508del mutasyonu varlığında, bir yaş ve üzerindeki çocuklarda endikedir [110].

- **Tezacaftor/Ivacaftor:** Tezacaftor ‘düzeltici’ moleküldür. KFTR proteininin doğru şekilde katlanmasını ve hücre yüzeyine ulaşmasını sağlar. Lumacaftor/ivacaftor kombinasyonuna göre daha az yan etkisi nedeniyle tercih edilir. Homozigot veya heterozigot F508del, D1152H, F1052V, R1070Q, R117C, 2789+5G>A varyantları dahil birçok varyant varlığında, altı yaş ve üzerindeki çocuklarda endikedir [111].

- **Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor:** Yeni nesil ‘düzeltici’ molekül olan elexacaftor üçlü kombinasyon tedavisi olarak kullanılır. En az bir allelinde F508del mutasyonu taşıyan ve D1152H, G85E, F1052V, R1070Q, R117C, L997F ve birçok varyant varlığında iki yaş üzerindeki çocuklarda endikedir [112].

Modülatör tedavilerin kullanımı ile pulmoner alevlenmede azalma, akciğer fonksiyonlarında iyileşme, FEV₁’de düzelme, egzersiz kapasitesinde artış, büyüme parametrelerinde iyileşme, terde klor düzeyinde düşme, hastane yatışında azalma ve yaşam kalitesinde artış görülmektedir. Bu nedenle KF’de en etkin tedavi modülatör tedavilerdir [108].

2.10.2. Gastrointestinal Sistem Tedavisi

2.10.2.1. Pankreatik Enzim Tedavisi

Kistik fibroziste ekzokrin pankreas yetmezliği tedavisinde pankreatik enzim replasmanı amacıyla lipaz, proteaz ve amilaz enzimlerini içeren preparatlar kullanılmaktadır. Pankreatik enzim tedavisinin yaşam boyu her ana ve ara öğünde alınması gerekir. Büyük çocuk ve yetişkinlerde kapsül formu oral yolla alınırken, küçük çocuklar ve bebeklerde kapsül açılarak içerisindeki mikro küreler sayılarak uygun dozda kullanılır. Başlangıç dozu; her öğünde 2000-2500 IU/kg lipaz ve maksimum günlük doz 10.000 IU/kg lipazdır [24].

2.10.2.2. Ursodeoksikolik Asit Tedavisi

Kistik fibrozis karaciğer hastalığı düşünöldüğü durumlarda ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanılabilir. UDCA, sitotoksik safra asitlerinin yerini alarak kolestatik karaciğer hastalığında karaciğer hasarını azaltır [113].

2.10.2.3. Vitamin Desteği ve Beslenme

Pankreatik yetmezlik nedeniyle yağların sindirimi ve emilimi bozulduğu için yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) desteği önemlidir. KF'li çocuklarda enerji ihtiyacı sağlıklı çocukların %110'u ile %200'ü kadardır. Büyüme ve gelişme geriliği önlemek için yüksek kalorili ve yüksek yağ içeren diyet uygulanmalıdır. Enerjinin %15-20'sinin proteinlerden, %35-40'ının yağlardan, geri kalanının karbonhidratlardan alınması önerilmektedir. Ter ile Na⁺ ve Cl⁻ kaybı olması

nedeniyle günlük oral tuz diyetine eklenmelidir. Kemik mineral dansitesi düşük hastalarda Ca^{++} replasmanı sağlanmalıdır [114].

2.10.3. Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonu, son dönem akciğer hastalığı olan KF hastalarını normal solunum sağlığına kavuşturabilen bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi teknik ve ameliyat sonrası bakımdaki istikrarlı gelişmeler, nakil sonrası sağkalımda artışı ve yaşam kalitesinde iyileşmeyi sağlamıştır [25]. KF hastalarını nakil merkezine yönlendirme endikasyonları [115]:

- Hızlı FEV₁ düşüşü (yıllık %20'den fazla), FEV₁ <%40 olması,
- FEV₁ <%50 olmasına ek olarak pulmoner hipertansiyon, malnütrisyon, yılda ikiden fazla pulmoner alevlenme, yılda birden fazla pozitif basınç gerektiren pulmoner alevlenme, masif hemoptizi, KfİD, *B. cepacia* enfeksiyonu varlığı,
- Altı dakika yürüme testinde <400 m,
- Dinlenme esnasında veya eforla hipoksi, hiperkarbi,
- Pulmoner hipertansiyondur.

2.10.4. İzlem

Kistik fibroziste yaşamın ilk altı ayında ayda bir izlem, 6 ay-1 yaş arası iki ayda bir izlem, bir yaşından sonra üç ayda bir izlem önerilmektedir. Her poliklinik kontrolünde solunum sistemi muayenesi ayrıntılı yapılmalı, semptomları sorgulanmalı, düzenli göğüs fizyoterapisi yaşa uygun hasta yakınlarına

öğretilmelidir. Solunum yollarında enfeksiyon ve kolonizasyonu değerlendirmek için üç ayda bir balgam kültürü alınmalıdır. Yaşamın ilk 3-6 ayında başlangıç akciğer grafisi çekilmelidir. İzlemde akut pulmoner alevlenme dışında yılda bir kez akciğer grafisi çekilmelidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT), yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle tedaviye yanıtız seçili hastalarda çekilmelidir. Pankreatik yetmezlik değerlendirmek için tanı anında pankreatik elastaz düzeyi bakılmalıdır. Tanı anında pankreatik yetmezlik olmayan çocuklarda yılda bir kez pankreatik elastaz düzeyi tekrarlanmalıdır. Yıllık kan elektrolitleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon parametreleri kontrol edilmelidir. Büyüme gelişme geriliğinin yakından takip edilmesi amacıyla yaşamın ilk altı ayında ayda bir, 7-12 ay arasında iki ayda bir, daha büyük çocuklarda her muayeneye geldiğinde vücut ağırlığı persentil, boy persentil ve VKİ persentil ve z skorları bakılmalıdır. 10 yaşından sonra KFİD ve osteoporoz riski nedeniyle yıllık OGTT taraması ve kemik mineral dansite ölçümü önerilmektedir [116,117].

2.11. Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Sendrom/Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı

Son yıllarda KF tanı kriterlerini sağlamayan YDT pozitif hastalar için Amerika Birleşik Devletleri'nde KF ilişkili metabolik sendrom (KİMS); Avrupa'da KF kesin olmayan tanı (KFKOT) tanımlamaları yapılmıştır. YDT pozitifliği ile beraber ter testi negatif ve genetik analiz sonucunda en az biri klinik önemi bilinmeyen iki adet KFTR varyantı saptanması veya ter testi ara değer ve genetik analiz sonucunda KF'ye neden olan bir veya sıfır varyant saptanması durumunda

bu tanımlar düşünülür. YDT programında DNA analizi kullanan protokollerde bu tanının sıklığı giderek artmaktadır [10,11].

Bu tanıyı alan çocuklardan bazıları yaşam boyu asemptomatik kalırken, bir kısmında zamanla KF semptomları ortaya çıkmaktadır, bir kısmı kesin KF tanısı almaktadır. Bazıları kistik fibrozis ilişkili bozukluk (KFİB) tanısı almaktadır [87].

Kistik fibrozis hastalarına kıyasla KİMS/KFKOT tanısı alan hastalarda pankreatik yetmezliğin daha nadir olduğu, büyüme gelişme ve beslenme durumlarının daha iyi olduğu görülmektedir. Ancak bu hastaların %11'inde yaşamın ilk yıllarında solunum yolu kültürlerinde *P. aeruginosa* üremesi saptanmaktadır. KİMS/KFKOT tanısı alan hastaların prognozu konusunda mevcut bilgilerin yetersiz olması nedeniyle KF merkezlerinde izlenmeleri ve en az iki defa ter testi yapılması önerilmektedir.

2.11.1. Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Sendrom/Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı Tanısı Alan Hastaların Yönetim ve İzlemi

Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı tanısı alan hastaların izlem süresi için kesin veriler olmaması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ancak bu hastaların takibi Avrupa Kistik Fibrozis Derneği (ECFS) Yenidoğan Taraması Çalışma Grubu (NSWG) tarafından sunulan öneriler doğrultusunda yapılmaktadır.

İlk başvuruda klinik bulguların değerlendirilmesi, ter testi yapılması, KFTR gen analizi gönderilmesi ve pankreatik yeterliliğin değerlendirilmesi için fekal

elastaz bakılması önerilmektedir. Klinik olarak artmış sekresyon, öksürük gibi solunum sistemi bulgusu yoksa solunum kültürü gönderilmesi, akciğer görüntüleme ve SFT önerilmez. İlk iki yaşta klinik inceleme sıklığı, bebeğin iyilik haline, beslenme durumuna, bakım verenin kaygı durumuna göre değişmektedir. Altıncı ayda ve iki yaşta ter testi tekrarı önerilmektedir. Klinik gereklilik dışında pankreatik elastaz değeri bakılması tanı anında ve 12. ayda önerilmektedir. KİMS/KFKOT tanısı alan asemptomatik bir çocukta ter testinin pozitif çıkması durumunda ter testi tekrarı önerilmektedir. KFTR varyantlarının klinik önemi KF'ye neden olan yeni varyantlar tanımlanmasıyla değiştiği için her yıl KFTR varyantının klinik önemi gözden geçirilmelidir. KFTR varyantları hakkında CFTR-2 ve CFTR-France veritabanlarından bilgi sağlanmaktadır. KİMS/KFKOT tanılı çocuklar zamanla KF tanısı alabileceği için altıncı yaşta kapsamlı değerlendirme önerilmektedir. Ter testi tekrarı, pankreatik elastaz bakılması, SFT, akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu BT ile görüntüleme önerilmektedir [9,10].

KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda tanısal değerlendirme, bakım ve yönetim önerileri Tablo 5 ve Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5. KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda tanısal değerlendirme [9]

Tanısal testler	İlk başvuru	6. ay	12. ay	2 yaş	3 yaş	4 yaş	5 yaş	6 yaş
Ter testi	Değerlendirir	Değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Değerlendirir
Genişletilmiş DNA analizi	Değerlendirir	-	-	-	-	-	-	Kliniğe göre değerlendirir
KFTR varyantının veri tabanında gözden geçirilmesi	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir
Pankreatik elastaz tayini	Değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir

Tablo 6. KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda bakım ve yönetim [9]

Bakım ve yönetim	İlk başvuru	6. ay	12. ay	2 yaş	3 yaş	4 yaş	5 yaş	6 yaş
KİMS/KFKOT tanısı hakkında ebeveyn bilgilendirmesi	Bilgilendirir	Bilgilendirir	Bilgilendirir	Kliniğe göre bilgilendirir	Kliniğe göre bilgilendirir	Kliniğe göre bilgilendirir	Kliniğe göre bilgilendirir	Bilgilendirir
Solunum sistemi değerlendirmesi (öykü, fizik muayene, solunum bulguları varlığı, enfeksiyon varlığı)	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir
Gastrointestinal sistem değerlendirmesi (öykü, fizik muayene, malnütrisyon durumu, beslenme, kilo, boy, vki ve persentilleri)	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir	Değerlendirir
Solunum yolu kültürleri	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir
Akciğer görüntülemesi	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Kliniğe göre değerlendirir	Değerlendirir
Solunum fonksiyon testi	-	-	-	-	-	-	-	Değerlendirir
Genetik danışmanlık	Değerlendirir	-	-	-	-	-	-	Kliniğe göre değerlendirir

2.12. Kistik Fibrozis ile İlişkili Bozukluk

Kistik fibrozis ile ilişkili bozukluk, KF'ye neden olan iki genetik mutasyonu olmayan, KF'nin fonksiyonel kriterlerini tam karşılamayıp, KFTR disfonksiyonu ile ilişkili yalnızca bir organ sistem tutulumu ile seyreden klinik tanımlamadır. Kronik rinosinüzit, bronşektazi, ABPA, akut, kronik veya tekrarlayan pankreatit, konjenital bilateral vas deferens yokluğu, obstrüktif azospermi bulgularından biri görülebilir.

Kistik fibrozis ilişkili bozukluk tanılı hastalar KFTR fonksiyonunda azalmaya neden olan ancak KF'ye yol açacak kadar KFTR disfonksiyona neden olmayan mutasyonlara sahiptir. Semptomatik olmaları nedeniyle bu terim yenidoğan taraması uygulanan bebeklerde kullanılmamaktadır. Bu hastalarda KF tanısal testleri net bir sonuç vermez. Yeni hastalık belirtileri ortaya çıkma riski nedeniyle periyodik takip önemlidir [6].

2.13. Kistik Fibrozis Taşıyıcılığı

Kistik fibrozis transmembran regülatör protein geninin yalnız bir alelinde varyant bulunması durumu KF taşıyıcılığı olarak tanımlanmaktadır. Hastalığa ait klinik ve laboratuvar bulgu beklenmemektedir. İki ebeveynde de KF taşıyıcılığı olması durumunda çocuklarında %25 oranında hastalık ortaya çıkabilir. Bu nedenle taşıyıcılığın bilinmesi önemlidir [118].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Kistik fibrozis yenidoğan taraması ile kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/kistik fibrozis kesin olmayan tanı ve kistik fibrozis tanısı alan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması’ isimli çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalları’nda gerçekleştirildi. Araştırma süresi 24 ay olarak belirlendi.

Yenidoğan tarama testi pozitifliği ile başvuran çocuklardan ter testi negatif ve genetik analiz sonucunda en az biri klinik önemi bilinmeyen iki adet KFTR varyantı olması veya ter testi ara değer ve genetik analiz sonucunda KF’ye neden olan bir veya sıfır varyant olması durumunda KİMS/KFKOT tanısı koyuldu.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Ocak 2015 ile Mayıs 2022 tarihleri arasında YDT pozitifliği ile başvuran KİMS/KFKOT ve KF tanısı alan tüm çocuklar dahil edildi. Veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

3.2. Çalışmanın Amacı

Çalışmamızda ülkemizdeki IRT/IRT protokolü ile YDT pozitifliği ile başvuran çocuklardan KİMS/KFKOT ve KF tanısı alanların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı. İkincil olarak; ilk tanıda KİMS/KFKOT tanısı alıp izlemde KF tanısı alan çocukların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve KF tanısı alan çocukların erken tanısının sağlanması amaçlandı.

3.3. Çalışmada Kullanılan Veriler

Hastaların yaş, cinsiyet, term/preterm doğum öyküsü, anne-baba akrabalık, kardeşte KF varlığı, ölen kardeş öyküsü gibi demografik bulguları, klinik bulguları, hastane başvuru ve yatış sayısı, laboratuvar bulgularından; IRT değerleri, ter testi sonuçları, hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, pH, HCO_3^- , Na^+ , K^+ , Cl^- , albümin değerleri, gaytada yağ tayini, pankreatik elastaz tayini, balgam kültür sonuçları (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*), kistik fibrozis komplikasyonlarından; mekonyum ileusu öyküsü, psödo-Bartter sendromu öyküsü, pankreatit öyküsü, DİOS öyküsü, nazal polip varlığı, alt solunum yolu ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü varlığı, akciğer grafi bulguları, SFT sonuçları, genetik sonuçları, son başvuru tarihi, izlem süresi, kesinleşmiş tanı yaşı ve son kesin tanı verileri kaydedildi.

3.3.1 Ter Testi

Çalışmamızda Gibson-Cooke yöntemi kullanılarak pilokarpin iyontoferez testi ile ter toplanarak analiz edildi. Bu yöntem ile bakılan terde klor konsantrasyonu ≥ 60 mmol/L ve üzerindeki değerler pozitif kabul edilirken 30-59 mmol/L arasındaki değerler ara değer, < 30 mmol/L negatif kabul edilir.

3.3.2. Solunum Fonksiyon Testi

Çalışma grubumuzdaki hastalardan, koopere olabilen, altı yaşından büyük çocuklara uygulanmış olan SFT'ler tarandı. FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerleri kaydedildi. Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği ortak uzlaşısında SFT yorumlanması için yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve ırk özellikleri değerlendirilerek popülasyona uygun spirometre referans değerleri oluşturulmuştur. Çocuklarda SFT parametreleri yorumlanırken normalin alt sınırı beklenen değerin %80'i kabul edilir [119].

3.3.3. Genetik Analiz

Çalışmamızda üç merkezde de Illumina MiSeq® sistemi ve sisteme uyumlu reaktif kitleri kullanılarak KFTR geninin kodlanan tüm ekzon ve ekzon-intron kavşakları (20 baza kadar) dizilenerek yeni nesil DNA dizileme teknolojisi ile genetik analiz yapıldı. Yeni nesil DNA dizi analizine rağmen mutasyon saptanmayan hastalarda MLPA yöntemi çalışılarak heterozigot delesyon/duplikasyon, insersiyon ve rekombinasyonlar tespit edilemeye çalışıldı.

Son tanısı KF olan çocuklarda KFTR geninde sınıf 1, 2, 3 ve 7 varyantları olanlar ağır fenotip, sınıf 4, 5 ve 6 varyantları olanlar hafif fenotip olarak kaydedildi [120-121].

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.06.2022 tarihinde 462 karar numarası ile onaylandı.

Çalışmada IRT değerleri kullanıldığından Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı'ndan 09/05/2022 tarih ve E.355379 sayı ile izin alınmıştır (Ek-1, Ek-2).

3.5. İstatiksel Analiz

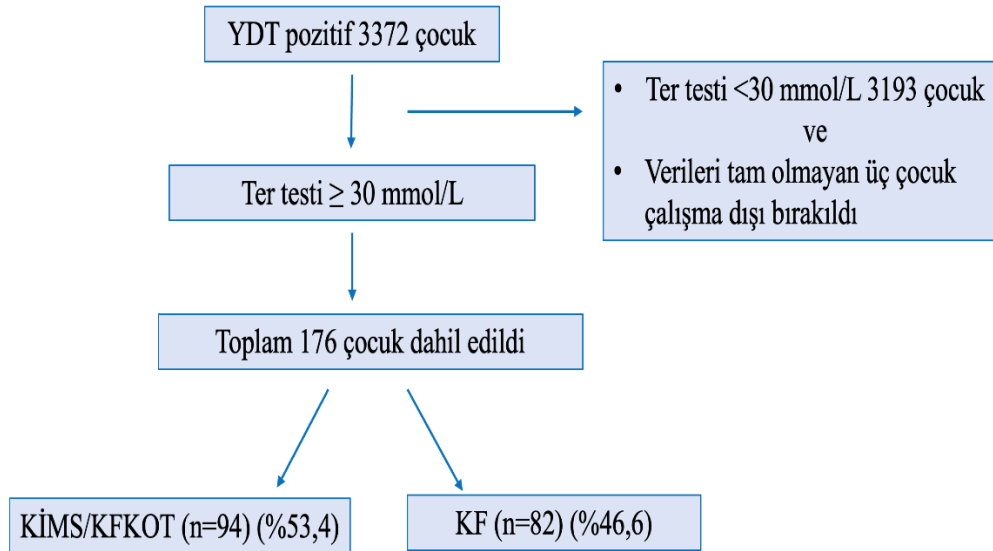
Veriler Excel programına kaydedildi. Excel programına kaydedilen veriler SPSSv22.0 istatistik programı ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler için, kategorik değişkenler mutlak sayılar ve yüzde olarak ifade edildi, sürekli değişkenler normal dağılan verilerde ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. İki bağımsız değişken arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi, normal dağılan veriler için bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Risk analizi için, olasılık oranı ve güven aralığı ikili lojistik regresyon analizi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

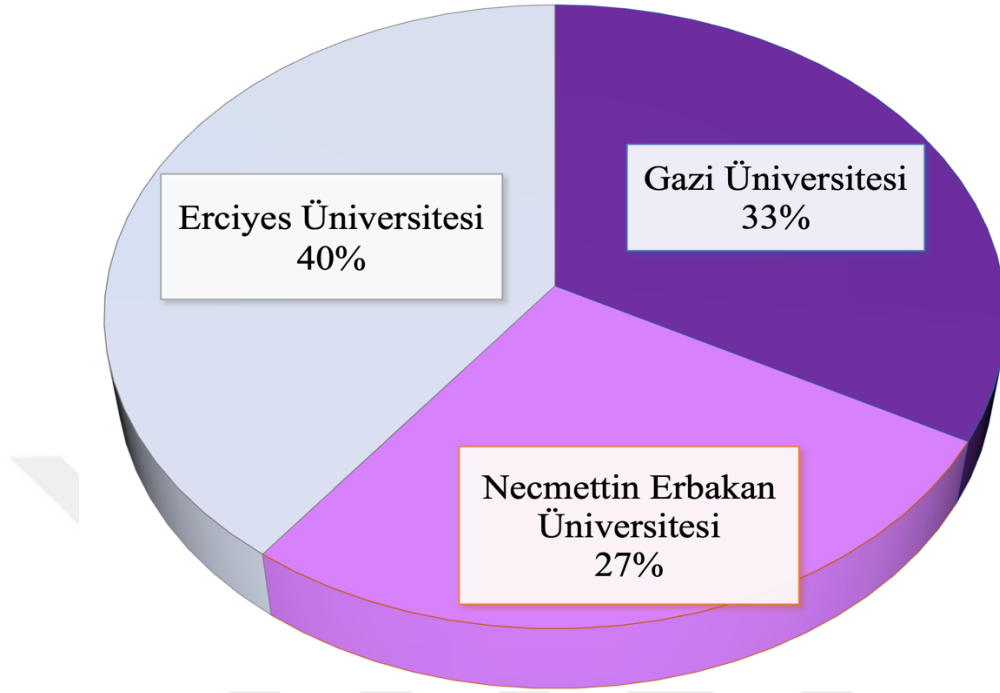
Çalışma başlangıcında 2015-2022 yılları arasında üç Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'na YDT pozitifliği ile başvuran 3372 çocuk değerlendirildi. Ter testi 30 mmol/L'den düşük olanlar ve verileri tam olmayan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya KİMS/KFKOT ve KF tanısı alan 176 çocuk dahil edildi. Çalışma popülasyonu Şekil 5'te verildi.

İlk başvuruda 176 çocuktan 94'ü (%53,4) KİMS/KFKOT, 82'si (%46,6) KF tanısı aldı. İlk başvuruda KF:[KİMS/KFKOT] oranı 0,87:1 idi.

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan 48'i (%27,3) Necmettin Erbakan Üniversitesi, 58'i (%33) Gazi Üniversitesi, 70'i (%39,8) Erciyes Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda takip edildi (Şekil 6).



Şekil 5. Çalışma popülasyonu



Şekil 6. Tüm çocukların merkezlere göre dağılımı

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Çocukların Verileri

Çalışmaya dahil edilen 176 çocuktan ilk başvuruda 94'ü (%53,4) KİMS/KFKOT tanısı, 82'si (%46,6) KF tanısı aldı.

4.1.1. Demografik Veriler

Çocukların 98'i (%55,7) kız, 78'i (%44,3) erkekti. Tüm çocukların ortalama başvuru yaşı 29,5 (5-1620) gündü. Çocukların 18'inin (%10,2) preterm, 158'inin (%89,8) term doğum öyküsü mevcuttu. Anne-baba arasında akrabalık 54 (%30,7) çocukta, kardeşte KF öyküsü 14 (%8,0) çocukta, ölen kardeş öyküsü 11 (%6,3) çocukta mevcuttu. Tüm çocukların demografik verileri Tablo 7'de verildi.

Tablo 7. Tüm çocukların demografik verileri (n=176)

Cinsiyet [n (%)]	
• Kız	98 (55,7)
• Erkek	78 (44,3)
Başvuru yaşı (gün) [ortanca (min-maks)]	29,5 (5-1620)
Doğum öyküsü [n (%)]	
• Preterm	18 (10,2)
• Term	158 (89,8)
Anne-baba akrabalığı [n (%)]	54 (30,7)
Kardeşte KF öyküsü [n (%)]	14 (8)
Ölen kardeş öyküsü [n (%)]	11 (6,3)

KF: Kistik fibrozis

4.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan psödo-Bartter öyküsü 54 (%30,7) çocukta, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) 37 (%21) çocukta, nazal polip yedi (%4) çocukta, mekonyum ileusu öyküsü dört (%2,3) çocukta, pankreatit öyküsü iki (%1,1) çocukta ve DİOS öyküsü üç (%1,7) çocukta saptandı. Taş bebek yüz görünümü olan yedi (%4) çocuk vardı. Tüm çocukların klinik belirti ve bulguları Tablo 8’de verildi.

Tablo 8. Tüm çocukların klinik belirti ve bulguları

	Tüm çocuklar (n=176)
	[n (%)]
Psödo-Bartter sendrom öyküsü	54 (30,7)
Tekrarlayan ASYE	37 (21)
Nazal polip	7 (4)
Taş bebek yüzü görünümü	7 (4)
Mekonyum İleus Öyküsü	4 (2,3)
DİOS	3 (1,7)
Pankreatit	2 (1,1)

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

4.1.3. Başvuruda IRT Değerleri

Tüm çocukların ilk başvurdaki IRT ortalama değeri 134,0 (90-508) µg/L, ikinci IRT ortalama değeri 107,4 (70-479) µg/L idi.

4.1.4. Büyüme Parametreleri

Çocukların ilk başvuruda ortalama vücut ağırlığı z-skoru -0,45 (-3,6 - 1,9), boy z-skoru -0,26 (-3,4 - 2,1) kaydedildi. VKİ iki yaşından büyük çocuklarda kaydedildi, VKİ z-skoru -0,49 (-3,6 - 5,6) idi. Çocukların ortalama günlük kilo alımı 20,5 (0-90) gramdı. Çocukların başvuru büyüme parametreleri Tablo 9’da verildi.

Tablo 9. Tüm çocukların başvuru büyüme parametreleri

	Tüm çocuklar (n=176)
	[ortanca (min-maks)]
Vücut ağırlığı z-skoru	-0,45 (-3,6 – 1,9)
Boy z-skoru	0,26 (-3,4 – 2,1)
VKİ z-skoru	-0,49 (-3,6 – 5,7)
Kilo alımı (gr/gün)	20,5 (0-90)

VKİ: Vücut kitle indeksi

4.1.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Tüm çocukların kan sayımında ortalama hemoglobin değeri 12,6 (7,3-19,6) g/dl, mutlak nötrofil sayısı 2400 (319-11300) /uL, mutlak lenfosit sayısı 6100 (2700-14400) /uL, nötrofil/lenfosit oranı 0,4 (0,1-2,6), trombosit hacmi 10,1 (5,8-13) fL saptandı.

Kan gazında ortalama pH 7,41 (7,23-7,66), HCO_3^- 23,9 (13,8-52,6) mmol/L; kan biyokimyasında ortalama Na^+ değeri 137 (110-156) mmol/L, K^+ değeri 5 (2,4-6,4) mmol/L, Cl^- değeri 103 (64-112) mmol/L, albümin değeri 3,7 (1,7-5,1) gr/dl görüldü.

Gaytada yağ miktarı tayini 155 (%88,1) çocukta bakılmıştı. Gaytada yağ miktarı negatif olan 48 (%31), +1 pozitif olan 57 (%36,8), +2 pozitif olan 44 (%28,4), +3 pozitif olan 3 (%1,9), +4 pozitif olan 1 (%0,6), nadir yağ damlacıkları olan 2 (%1,3) çocuk vardı.

Pankreatik elastaz düzeyi 58 (%32,9) çocukta bakılmıştı; ortalanca değeri 196 (2-720) µg/mL saptandı. Pankreatik elastaz düzeyi bakılan çocuklardan 24'ünde (%41,3) pankreatik elastaz <200 µg/mL görüldü. Tüm çocukların 78'inde (%44,3) klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek pankreatik yetmezlik saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm çocukların başvuru laboratuvar bulguları (n=176)

Hemoglobin (gr/dl)[ortalanca (min-maks)]	12,6 (7,3-19,6)
Mutlak nötrofil sayısı (/uL)[ortalanca (min-maks)]	2400 (319-11300)
Mutlak lenfosit sayısı (/uL)[ortalanca (min-maks)]	6100 (2700-14400)
NLR[ortalanca (min-maks)]	0,4 (0,1-2,6)
Trombosit Hacmi (fL)[ortalanca (min-maks)]	10,1 (5,8-13)
pH [ortalanca (min-maks)]	7,41 (7,23-7,66)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L) [ortalanca (min-maks)]	23,9 (13,8-52,6)
Sodyum (mmol/L) [ortalanca (min-maks)]	137 (110-156)
Potasyum (mmol/L) [ortalanca (min-maks)]	5 (2,4-6,4)
Klor (mmol/L) [ortalanca (min-maks)]	103 (64-112)
Albumin gr/dl [ortalanca (min-maks)]	3,7 (1,7-5,1)
Gaytada yağ tayini (n=155)	
• Negatif	48 (31)
• +1 pozitif	57 (36,8)
• +2 pozitif	44 (28,4)
• +3 pozitif	3 (1,9)
• +4 pozitif	1 (0,6)
• Nadir yağ damlacıkları	2 (1,3)
Pankreatik elastaz <200 µg/mL	24 (41,3)
Pankreatik yetmezlik [n (%)]	78 (44,3)

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.1.6. Ter Testi

Tüm çocukların ilk uygulanan ter testinin ortalanca değeri 55 (30-127) mmol/L, ikinci uygulanan ter testinin ortalanca değeri 38,7 (20-103,6) mmol/L idi.

İlk başvuruda çocukların 98'inin (%55,7) ter testi ara değer, 78'inin (%44,3) ter testi pozitif görüldü.

4.1.7. Genetik Analiz

Tüm çocukların 144'ünde (%81,8) genetik analiz çalışıldı. Çocukların 9'unda (%6,3) yeni nesil dizileme veya MLPA ile anormal varyant saptanmadı. Anormal varyant saptanan 135 (%93,7) çocukta 223 alelde varyant saptandı. KFTR varyantları patojen, klinik önemi belirsiz, KF'ye neden olmayan, farklı varyantla değişken klinik önemi olan ve sınıflandırılmayan olarak beş gruba ayrıldı. Çocukların 53'ünde (%39,2) tek alelde patojen varyant, 42'sinde (%31,1) iki alelde patojen varyant, 20'sinde (%14,8) tek alelde klinik önemi belirsiz varyant, ikisinde (%1,4) iki alelde klinik önemi belirsiz varyant, altısında (%4,4) tek alelde KF'ye neden olmayan varyant, birinde (%0,7) iki alelde KF'ye neden olmayan varyant, 13'ünde (%9,6) tek alelde farklı mutasyonla değişken varyant, beşinde (%3,7) iki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant ve 17'sinde (%12,5) tek alelde sınıflandırılmayan varyant, 7'sinde (%5,1) iki alelde sınıflandırılmayan varyant saptandı. Tüm çocukların varyant dağılımı Tablo 11'de verildi.

Tüm çocuklarda en sık saptanan varyantlar 43 (%19,2) alelde F508del, 13 (%5,8) alelde N1303K, 10 (%4,4) alelde 1677delTTA, dokuz (%4,0) alelde L997F, sekiz (%3,5) alelde 2183AA->G, altı (%2,6) alelde G542X, altı (%2,6) alelde G85E, altı (%2,6) alelde 2789+5G>A, altı (%2,6) alelde D1152H, beş (%2,2) alelde R1158X, beş (%2,2) alelde F1052V ve beş (%2,2) alelde 5T;TG12 idi. Tüm çocukların en sık saptanan alel frekans dağılımı Tablo 12'de verildi.

Tablo 11. Tüm çocukların KFTR varyant dağılımı

KFTR varyant	Tüm çocuklar (n=176)
	KFTR varyant analizi (n=135) [n (%)]
Tek alelde patojen	53 (%39,2)
İki alelde patojen	42 (%31,1)
Tek alelde klinik önemi belirsiz	20 (%14,8)
Tek alelde sınıflandırılmayan	17 (%12,5)
Tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	13 (%9,6)
İki alelde sınıflandırılmayan	7 (%5,1)
Tek alelde KF'ye neden olmayan	6 (%4,4)
İki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	5 (%3,7)
İki alelde klinik önemi belirsiz	2 (%1,4)
İki alelde KF'ye neden olmayan	1 (%0,7)

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

Tablo 12. Tüm çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı

KFTR varyant	Tüm çocuklar (n=176)
	KFTR varyant alel frekansı (n=223) [n (%)]
F508del	43 (%19,2)
N1303K	13 (%5,8)
1677delTA	10 (%4,4)
L997F	9 (%4,0)
2183AA->G	8 (%3,5)
G542X	6 (%2,6)
G85E	6 (%2,6)
2789+5G>A	6 (%2,6)
D1152H	6 (%2,6)
R1158X	5 (%2,2)
F1052V	5 (%2,2)
5T;TG12	5 (%2,2)

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

4.1.8. Mikrobiyoloji

Balgam kültürü değerlendirilen 128 (%72,7) çocuktan 29'unda (%22,7) *P. aeruginosa* ve 17'sinde (%13,3) *S. aureus* üremesi görüldü; 41 (%32) çocuğun balgam kültüründe ise diğer etkenler (*A. baumannii*, *E. coli*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*) saptandı. Çocuklardan balgam kültürü değerlendirilenlerin sonuçları Tablo 13'te verildi.

Tablo 13. Tüm çocuklardan balgam kültürü değerlendirilenlerin sonuçları

	Tüm çocuklardan balgam kültürü değerlendirilenler (n=128)
	[n (%)]
Balgam kültüründe üreme	
<i>P. aeruginosa</i>	29 (22,7)
<i>S. aureus</i>	17 (13,3)
Diğer etkenler	41 (32)

4.1.9. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi değerlendirilen 138 (%78,4) çocuktan 42'sinde (%30,4) infiltrasyon, 20'sinde (%14,5) atelektazi ve dördünde (%2,9) bronşektazi görüldü. Bronşektazi saptanan hastaların hepsi KF tanısı aldı. Akciğer grafisi değerlendirilenlerin sonuçları Tablo 14'te verildi.

Tablo 14. Tüm çocuklardan akciğer grafisi değerlendirilenlerin sonuçları

	Tüm çocuklardan akciğer grafisi değerlendirilenler (n=138)
	[n (%)]
Akciğer grafisi bulguları	
İnfiltrasyon	42 (30,4)
Atelektazi	20 (14,5)
Bronşektazi	4 (2,9)

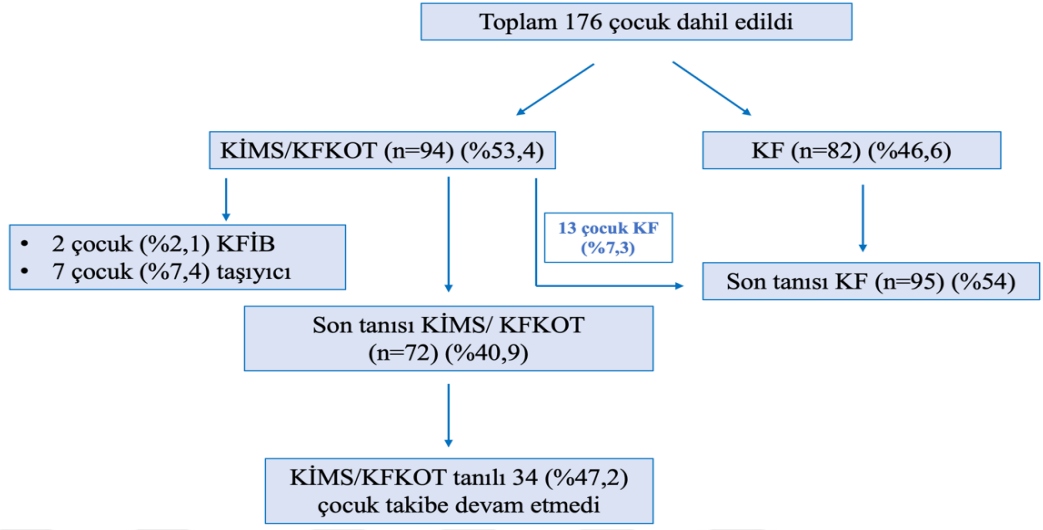
4.1.10. Solunum Fonksiyon Testi

Solunum fonksiyon testi değerlendirilen 16 (%9,1) çocuk vardı; ortalanca FEV₁ %98 (83-122), FVC %88 (78-113), FEV₁/FVC 107 (86-118) ve FEF₂₅₋₇₅ %111 (73-171) görüldü.

4.1.11. Hastane Başvuru ve Hastane Yatış Sayısı

Tüm çocukların ortalanca hastane başvuru sayısı ve hastane yatış sayısı sırasıyla 11 (1-67) ve 1 (0-20) idi.

Tüm çocukların ortalanca takip süresi 562,5 (5-2829) gündü. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan 22 çocuğun tanısı izlemde değişti. İki çocuk KFİB tanısı aldı; yedi çocuk taşıyıcı olarak değerlendirildi. Kalan 13 çocuktan 12'si (%92,3) genetik sonuç ile, biri (%7,7) izlemde yapılan ter testi ile ortalanca 118 gün sonra KF tanısı aldı. Son olarak 95 (%54,0) çocuk KF, 72 (%40,9) çocuk KİMS/KFKOT tanısı aldı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan 34'ü (%47,2) takibe devam etmedi. Çalışma popülasyonunun son tanı dağılımı şekil 7'de verildi.



Şekil 7. Çalışma popülasyonunun son tanı dağılımı

4.2. Son Tanısı KİMS/KFKOT Olan Çocuklar

4.2.1. Demografik Veriler

Son tanısı KİMS/KFKOT olan toplam 72 çocuğun 46'sı (%63,9) kız, 26'sı (%36,1) erkekti. Ortanca başvuru yaşı 25 (15-1620) gündü. Çocukların yedisinin (%9,7) preterm, 65'inin (%90,3) term doğum öyküsü mevcuttu. Anne-baba arasında akrabalık 17'sinde (%23,6), kardeşte KF öyküsü ikisinde (%2,8), ölen kardeş öyküsü ise birinde (%1,4) mevcuttu. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verileri Tablo 15'te verildi.

Tablo 15. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verileri (n=72)

Cinsiyet [n (%)]	
• Kız	46 (63,9)
• Erkek	26 (36,1)
Başvuru yaşı (gün) [ortanca (min-maks)]	25 (15-1620)
Doğum öyküsü [n (%)]	
• Preterm	7 (9,7)
• Term	65 (90,3)
Anne-baba akrabalığı [n (%)]	17 (23,6)
Kardeşte KF öyküsü [n (%)]	2 (2,8)
Ölen kardeş öyküsü [n (%)]	1 (1,4)

KF: Kistik fibrozis

4.2.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan psödo-Bartter sendrom öyküsü dört (%5,6) çocukta, tekrarlayan ASYE üç (%4,2) çocukta vardı. Mekonyum ileusu öyküsü, nazal polip, pankreatit, DİOS öyküsü ve taş bebek yüzü görünümü hiçbir çocukta yoktu. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların klinik belirti ve bulguları Tablo 16’da verildi.

Tablo 16. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların klinik belirti ve bulguları

	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)
	[n (%)]
Psödo-Bartter sendrom öyküsü	4 (5,6)
Tekrarlayan ASYE	3 (4,2)

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.2.3. Başvuruda IRT Değerleri

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ilk IRT ortalama değeri 104,6 (90-195) µg/L, ikinci IRT ortalama değeri 81,3 (70-162,4) µg/L idi.

4.2.4. Büyüme Parametreleri

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ilk başvuruda ortalama vücut ağırlığı z-skoru -0,10 (-3,4 - 1,9), boy z-skoru 0,19 (-3,4 – 2,1) ve VKİ z-skoru -0,24 (-2,6 – 1,7) olarak kaydedildi. Çocukların ortalama günlük kilo alımı 25,0 (0-90) gramdı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru büyüme parametreleri Tablo 17’de verildi.

Tablo 17. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru büyüme parametreleri

	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)
	[ortalama (min-maks)]
Vücut ağırlığı z-skoru	-0,10 (-3,4 – 1,9)
Boy z-skoru	0,19 (-3,4 – 2,1)
VKİ z-skoru	-0,24 (-2,6 – 1,7)
Kilo alımı (gr/gün)	25,0 (0-90)

VKİ: Vücut kitle indeksi

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.2.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların kan sayımında ortalama hemoglobin değeri 12,7 (8,3-18,0) gr/dL, mutlak nötrofil sayısı 2450 (319-8640)

/uL, mutlak lenfosit sayısı 5800 (2700-10900) /uL, nötrofil/lenfosit oranı 0,4 (0,1-1,4), trombosit hacmi 10,2 (5,8-13) fL saptandı.

Kan gazında ortalanca pH 7,40 (7,30-7,66), HCO_3^- 23,0 (13,8-34,4) mmol/L; kan biyokimyasında ortalanca Na^+ değeri 137 (133-144) mmol/L, K^+ değeri 5,0 (3,3-6,0) mmol/L, Cl^- değeri 104 (80-109) mmol/L, albümin değeri 3,9 (3,1-5,1) gr/dL görüldü.

Gaytada yağ miktarı tayini çocukların 54'ünde (%75,0) yapılmıştı. Gaytada yağ miktarı negatif olan 31 (%57,4), +1 pozitif olan 19 (%35,2), +2 pozitif olan 2 (%3,7), +3 pozitif olan 1 (%1,9), nadir yağ damlacıkları olan 1 (%1,9) çocuk vardı.

Pankreatik elastaz düzeyi 19'unda (%26,4) bakılmıştı; ortalanca değeri 500 (184-720) $\mu\text{g/mL}$ saptandı. Bir hastada (%5,3) pankreatik elastaz <200 $\mu\text{g/mL}$ görüldü. Çocukların hiçbirinde klinik olarak pankreatik yetmezlik saptanmadı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların laboratuvar bulguları Tablo 18'de verildi.

4.2.6. Ter Testi

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ilk uygulanan ter testinin ortalanca değeri 35 (30-58,2) mmol/L, ikinci uygulanan ter testinin ortalanca değeri 32,5 (30-50,4) mmol/L idi. Çalışmamızda ter testi <30 mmol/L olan çocukların dahil edilmemesi nedeniyle son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların tamamında ter testi ara değer olarak görüldü.

Tablo 18. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru laboratuvar bulguları

Hemoglobin (gr/dL) [ortanca (min-maks)]	12,7 (8,3-18,0)
Mutlak nötrofil sayısı (/uL) [ortanca (min-maks)]	2450 (319-8640)
Mutlak lenfosit sayısı (/uL) [ortanca (min-maks)]	5800 (2700-10900)
NLR [ortanca (min-maks)]	0,4 (0,1-1,4)
Trombosit Hacmi (fL) [ortanca (min-maks)]	10,2 (5,8-13)
pH [ortanca (min-maks)]	7,40 (7,30-7,66)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	23,0 (13,8-34,4)
Sodyum (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	137 (133-144)
Potasyum (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	5,0 (3,3-6,0)
Klor (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	104 (80-109)
Albumin (gr/dL) [ortanca (min-maks)]	3,9 (3,1-5,1)
Gaytada yağ tayini [n (%)]	54 (75)
Negatif	31 (57,4)
+1 pozitif	19 (35,2)
+2 pozitif	2 (3,7)
+3 pozitif	1 (1,9)
+4 pozitif	0
Nadir yağ damlacıkları	1 (1,9)
Pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/mL [n (%)]	1 (5,3)
Pankreatik yetmezlik [n (%)]	-

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.2.7. Genetik Analiz

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan anormal varyant saptanan 42 (%58,3) çocukta 61 alelde varyant saptandı. Çocukların 15'inde (%35,7) tek alelde patojen varyant, 16'sında (%38) tek alelde klinik önemi belirsiz varyant, ikisinde (%4,7) iki alelde klinik önemi belirsiz varyant, üçünde (%7,1) KF'ye neden olmayan varyant, beşinde (%11,9) tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant, ikisinde (%4,7) iki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant ve dördünde (%9,5) tek alelde sınıflandırılmayan varyant,

beşinde (%11,9) iki alelde sınıflandırılmayan varyant saptandı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların KFTR varyant dağılımı Tablo 19’da verildi.

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda en sık saptanan varyanlar yedi (%11,4) alelde L997F, dört (%6,5) alelde 5T;TG12, üç (%4,9) alelde F508del, üç (%4,9) alelde E217G, üç (%4,9) alelde 2752/15C>G, iki (%3,2) alelde I148T, iki (%3,2) alelde D1152H, iki (%3,2) alelde c.3718-2552A>G ve iki (%3,2) alelde P1013L idi. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların en sık saptanan alel frekans dağılımı Tablo 20’de verildi.

Tablo 19. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların KFTR varyant dağılımı

KFTR varyant	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)
	KFTR varyant analizi (n=42) [n (%)]
Tek alelde klinik önemi belirsiz	16 (%38)
Tek alelde patojen	15 (%35,7)
Tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	5 (%11,9)
İki alelde sınıflandırılmayan	5 (%11,9)
Tek alelde sınıflandırılmayan	4 (%9,5)
İki alelde klinik önemi belirsiz	2 (%4,7)
KF’ye neden olmayan	3 (%7,1)
İki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	2 (%4,7)

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

Tablo 20. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı

KFTR varyant	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda (n=72)
	KFTR varyant alel frekansı (n=61) [n (%)]
L997F	7 (%11,4)
5T;TG12	4 (%6,5)
F508del	3 (%4,9)
E217G	3 (%4,9)
2752/15C>G	3 (%4,9)
I148T	2 (%3,2)
D1152H	2 (%3,2)
c.3718-2552A>G	2 (%3,2)
P1013L	2 (%3,2)

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.2.8. Mikrobiyoloji

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan balgam kültürü değerlendirilen 30 (%41,7) çocuk vardı. Çocukların ikisinde (%6,7) *P. aeruginosa* ve sekizinde (%26,7) diğer etkenlerin (*A. baumannii*, *E. coli*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*) üremesi görüldü. Balgam kültüründe *S. aureus* üremesi olan yoktu. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların mikrobiyoloji sonuçları Tablo 21’de verildi.

Tablo 21. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların mikrobiyoloji sonuçları

	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan balgam kültürü değerlendirilenler (n=30)
	[n (%)]
Balgam kültüründe üreme	
<i>P. aeruginosa</i>	2 (6,7)
Diğer etkenler	8 (26,7)

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.2.9. Akciğer Grafisi

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 42'sinde (%58,3) akciğer grafisi değerlendirilmişti; birinde (%2,4) infiltrasyon görüldü. Atektazi ve bronşektazi hiçbir çocuğun akciğer grafisinde saptanmadı.

4.2.10. Solunum Fonksiyon Testi

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan birinde (%1,3) solunum fonksiyon testi değerlendirilmişti; FEV₁'i %98, FVC'si %85, FEV₁/FVC'si 118 ve FEF25-75'i %152 olarak saptandı.

4.2.11. Hastane Başvurusu ve Yatışı

Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ortanca hastane başvuru sayısı 6 (1-28) ve hastane yatış sayısı 0 (0-3) idi.

4.3. Son Tanısı KF Olan Çocuklar

4.3.1. Demografik Veriler

Son tanısı KF olan toplam 95 çocuğun 46'sı (%48,4) kız, 49'u (%51,6) erkekti. Ortanca başvuru yaşı 32 (5-330) gündü. Çocukların 8'inin (%8,4) preterm, 87'sinin (%91,6) term doğum öyküsü mevcuttu. Anne-baba arasında akrabalık 36'sında (%37,9), kardeşte KF öyküsü 12'sinde (%12,6), ölen kardeş öyküsü ise 10'unda (%10,5) mevcuttu. Son tanısı KF olan çocukların demografik verileri Tablo 22'de verildi.

Tablo 22. Son tanısı KF olan çocukların demografik verileri

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=95)
Cinsiyet [n (%)]	
Kız	46 (48,4)
Erkek	49 (51,6)
Başvuru yaşı (gün) [ortanca (min-maks)]	32 (5-330)
Doğum öyküsü [n (%)]	
Preterm	8 (8,4)
Term	87 (91,6)
Anne-baba akrabalığı [n (%)]	36 (37,9)
Kardeşte KF varlığı [n (%)]	12 (12,6)
Ölen kardeş öyküsü [n (%)]	10 (10,5)

KF: Kistik fibrozis

4.3.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Son tanısı KF olan çocuklardan psödo-Bartter sendrom öyküsü 49 (%51,6) çocukta, tekrarlayan ASYE 34 (%35,8) çocukta, nazal polip yedi (%7,4) çocukta,

mekonyum ileusu öyküsü dört (%4,2) çocukta, DİOS öyküsü üç (%3,2) çocukta ve pankreatit öyküsü iki (%2,1) çocukta saptandı. Taş bebek yüz görünümü olan yedi (%7,4) çocuk vardı. Son tanısı KF olan çocukların klinik belirti ve bulguları Tablo 23’de verildi.

Tablo 23. Son tanısı KF olan çocukların klinik belirti ve bulguları

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=95)
	[n (%)]
Psödo-Bartter öyküsü	49 (51,6)
Tekrarlayan ASYE öyküsü	34 (35,8)
Nazal polip	7 (7,4)
Taş bebek yüz görünümü	7 (7,4)
DİOS öyküsü	3 (3,2)
Pankreatit öyküsü	2 (2,1)

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

KF: Kistik fibrozis

4.3.3. Başvuruda IRT Değerleri

Son tanısı KF olan çocukların başvuruda değerlendirilen ilk IRT ortalama değeri 207,1 (90-508) µg/L, ikinci IRT ortalama değeri 163,0 (71-479) µg/L idi. Son tanısı KF olan çocukların başvuru IRT değerleri Tablo 24’de verildi.

Tablo 24. Son tanısı KF olan çocukların başvuru IRT değerleri

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=95)
	[ortanca (min-maks)]
İlk IRT değeri (µg/L)	207,1 (90-508)
İkinci IRT değeri (µg/L)	163,0 (71-479)

IRT: İmmünreaktif tripsinojen
KF: Kistik fibrozis

4.3.4. Büyüme Parametreleri

Son tanısı KF olan çocukların ilk başvuruındaki ortalama vücut ağırlığı z-skoru -0,93 (-3,6 - 1,8), boy z-skoru -0,49 (-3,3 – 1,9) ve VKİ z-skoru -0,93 (-3,6 – 5,6) olarak kaydedildi. Çocukların ortalama günlük kilo alımı 18,0 (0-49) gramdı. Son tanısı KF olan çocukların büyüme parametreleri Tablo 25’te verildi.

Tablo 25. Son tanısı KF olan çocukların büyüme parametreleri

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=95)
	[ortanca (min-maks)]
Vücut ağırlığı z-skoru	-0,93 (-3,6 - 1,8)
Boy z-skoru	-0,49 (-3,3 – 1,9)
VKİ z-skoru	-0,93 (-3,6 – 5,6)
Kilo alımı (gr/gün)	18,0 (0-49)

KF: Kistik fibrozis
VKİ: Vücut kitle indeksi

4.3.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Son tanısı KF olan çocukların kan sayımında ortalama hemoglobin değeri 12,5 (7,3-19,6) gr/dL, mutlak nötrofil sayısı 2535 (910-11300) /uL, mutlak lenfosit sayısı 6550 (3080-14400) /uL, nötrofil/lenfosit oranı 0,4 (0,1-2,6), trombosit hacmi 10,0 (6,6-12,8) fL saptandı.

Kan gazında ortalama pH 7,43 (7,23-7,62), HCO_3^- 24,4 (15,4-52,6) mmol/L; biyokimyasında ortalama Na^+ değeri 137 (110-156) mmol/L, K^+ değeri 4,9 (2,9-6,4) mmol/L, Cl^- değeri 103 (64-112) mmol/L, albümin değeri 3,5 (1,7-4,7) gr/dL görüldü.

Gaytada yağ miktarı tayini çocukların 92'sinde (%96,8) yapılmıştı. Gaytada yağ miktarı negatif olan 11 (%12), +1 pozitif olan 35 (%38), +2 pozitif olan 42 (%45,7), +3 pozitif olan 2 (%2,2), +4 pozitif olan 1 (%1,1), nadir yağ damlacıkları olan 1 (%1,1) çocuk vardı.

Pankreatik elastaz düzeyi 35'inde (%36,8) bakılmıştı; ortalama değeri 66 (2-686) $\mu\text{g/mL}$ saptandı. Son tanısı KF olan çocukların 27'sinde (%77,1) pankreatik elastaz $<200 \mu\text{g/mL}$ görüldü, 77'sinde (%81) klinik olarak pankreatik yetmezlik saptandı. Son tanısı KF olan çocukların laboratuvar bulguları Tablo 26'da verildi.

Tablo 26. Son tanısı KF olan çocukların başvuru laboratuvar bulguları

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=95)
	[ortanca (min-maks)]
Hemoglobin (gr/dL)	12,5 (7,3-19,6)
Mutlak nötrofil sayısı (/uL)	2535 (910-11300)
Mutlak lenfosit sayısı (/uL)	6550 (3080-14400)
NLR	0,4 (0,1-2,6)
Trombosit hacmi (fL)	10,0 (6,6-12,8)
pH	7,43 (7,23-7,62)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24,4 (15,4-52,6)
Sodyum (mmol/L)	137 (110-156)
Potasyum (mmol/L)	4,9 (2,9-6,4)
Klor (mmol/L)	103 (64-112)
Albumin (gr/dL)	3,5 (1,7-4,7)
Gaytada yağ tayini [n (%)]	92 (96,8)
Negatif	11 (12)
+1 pozitif	35 (38)
+2 pozitif	42 (45,7)
+3 pozitif	2 (2,2)
+4 pozitif	1 (1,1)
Nadir yağ damlacıkları	
Pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/mL [n (%)]	27 (77,1)
Pankreatik yetmezlik [n (%)]	77 (81)

KF: Kistik fibrozis

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.3.6. Ter Testi

Son tanısı KF olan çocukların ilk uygulanan ter testinin ortanca değeri 79 (30-127) mmol/L, çocukların 78'inde (%82,1) ilk ter testi pozitif, 17'sinde (%17,9) ilk ter testi ara değer saptandı. İkinci uygulanan ter testinin ortanca değeri 72,3 (20-103,6) mmol/L idi. Son tanısı KF olan 35 çocuğun ikinci ter testi değerlendirilmişti. Çocukların 25'inde (%71,4) ikinci ter testi pozitif, sekizinde (%22,8) ikinci ter testi

ara değer, ikisinde (%5,7) ikinci ter testi negatif saptandı. Son tanısı KF olan çocukların ter testi sonuçları Tablo 27’de verildi.

Tablo 27. Son tanısı KF olan çocukların ter testi sonuçları

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=95)
	[ortanca (min-maks)]
İlk ter testi (mmol/L)	79 (30-127)
İkinci ter testi (mmol/L)	72,3 (20-103,6)

KF: Kistik fibrozis

4.3.7. Genetik Analiz

Son tanısı KF olan çocuklardan anormal varyant saptanan 84 (%88,4) çocukta 151 alelde varyant saptandı. Çocukların 33’ünde (%39,2) tek alelde patojen varyant, 42’sinde (%50) iki alelde patojen varyant, ikisinde (%2,3) tek alelde klinik önemi belirsiz varyant, ikisinde (%2,3) tek alelde KF’ye neden olmayan varyant, birinde iki alelde KF’ye neden olmayan varyant, altısında (%7,1) tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant ve üçünde (%3,5) iki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant, 12’sinde (%14,2) tek alelde sınıflandırılmayan varyant, ikisinde (%2,3) iki alelde sınıflandırılmayan varyant saptandı. Son tanısı KF olan çocukların KFTR varyant dağılımı Tablo 28’de verildi.

Son tanısı KF olan çocuklarda en sık saptanan varyantlar 40 (%26,4) alelde F508del, 12 (%7,9) alelde N1303K, dokuz (%5,9) alelde 1677delTA, yedi (%4,6)

alelde 2183AA->G, altı (%3,9) alelde G542X, altı (%3,9) alelde G85E, altı (%3,9) alelde 2789+5G>A, beş (%3,3) alelde R1158X, dört (%2,6) alelde V470M, dört (%2,6) alelde W1282X ve dört (%2,6) alelde D1152H idi. Son tanısı KF olan çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı Tablo 29’da verildi.

Son tanısı KF olan çocukların 56’sında (%88,9) ağır genotip, yedisinde (%11,1) hafif genotip saptandı.

Tablo 28. Son tanısı KF olan çocukların KFTR varyant dağılımı

KFTR varyant	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)
	KFTR varyant analizi (n=84) [n (%)]
İki alelde patojen	42 (%50)
Tek alelde patojen	33 (%39,2)
Tek alelde sınıflandırılmayan	12 (%14,2)
Tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	6 (%7,1)
İki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	3 (%3,5)
Tek alelde klinik önemi belirsiz	2 (%2,3)
İki alelde sınıflandırılmayan	2 (%2,3)
Tek alelde KF’ye neden olmayan	2 (%2,3)
İki alelde KF’ye neden olmayan	1 (%1,1)

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

Tablo 29. Son tanısı KF olan çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekansı

KFTR varyant	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)
	KFTR varyant alel frekansı (n=151) [n (%)]
F508del	40 (%26,4)
N1303K	12 (%7,9)
1677delTA	9 (%5,9)
2183AA->G	7 (%4,6)
G542X	6 (%3,9)
G85E	6 (%3,9)
2789+5G>A	6 (%3,9)
R1158X	5 (%3,3)
V470M	4 (%2,6)
W1282X	4 (%2,6)
D1152H	4 (%2,6)

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

4.3.8. Mikrobiyoloji

Son tanısı KF olan çocuklardan balgam kültürü değerlendirilen 92 (%72,7) çocuk vardı. Çocukların 26'sında (%28,3) *P. aeruginosa* ve 17'sinde (%18,5) *S. aureus* üremesi görüldü; 31 (%33,7) çocuğun balgam kültüründe ise diğer etkenler (*A. baumannii*, *E. coli*, *H. haemolyticus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*) saptandı. Çocukların 18'inin (%19,5) balgam kültüründe herhangi bir patojen üremesi olmadı. Son tanısı KF olan çocukların balgam kültür sonuçları Tablo 30'da verildi.

Tablo 30. Son tanısı KF olan çocukların mikrobiyoloji sonuçları

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=92)
	[n (%)]
Balgam kültüründe üreme	
<i>P. aeruginosa</i>	26 (28,3)
<i>S. aureus</i>	17 (18,5)
Diğer etkenler	31 (33,7)

KF: Kistik fibrozis

4.3.9. Akciğer Grafisi

Son tanısı KF olan çocukların 90'ında (%94,7) akciğer grafisi değerlendirildi; 40'ında (%44,4) infiltrasyon, 19'unda (%21,1) atelektazi ve 4'ünde (%4,4) bronşektazi görüldü. Son tanısı KF olan çocukların akciğer grafi bulguları Tablo 31'de verildi.

Tablo 31. Son tanısı KF olan çocukların akciğer grafi bulguları

	Son tanısı KF olan tüm çocuklar (n=90)
	[n (%)]
Akciğer grafisi bulguları	
İnfiltrasyon	40 (44,4)
Atelektazi	19 (21,1)
Bronşektazi	4 (4,4)

KF: Kistik fibrozis

4.3.10. Solunum Fonksiyon Testi

Son tanısı KF olan çocuklardan 14'ünde (%14,7) SFT değerlendirildi. Çocukların ortalama SFT değerleri; FEV₁ %98,1 (83-122), FVC %88,5 (78-113), FEV₁/FVC 106 (86-116) ve FEF 25-75 %109,5 (73-171) görüldü.

4.3.11. Hastane Başvurusu ve Yatışı

Son tanısı KF olan çocukların ortalama hastane başvuru sayısı 20 (1-67) ve hastane yatış sayısı 2 (0-20) idi.

4.3.12. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KF Tanısı Alan Çocuklar

4.3.12.1. Demografik veriler

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan toplam 13 çocuğun sekizi (%61,5) kız, beşi (%38,5) erkekti. Ortalama başvuru yaşı 32 (16-330) gündü. Çocukların birinin (%7,7) preterm, 12'sinin (%92,3) term doğum öyküsü mevcuttu. Anne-baba arasında akrabalık sekizinde (%61,5), kardeşte KF öyküsü ikisinde (%15,4), ölen kardeş öyküsü ise birinde (%7,7) mevcuttu. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların demografik verileri Tablo 32'de verildi.

Tablo 32. İzlemde KF tanısı alan çocukların demografik verileri

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
Cinsiyet [n (%)]	
Kız	8 (61,5)
Erkek	5 (38,5)
Başvuru yaşı (gün) [ortanca (min-maks)]	32 (16-330)
Doğum öyküsü [n (%)]	
Preterm	1 (7,7)
Term	12 (92,3)
Anne-baba akrabalığı [n (%)]	8 (61,5)
Kardeşte KF varlığı [n (%)]	2 (15,4)
Ölen kardeş öyküsü [n (%)]	1 (7,7)

KF: Kistik fibrozis

4.3.12.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocuklardan Psödo-Bartter öyküsü sekiz (%61,5) çocukta, tekrarlayan ASYE dört (%30,8) çocukta vardı. Mekonyum ileusu öyküsü, nazal polip, pankreatit ve DİOS öyküsü hiçbir çocukta yoktu. Taş bebek yüz görünümü bir (%7,7) çocukta vardı. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların klinik belirti ve bulguları Tablo 33'te verildi.

Tablo 33. İzlemde KF tanısı alan çocukların klinik belirti ve bulguları

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[n (%)]
Psödo-Bartter öyküsü	8 (61,5)
Tekrarlayan ASYE öyküsü	4 (30,8)
Taş bebek yüz görünümü	1 (7,7)

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu
KF: Kistik fibrozis

4.3.12.3. Başvuruda IRT Değerleri

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların başvuruda ilk IRT ortanca değeri 123 (90-231), ikinci IRT ortanca değeri 90 (71-266) idi. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların başvuru IRT değerleri Tablo 34’te verildi.

Tablo 34. İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru IRT değerleri

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[ortanca (min-maks)]
İlk IRT değeri (µg/L)	123 (90-231)
İkinci IRT değeri (µg/L)	90 (71-266)

IRT: İmmünreaktif tripsinojen
KF: Kistik fibrozis

4.3.12.4. Büyüme Parametreleri

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların başvuruda ortalanca vücut ağırlığı z-skoru 0,10 (-3,1 - 1,4), boy z-skoru 0,36 (-1,6 - 1,6) ve VKİ z-skoru 0,37 (-1,0 - 1,2) olarak kaydedildi. Çocukların ortalanca günlük kilo alımı 17,0 (0-49) gramdı. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların başvuru büyüme parametreleri Tablo 35'te verildi.

Tablo 35. İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru büyüme parametreleri

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[ortalanca (min-maks)]
Vücut ağırlığı z-skoru	0,10 (-3,1 - 1,4)
Boy z-skoru	0,36 (-1,6 - 1,6)
VKİ z-skoru	0,37 (-1,0 - 1,2)
Kilo alımı (gr/gün)	17,0 (0-49)

KF: Kistik fibrozis

VKİ: Vücut kitle indeksi

4.3.12.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların kan sayımında ortalanca hemoglobin değeri 11,1 (9,0-13,9) gr/dL, mutlak nötrofil sayısı 2530 (1070-56300) /uL, mutlak lenfosit sayısı 6035 (3600-10100) /uL, nötrofil/lenfosit oranı 0,5 (0,2-1,1), trombosit hacmi 9,8 (7,7-11,8) fL saptandı.

Kan gazında ortalanca pH 7,45 (7,34-7,52), HCO_3^- 28,5 (15,4-34,3) mmol/L; kan biyokimyasında ortalanca Na^+ değeri 137 (126-141) mmol/L, K^+ değeri 4,4 (3,8-

5,9) mmol/L, Cl⁻ değeri 101 (78-107) mmol/L, albümin değeri 3,9 (3,3-4,7) gr/dL görüldü.

Gaytada yağ miktarı tayini ilk başvuruda KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen takipte KF tanısı alan tüm çocuklarda yapılmıştı. Gaytada yağ miktarı negatif olan 4 (%30,8), +1 pozitif olan 5 (%38,5), +2 pozitif olan 4 (%30,8) çocuk vardı.

Pankreatik elastaz tayini beş (%38,5) çocukta yapılmıştı; ortanca değeri 240 (120-647) µg/mL saptandı. Bir (%20) çocukta pankreatik elastaz <200 µg/ml görüldü aynı çocukta klinik olarak pankreatik yetmezlik mevcuttu.

Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların başvuruda laboratuvar bulguları Tablo 36'da verildi.

Tablo 36. İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru laboratuvar bulguları

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[ortanca (min-maks)]
Hemoglobin (gr/dL)	11,0(9,0-13,9)
Mutlak nötrofil sayısı (/uL)	2530 (1070-56300)
Mutlak lenfosit sayısı (/uL)	6035 (3600-10100)
NLR	0,5 (0,2-1,1)
Trombosit hacmi (fL)	9,8 (7,7-11,8)
pH	7,45 (7,34-7,52)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	28,5 (15,4-34,3)
Sodyum (mmol/L)	137 (126-141)
Potasyum (mmol/L)	4,4 (3,8-5,9)
Klor (mmol/L)	101 (78-107)
Albumin (gr/dL)	3,9 (3,3-4,7)
Gaytada yağ tayini [n (%)]	13 (100)
Negatif	4 (30,8)
+1 pozitif	5 (38,5)
+2 pozitif	4 (30,8)
+3 pozitif	-
+4 pozitif	-
Nadir yağ damlacıkları	
Pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/ml [n (%)]	1 (20)
Pankreatik yetmezlik [n (%)]	1 (20)

KF: Kistik fibrozis

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.3.12.6. Ter Testi

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların ilk uygulanan ter testinin ortalama değeri 43 (30-59,8) mmol/L, ikinci uygulanan ter testinin ortalama değeri 36,8 (20-59,4) mmol/L idi. Başlangıçta

KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların ter testi sonuçları Tablo 37’de verildi.

Tablo 37. İzlemde KF tanısı alan çocukların ter testi sonuçları

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[ortanca (min-maks)]
İlk ter testi (mmol/L)	43 (30-59,8)
İkinci ter testi (mmol/L)	36,8 (20-59,4)

KF: Kistik fibrozis

4.3.12.7. Genetik Analiz

Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 çocuktan hepsinde iki alelde mutasyon saptandı, 26 varyant mevcuttu. Çocukların yedisinde (%53,8) tek alelde patojen varyant, dördünde (%30,7) iki alelde patojen varyant, ikisinde (%15,3) tek alelde klinik önemi belirsiz varyant, dördünde (%30,7) tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant ve birinde (%7,6) iki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant, üçünde (%23) tek alelde sınıflandırılmayan varyant saptandı. İzlemde KF tanısı alan çocukların KFTR varyant dağılımı Tablo 38’de verildi.

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocuklarda en sık saptanan varyantlar altı (%23) alelde F508del, üç (%11,5) alelde D1152H, iki (%7,6) alelde L997F, iki (%7,6) alelde G85E idi. Başlangıçta

KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekans dağılımı Tablo 39’da verildi.

İzlemde KF tanısı alan çocukların dokuzunda (%69,2) ağır genotip, birinde (%7,6) hafif genotip saptandı.

Tablo 38. İzlemde KF tanısı alan çocukların KFTR varyant dağılımı

KFTR varyant	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	KFTR varyant analizi (n=13) [n (%)]
Tek alelde patojen	7 (%53,8)
İki alelde patojen	4 (%30,7)
Tek alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	4 (%30,7)
Tek alelde sınıflandırılmayan	3 (%23)
Tek alelde klinik önemi belirsiz	2 (%15,3)
İki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan	1 (%7,6)

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

Tablo 39. İzlemde KF tanısı alan çocukların en sık saptanan KFTR varyant alel frekans dağılımı

KFTR varyant	Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF olan çocuklar (n=13)
	KFTR varyant alel frekansı (n=26) [n (%)]
F508del	6 (%23)
D1152H	3 (%11,5)
L997F	2 (%7,6)
G85E	2 (%7,6)

KF: Kistik fibrozis

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.3.12.8. Mikrobiyoloji

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların hepsinde balgam kültürü değerlendirilmişti; bir (%7,7) çocukta *P. aeruginosa*, bir (%7,7) çocukta *S. aureus* ve bir (%7,7) çocukta *H. haemolyticus*, bir (%7,7) çocukta *M. catarrhalis* üremesi görüldü. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların mikrobiyoloji sonuçları Tablo 40’da verildi.

Tablo 40. İzlemde KF tanısı alan çocukların mikrobiyoloji sonuçları

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[n (%)]
Balgam kültüründe üreme	
<i>P. aeruginosa</i>	1 (7,7)
<i>S. aureus</i>	1 (7,7)
<i>H. haemolyticus</i>	1 (7,7)
<i>M. catarrhalis</i>	1 (7,7)

KF: Kistik fibrozis

4.3.12.9. Akciğer Grafisi

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların hepsinde akciğer grafisi değerlendirilmişti; beş (%38,5) çocukta infiltrasyon, iki (%15,4) çocukta atelektazi görüldü. Bronşektazi hiçbir çocukta yoktu. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan akciğer grafi bulguları Tablo 41’de verildi.

Tablo 41. İzlemde KF tanısı alan çocukların akciğer grafi bulguları

	İzlemde KF tanısı alan çocuklar (n=13)
	[n (%)]
Akciğer grafisi bulguları	
İnfiltrasyon	5 (38,5)
Atelektazi	2 (15,4)

KF: Kistik fibrozis

4.3.12.10. Solunum Fonksiyon Testi

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocuklardan birinde solunum fonksiyon testi değerlendirilmişti; FEV₁'i %100, FVC'si %91, FEV₁/FVC'si 113 ve FEF₂₅₋₇₅'i %103 olarak görüldü.

4.3.12.11. Hastane Başvurusu ve Yatışı

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocukların ortanca hastane başvuru sayısı 20 (9-30) ve hastane yatış sayısı 1 (0-8) idi.

Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocuklardan (n=13) 12'si (%92,3) genetik analiz sonucu ile, biri (%7,7) izlemde tekrarlanan ter testi sonucu ile KF tanısı aldı. Çocuklardan ikisi (%15,3) ilk ter testi ara değer, ikinci ter testi negatif olduğu halde genetik analiz sonucu ile KF tanısı aldı.

İzlemde KF tanısı alan çocukların başvuru IRT değerleri, ter testi sonuçları, genetik test sonuçları ve izlem sırasında tanı yöntemi gibi ayrıntılı özellikleri Tablo 42’de verildi.

Tablo 42. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların özellikleri (n=13)

#	İlk IRT değeri (µg/L)	İkinci IRT değeri (µg/L)	İlk ter testi sonucu (mmol/L)	İkinci ter testi sonucu (mmol/L)	Üçüncü ter testi sonucu (mmol/L)	Pankreatik yetmezlik var/yok	KFTR mutasyon (Legacy Name)	Tanı yöntemi
1	231,0	83,0	30,0	36,6	-	Yok	Q1291R/3130delA	Genetik
2	135,0	95,0	55,0	37,0	45,0	Yok	R347P/5T;12TG	Genetik
3	150,0	90,0	42,0	48,0	32,0	Yok	delF508/R117H	Genetik
4	123,0	89,4	31,2	38,2	-	Yok	G542X/S1455X	Genetik
5	137,0	73,0	47,5	31,0	18,4	Var	R170C/F1052V	Genetik
6	121,6	161,2	32,0	-	-	Yok	delF508/D1152H	Genetik
7	114,5	122,7	55,3	33,8	63,0	Yok	delF508/L467F	Genetik
8	90,0	72,5	59,0	21,0	-	Yok	D1152H/D1152H	Genetik
9	201,0	266,0	59,8	57,4	-	Yok	delF508/E831X	Genetik
10	98,0	71,0	30,0	-	-	Yok	delF508/P5L	Genetik
11	114,0	74,0	56,0	20,0	-	Yok	L997F/L997F	Genetik
12	90,0	136,0	43,0	59,4	64,2	Yok	delF508/S1455X	Ter testi
13	140,0	116,0	40,5	-	-	Yok	G85E/G85E	Genetik

IRT: İmmünreaktif tripsinojen

KFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatör

4.4. Son Tanısı KF Olan ve Son Tanısı KİMS/KFKOT Olan Çocukların Karşılaştırılması

4.4.1. Demografik veriler

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 43'te verildi. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre erkek cinsiyet ve anne-baba akrabalık öyküsü daha fazla idi (sırasıyla; $p<0,05$, $p=0,05$). Son tanısı KF olan çocuklarda kardeşte KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü daha fazla saptandı ($p<0,05$).

Tablo 43. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)	p
Cinsiyet [n (%)]			
Kız	46 (48,4)	46 (63,9)	<i>0,047</i>
Erkek	49 (51,6)	26 (36,1)	
Başvuru yaşı (gün) [ortanca (min-maks)]	32 (5-330)	25 (15-1620)	<i>0,010</i>
Doğum öyküsü [n (%)]			
Preterm	8 (8,4)	7 (9,7)	0,771
Term	87 (91,6)	65 (90,3)	
Anne-baba akrabalığı [n (%)]	36 (37,9)	17 (23,6)	0,050
Kardeşte KF varlığı [n (%)]	12 (12,6)	2 (2,8)	<i>0,023</i>
Ölen kardeş öyküsü [n (%)]	10 (10,5)	1 (1,4)	<i>0,025</i>

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.4.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların klinik belirti ve bulguları Tablo 44'te karşılaştırıldı. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre psödo-Bartter sendrom öyküsü ve tekrarlayan ASYE öyküsü istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p=0,001$).

Tablo 44. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru belirti ve bulgularının karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)	p
	[n (%)]		
Psödo-Bartter öyküsü	49 (51,6)	4 (5,6)	0,001
Tekrarlayan ASYE öyküsü	34 (35,8)	3 (4,2)	0,001
Nazal polip	7 (7,4)	-	-
Taş bebek yüz görünümü	7 (7,4)	-	-
Mekonyum ileusu öyküsü	4 (4,2)	-	-
DİOS öyküsü	3 (3,2)	-	-
Pankreatit öyküsü	2 (2,1)	-	-

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.4.3. Başvuruda IRT Değerleri

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvuru IRT değerlerinin karşılaştırılması Tablo 45'te verildi. Son tanısı KF olan çocuklarda

KİMS/KFKOT olan çocuklara göre başvuru IRT değerleri daha yüksek saptandı (p=0,001).

Tablo 45. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvurudaki IRT değerlerinin karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)	p
	[ortanca (min-maks)]		
İlk IRT değeri (µg/L)	207,1 (90-508)	104,6 (90-195)	0,001
İkinci IRT değeri (µg/L)	163 (71-479)	81,3 (70-162,4)	0,001

IRT: İmmünreaktif tripsinojen

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.4.4. Büyüme Parametreleri

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların büyüme parametreleri Tablo 46’da karşılaştırıldı. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre vücut ağırlığı z-skoru, boy z-skoru ve günlük kilo alımı daha düşük saptandı (p<0,05).

Tablo 46. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların büyüme parametrelerinin karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)	p
	[ortanca (min-maks)]		
Vücut ağırlığı z-skoru	-0,93 (-3,6 - 1,8)	-0,10 (-3,4 – 1,9)	0,006
Boy z-skoru	-0,49 (-3,3 – 1,9)	0,19 (-3,4 – 2,1)	0,009
VKİ z-skoru	-0,93 (-3,6 – 5,6)	-0,24 (-2,6 – 1,7)	0,164
Kilo alımı (gr/gün)	18 (0-49)	25 (0-90)	0,001

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

VKİ: Vücut kitle indeksi

4.4.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvurudaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 47’de verildi. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre mutlak lenfosit sayısı, pH ve HCO_3^- değerleri daha yüksek, Cl^- ve albümin değeri daha düşük saptandı ($p<0,05$). Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre pankreatik yetmezlik daha sık saptandı ($p=0,01$).

Tablo 47. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların başvurudaki laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)	p
	[ortanca (min-maks)]		
Hemoglobin (gr/dL)	12,5 (7,3-19,6)	12,7 (8,3-18,0)	0,667
Mutlak nötrofil sayısı (/uL)	2535 (910-11300)	2450 (319-8640)	0,364
Mutlak lenfosit sayısı (/uL)	6550 (3080-14400)	5800 (2700-10900)	0,025
NLR	0,4 (0,1-2,6)	0,4 (0,1-1,4)	0,898
Trombosit hacmi (fL)	10,0 (6,6-12,8)	10,2 (5,8-13,0)	0,823
pH	7,43 (7,23-7,62)	7,40 (7,30-7,66)	0,002
HCO_3^- (mmol/L)	24,4 (15,4-52,6)	23,0 (13,8-34,4)	0,001
Sodyum (mmol/L)	137 (110-156)	137 (133-144)	0,756
Potasyum (mmol/L)	4,9 (2,9-6,4)	5 (3,3-6,0)	0,070
Klor (mmol/L)	103 (64-112)	104 (80-109)	0,010
Albumin (gr/dL)	3,5 (1,7-4,7)	3,9 (3,1-5,1)	0,001
Pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/mL	27 (77,1)	1 (5,3)	0,001
Pankreatik yetmezlik [n (%)]	77 (81)	-	-

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.4.6. Ter Testi

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların ter testleri sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 48’de verildi. Son tanısı KF olan çocuklarda ter testi ortalama değerleri anlamlı yüksek görüldü ($p=0,01$).

Tablo 48. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların ter testlerinin karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=95)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=72)	p
	[ortalama (min-maks)]		
İlk ter testi (mmol/L)	79 (30-127)	35 (30-58,2)	0,001
İkinci ter testi (mmol/L)	72,3 (20-103,6)	32,5 (30-50,4)	0,001

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.4.7. Mikrobiyoloji

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların mikrobiyolojik bulgularının karşılaştırılması Tablo 49’da verildi. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre balgam kültüründe *P. aeruginosa* üremesi daha fazla saptanırken ($p=0,015$), KİMS/KFKOT tanısı alan çocuklarda *S. Aureus* üremesi saptanmadı.

Tablo 49. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların mikrobiyolojik bulgularının karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=92)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=30)	p
	[n (%)]		
Balgam kültüründe üreme			
<i>P. aeruginosa</i>	26 (28,3)	2 (6,7)	0,015
<i>S. aureus</i>	17 (18,5)	-	-
Diğer etkenler	31 (33,7)	8 (26,7)	0,414

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.4.8. Akciğer Grafisi

Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların radyolojik bulgularının karşılaştırılması Tablo 50’de verildi.

Tablo 50. Son tanısı KF ve KİMS/KFKOT olan çocukların akciğer grafi bulgularının karşılaştırılması

	Son tanısı KF olan çocuklar (n=90)	Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar (n=42)
	[n (%)]	
Akciğer grafisi bulguları		
İnfiltrasyon	40 (44,4)	1 (2,4)
Atelektazi	19 (21,1)	-
Bronşektazi	4 (4,4)	-

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.4.9. Hastane Başvurusu ve Yatışı

Son tanısı KF olan çocukların hastane başvuru sayısı [ortanca 20 (1-67)], son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların hastane başvuru sayısından [ortanca 6 (1-28)] daha fazlaydı ($p=0,001$).

Son tanısı KF olan çocukların hastane yatış sayısı [ortanca 2 (0-20)], son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların hastane yatış sayısından [ortanca 0 (0-3)] daha fazla saptandı ($p=0,001$).

4.5. Başlangıçta KİMS/KFKOT Tanısı Olup İzlemde KF Tanısı Alan Çocuklar ile Son Tanısı KİMS/KFKOT Olan Çocukların Karşılaştırılması

4.5.1. Demografik Veriler

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF ($n=13$) tanısı alan çocukların demografik verilerinin son tanısı KİMS/KFKOT ($n=72$) olan çocuklar ile karşılaştırılması Tablo 51’de verildi. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre anne-baba arası akrabalık ve kardeşte KF varlığı istatistiksel olarak daha fazla görüldü ($p<0,05$).

Tablo 51. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların demografik verilerinin karşılaştırılması

	Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların son tanısı		p
	KİMS/KFKOT (n=72)	KF (n=13)	
Cinsiyet [n (%)]			
Kız	46 (63,9)	8 (61,5)	0,871
Erkek	26 (36,1)	5 (38,5)	
Başvuru yaşı (gün) [ortanca (min-maks)]	25 (15-1620)	32 (16-330)	0,253
Doğum öyküsü [n (%)]			
Preterm	7 (9,7)	1 (7,7)	0,818
Term	65 (90,3)	12 (92,3)	
Anne-baba akrabalığı [n(%)]	17 (23,6)	8 (61,5)	0,006
Kardeşte KF varlığı [n (%)]	2 (2,8)	2 (15,4)	0,048
Ölen kardeş öyküsü [n (%)]	1 (1,4)	1 (7,7)	0,284

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.5.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF (n=13) tanısı alan çocukların klinik belirti ve bulgularının son tanısı KİMS/KFKOT (n=72) olan çocuklar ile karşılaştırılması Tablo 52’de verildi. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre psödo-Bartter sendrom öyküsü ve tekrarlayan ASYE öyküsü istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p<0,05$).

Tablo 52. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların klinik belirti ve bulgularının karşılaştırılması

	Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların son tanısı		p
	KİMS/KFKOT (n=72)	KF (n=13)	
	[n (%)]		
Psödo-Bartter öyküsü	4(5,6)	8 (61,5)	0,001
Tekrarlayan ASYE öyküsü	3 (4,5)	4 (30,8)	0,002

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.5.3. Başvuruda IRT Değerleri

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF (n=13) tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT (n=72) olan çocukların başvurudaki IRT değerleri Tablo 53'te karşılaştırıldı. İzlemde KF tanısı alanlarda son tanısı KİMS/KFKOT olanlara göre ilk başvuru IRT değeri daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 53. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların IRT değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların son tanısı		p
	KİMS/KFKOT(n=72)	KF (n=13)	
	[ortanca (min-maks)]		
İlk IRT değeri (µg/L)	104,6 (90-195)	123 (90-231)	0,038
İkinci IRT değeri (µg/L)	81,3 (70-162,4)	90 (71-266)	0,089

IRT: İmmünreaktif tripsinojen

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.5.4. Büyüme Parametreleri

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF (n=13) tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT (n=72) olan çocukların büyüme parametreleri Tablo 54'te karşılaştırıldı. İzlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların büyüme parametreleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 54. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların büyüme parametrelerinin karşılaştırılması

	Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların son tanısı		p
	KİMS/KFKOT (n=72)	KF (n=13)	
	[ortanca (min-maks)]		
Vücut ağırlığı z-skoru	-0,10 (-3,4 – 1,9)	0,10 (-3,1-1,4)	0,729
Boy z-skoru	0,19 (-3,4 – 2,1)	0,36 (-1,6-1,6)	0,707
VKİ z-skoru	-0,24 (-2,6 – 1,7)	0,37 (-1,0-1,2)	0,203
Kilo alımı (gr/gün)	25 (0-90)	17 (0-49)	0,166

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

VKİ: Vücut kitle indeksi

4.5.5. Başvuruda Laboratuvar Bulguları

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF (n=13) tanısı alan çocukların başvurudaki laboratuvar bulgularının son tanısı KİMS/KFKOT (n=72) olan çocuklar ile karşılaştırılması Tablo 55'de verildi. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre hemoglobin, pH ve HCO_3^- değeri anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$). İzlemde KF gelişen çocuklarda Cl^- değeri son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara

göre anlamlı düşük görüldü ($p<0,05$). Pankreatik elastaz düzeyi son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 19'unda (%26,3) bakılmıştı, bir (%5,3) çocukta düşük görüldü. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların hiçbirinde klinik olarak pankreatik yetmezlik görülmedi. İzlemde KF tanısı alan çocukların 5'inde (%38,4) pankreatik elastaz tayini bakılmıştı, bir (%7,6) çocukta düşük görüldü, aynı çocuk klinik olarak pankreatik yetmezlik tanısı aldı.

Tablo 55. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların son tanısı		p
	KİMS/KFKOT (n=72)	KF (n=13)	
	[ortanca (min-maks)]		
Hemoglobin(gr/dL)	12,7 (8,3-18,0)	11,1 (9,0-13,9)	0,020
Mutlak nötrofil sayısı (/uL)	2450 (319-8640)	2530 (1070-5630)	0,603
Mutlak lenfosit sayısı (/uL)	5800 (2700-10900)	6035 (3600-10100)	0,550
NLR	0,4 (0,1-1,4)	0,5 (0,2-1,1)	0,608
Trombosit hacmi (fL)	10,2 (5,8-13,0)	9,8 (7,7-11,8)	0,583
pH	7,40 (7,30-7,66)	7,45 (7,34-7,52)	0,002
HCO3 ⁻ (mmol/L)	23,0 (13,8-34,4)	28,5 (15,4-34,3)	0,014
Sodyum (mmol/L)	137 (133-144)	137 (126-141)	0,783
Potasyum(mmol/L)	5 (3,3-6,0)	4,4 (3,8-5,9)	0,027
Klor (mmol/L)	104 (80-109)	101 (78-107)	0,004
Albumin (gr/dL)	3,9 (3,1-5,1)	3,9 (3,3-4,7)	0,902
Pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/mL	1 (5,3)	1 (7,6)	-
Pankreatik yetmezlik [n (%)]	-	1 (7,6)	-

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

NLR: Nötrofil lenfosit oranı

4.5.6. Ter testi

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF (n=13) tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT (n=72) olan çocukların ter testi sonuçları Tablo 56’da karşılaştırıldı. Son tanısı KF (n=13) olanlarda KİMS/KFKOT (n=72) olanlara göre ilk ve ikinci ter testi sonuçları daha yüksekti ($p<0,05$).

Tablo 56. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olan ve izlemde KF tanısı alan çocuklar ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ter testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların son tanısı		p
	KİMS/KFKOT(n=72)	KF (n=13)	
	[ortanca (min-maks)]		
İlk ter testi (mmol/L)	35 (30-58,2)	43 (30-59,8)	0,034
İkinci ter testi (mmol/L)	32,5 (30-50,4)	36,8 (20-59,4)	0,038

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

4.5.7. Hastane Başvurusu ve Yatışı

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF (n=13) tanısı alan çocukların hastane başvuru sayısı [ortanca 20 (9-30)] ve hastane yatış sayısı [ortanca 1 (0-8)], son tanısı KİMS/KFKOT (n=72) olan çocukların hastane başvuru sayısından [ortanca 6 (1-28)] ve hastane yatış sayısından [ortanca 0 (0-3)] fazla saptandı (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$)

4.6. Başlangışta KİMS/KFKOT Olup İzlemdede KF Tanısı Alan Çocuklarda Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemdede KF tanısı alan çocukların erken tanısı için risk faktörleri belirlendi. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemdede KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar karşılaştırıldığında anne-baba arası akrabalık öyküsü, kardeşte KF öyküsü, psödo-Bartter sendrom öyküsüve tekrarlayan ASYE öyküsü KF gelişimi açısından anlamlı bulundu ($p<0,05$). Başvuru IRT yüksekliği ile birinci ve ikinci ter testinin yüksekliği KF gelişimi açısından anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0,02$, $p=0,006$). Gaytada yağ pozitifliği KF gelişimi açısından anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Laboratuvar bulgularından NLR yüksekliği, Na^+ ve albümin düşüklüğünün KF gelişiminde anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Cl^- düşüklüğü ve HCO_3^- yüksekliği izlemdede KF gelişiminde anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,006$). Hastane başvuru ve yatış sayısının fazla olması izlemdede KF gelişiminde anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$).

Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemdede KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 57’de verildi.

Tablo 57. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Son tanısı KİMS/KFKOT olan (n=72)	Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan (n=13)	OR ^a	CI 95% ^b	<i>p</i>
Anne-baba akrabalığı [n (%)]	17 (23,6)	8 (61,5)	5,2	1,49-17,93	0,016
Kardeşte KF varlığı [n (%)]	2 (2,8)	2 (15,4)	6,4	0,81-49,95	0,048
Psödo-Bartter öyküsü [n (%)]	4 (5,6)	8 (61,5)	27,2	6,04-122,52	0,001
Gaytada yağ pozitifliği [n (%)]	23 (31,9)	9 (69,2)	0,3	0,09-1,20	0,093
Tekrarlayan ASYE [n (%)]	3 (4,2)	4 (30,8)	9,5	1,81-49,44	0,008
Günlük kilo alımı (gr/gün) [ortanca (min-maks)]	25 (0-90)	17 (0-49)	0,97	0,93-1,01	0,228
NLR [ortanca (min-maks)]	0,39 (0,1-1,4)	0,48 (0,2-1,1)	1,41	0,15-12,74	0,757
IRT (µg/L) [ortanca (min-maks)]	104,5 (90-195)	123 (90-231)	1,02	1,00-1,04	0,02
Ter testi (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	35 (30-58,2)	43 (30-59,8)	1,09	1,02-1,17	0,006
HCO ₃ ⁻ (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	23 (13,8-34,4)	28,5 (15,4-34,3)	1,25	1,06-1,48	0,006
Sodyum (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	137 (133-144)	137 (126-141)	0,89	0,71-1,12	0,355
Klor (mmol/L) [ortanca (min-maks)]	104 (80-109)	101 (78-107)	0,84	0,75-0,95	0,007
Albumin (gr/dl) [ortanca (min-maks)]	3,9 (3,1-5,1)	3,9 (3,3-4,7)	1,14	0,25-5,20	0,857

^a OR: Odds Ratio

^b CI: Confidence Interval

ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

Hb: Hemoglobin

HCO₃⁻: Bikarbonat

IRT: immünreaktif tripsinojen

KF: Kistik fibrozis

KİMS/KFKOT: Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/Kistik fibrozis kesin olmayan tanı

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

4.7. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KFİB Tanısı Alan Çocuklar

Başlangıçta KİMS/KFKOT olan 94 çocuktan ikisi (%2,1) izlemde KFİB tanısı aldı. Çocuklardan biri kız (%50), biri (%50) erkekti. Çocuklardan birinde (%50) başvuru yaşı 113 gün iken diğerinde (%50) 37 gün idi. Birinde (%50) preterm, birinde (%50) term doğum öyküsü mevcuttu. Çocukların ikisinin de anne-baba arasında akrabalık öyküsü, kardeş KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü yoktu.

İlk başvuru IRT değerleri sırasıyla; 91 µg/L ve 79 µg/L idi. İkinci IRT değerleri sırasıyla; 104 µg/L ve 93 µg/L idi.

Klinik belirti ve bulgulardan mekonyum ileusu, tekrarlayan ASYE, nazal polip, pankreatit, DİOS öyküsü ve taş bebek yüz görünümü çocukların ikisinde de görülmedi. Psödo-Bartter sendrom öyküsü çocukların birinde (%50) mevcuttu.

İlk başvuru ter testi sonuçları çocukların ikisinde (%100) de ara değer görüldü, ikinci ter testi birinde (%50) ara değer, birinde (%50) negatif görüldü.

Pankreatik elastaz düzeyi iki çocukta da bakılmıştı. Bir (%50) çocukta pankreatik yetmezlik saptandı.

Genetik analiz sonucu birinde (%50) tek allelde D110H (hastalığa neden olan varyant), diğerinde (%50) L568F (sınıflandırılmayan varyant) saptandı.

Solunum yolu kültürü iki çocukta da bakılmıştı, çocukların ikisinde de bakteri üremesi saptanmadı.

Hastane başvuru sayısı birinde 21, diğesinde 18 iken, çocukların ikisinin de hastane yatışı olmadı.

4.8. Başlangıçta KİMS/KFKOT Olup İzlemde KF Taşıyıcılığı Tanısı Alan Çocuklar

Başlangıçta KİMS/KFKOT olan 94 çocuktan yedisi (%7,4) izlemde KF taşıyıcılığı tanısı aldı. Çocukların beşi (%71,5) kız, ikisi (%28,5) erkekti. Ortanca başvuru yaşı 23 (16-35) gün idi. 5'inde (%71,5) term, 2'sinde (%28,5) preterm doğum öyküsü mevcuttu. Çocukların birinde (%14,2) anne-baba arasında akrabalık öyküsü mevcuttu. Hiçbir çocukta kardeşle KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü yoktu.

İlk IRT ortanca değeri 98,6 (90-170) µg/L, ikinci IRT ortanca değeri 79,5 (72,6-164,6) µg/L idi.

Klinik belirti ve bulgulardan mekonyum ileusu, psödo-Bartter sendrom öyküsü, tekrarlayan ASYE, nazal polip, pankreatit, DİOS öyküsü ve taş bebek yüz görünümü çocukların hiçbirinde görülmedi.

İlk başvuru ter testi ortanca değeri 41,9 (30-47,8) mmol/L, ikinci ter testi ortanca değeri 45,2 (20,3-50,9) mmol/L olarak saptandı.

Pankreatik yetmezlik ve solunum yolu kültüründe üreme hiçbir çocukta görülmedi.

Genetik analiz sonucunda bir çocukta D110H (%14,2), iki çocukta F1052V (%28,4), bir çocukta (%14,2) E831X, bir çocukta (%14,2) G1069R, bir çocukta

(%14,2) 2183AA->G, bir çocukta (%14,2) D1312G varyantı saptandı. Yedi allelden beşinde (%71,4) KF'ye neden olan varyant, ikisinde (%28,4) sınıflandırılmayan varyant saptandı.

Hastaneye ortanca başvuru sayısı 10 (4-14) idi. Çocukların birinin (%14,3) hastane yatış öyküsü vardı.



5. TARTIŞMA

Kistik fibrozis, insan hayatını kısaltan, otozomal resesif geçişli, kronik, progresif, multisistemik bir hastalıktır [1]. 1973 yılında Gürson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ülkemizdeki sıklığı 1/3000 olarak bildirilmiştir [26].

Kistik fibroziste klinik belirtiler ortaya çıkmadan tanı koyulması, tedavinin erken başlanması, komplikasyonların azalması ve beklenen yaşam süresinin artırılması için YDT programları başlatılmıştır [4]. Dünya’da her ülke IRT, PAP, DNA analizlerini içeren kendi YDT programını ve kendi kestirim değerlerini kullanmaktadır. YDT protokolleri her popülasyonun sağlık hizmeti alt yapısı, genetik çeşitliliği ve maliyet etkinliğine göre belirlenmektedir [7]. YDT programlarının yaygınlaşması ile klinik belirti ve bulgu olmadan tanı alan hasta sayısı giderek artmaktadır [5].

Yenidoğan tarama pozitif olup KF tanı kriterlerini sağlayamayan hastalar için 2015 yılında *Cystic Fibrosis Foundation Diagnosis Consensus* konferansında KİMS/KFKOT tanımlamaları yapılmıştır. Dünya genelinde 1-3 yıl takip edilen hastaların kısa vadeli sonuçlarının bildirildiği birkaç adet çalışma incelenmiştir. Çalışmalarda her 3-5 KF hastasına karşılık bir KİMS/KFKOT tanısının kaydedildiği bildirilmiştir [11].

Literatürde KİMS/KFKOT tanısı olan çocukların zamanla KF tanısı alabileceği belirtilmektedir. Bu çocukların izlemi ile erken tanı sağlanabildiği bilinmektedir. Bu nedenle yakın takip ve ter testi tekrarı önerilmektedir [11,12].

Ülkemizde 2015 yılından itibaren IRT/IRT protokollü YDT programı başlatılmıştır [5]. YDT programı ile KİMS/KFKOT tanısı alan hasta sayısı giderek artmakta olup sıklığı henüz bilinmemektedir.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk göğüs hastalıkları kliniklerine YDT pozitifliği ile başvurup KİMS/KFKOT ve KF tanısı alan çocuklar ile izlemde KF tanısı alan çocukların klinik özellikleri sunulmaktadır.

Barben ve arkadaşlarının [9] farklı YDT programları kullanan ülkelerde yapılan retrospektif ve prospektif çalışmaların özetini sunduğu bir makalede KF:[KİMS/KFKOT] oranının 0,64:1 ile 7,8:1 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alanların oranının %6-48 arasında değiştiği görülmüştür. KF:[KİMS/KFKOT] oranı ve izlemde KF tanısına dönüşümdeki farklılıklar genetik çeşitlilik, farklı YDT programı kullanımı, KFTR mutasyonlarının yeniden sınıflanması ve farklı takip süresine bağlanabilir. Avrupa ülkelerinde kullanılan yaygın YDT protokolü IRT/DNA protokolü olup KİMS/KFKOT yakalama oranı IRT/IRT protokolüne göre daha yüksektir. Bu nedenle KF:[KİMS/KFKOT] oranı IRT/DNA protokollü çalışmalarda daha düşük saptanmaktadır. IRT/DNA protokolü ile yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında farklı sayıda varyant analizi yapan DNA panelleri kullanılmasının da KF:[KİMS/KFKOT] oranında değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. IRT/IRT protokolü genetik çeşitliliğin fazla olduğu ülkelerde düşük maliyet ile tarama sağlamaktadır. IRT/IRT protokolünde düşük duyarlılık ve yüksek yanlış pozitiflik

nedeniyle KF merkezine konsültasyon gereksinimi artar, bu durum ebeveynlerin stresini arttıran bir faktördür.

Çalışmamızda IRT/IRT protokollü YDT pozitifliği ile ilk başvuruda KF:[KİMS/KFKOT] oranı 0,87:1 saptandı. Çalışmamızda KF:[KİMS/KFKOT] oranı literatürdeki DNA protokollü YDT sonuçlarına benzer bulundu. Ülkemizde IRT/IRT protokolünde KF:[KİMS/KFKOT] oranını belirlemek amacıyla daha geniş bir çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda başlangıçta 94 (%53,4) çocuk KİMS/KFKOT ve 82 (%46,6) çocuk KF tanısı aldı. Başlangıçta KİMS/KFKOT olan çocuklardan 22'sinin izlemde tanısı değişti. İzlemde KF tanısı alan 13 (%7,3) çocuk bulundu. Literatürde farklı çalışmalarda geniş bir aralıkta olmakla birlikte çalışmamızda KF'ye dönüşüm IRT/DNA protokollü çalışmalara benzer bulundu. IRT/DNA protokollü çalışmalara benzer sonuç elde etmemiz tanının genetik analiz ile konulması nedeniyle olabilir. Çalışmamızda ilk başvuruda KİMS/KFKOT tanısı alan çocuklardan takibi kaybedenlerin olması nedeniyle KF'ye dönüşüm daha düşük oranda saptanmış olabilir.

Terlizzi ve arkadaşlarının [122] İtalya'da farklı YDT protokollerinin uygulandığı beş bölgeden altı merkezli yaptığı bir çalışmada KF'li çocuklarda erkek/kız oranı 1,08 iken, KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda erkek/kız oranı 0,72 görülmüştür. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2021 raporuna [33] göre Türkiye'de veri tabanına kaydedilen KF'li çocuklarda erkek/kız oranı 1,14 olarak görülmüştür. Ülkemizde KİMS/KFKOT tanılı çocuklar için veri tabanı bulunmadığından bu çocukların demografik verileri bilinmemektedir. Çalışmamıza

dahil edilen tüm çocuklarda erkek/kız oranı 0,79 idi. Son tanısı KF olan çocuklarda erkek/kız oranı 1,06 iken son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda erkek/kız oranı 0,56 görüldü. Literatüre benzer şekilde son tanısı KF olan çocuklarda erkek cinsiyet, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda kız cinsiyet daha fazla görüldü.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 [123] verilerine göre; akraba evliliği sıklığı %24 olarak bildirilmiştir. Akraba evliliği KF gibi otozomal resesif kalıtılan hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Çalışmamızda tüm çocuklarda anne-baba arasında akrabalık öyküsü %30,7 olarak normal popülasyondan fazla idi. Son tanısı KF olan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar arasında anne-baba arasında akrabalık öyküsü açısından fark bulunmadı ($p>0,05$). Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre anne-baba arasında akrabalık öyküsü daha fazla idi ($p<0,05$). Bu nedenle KİMS/KFKOT tanılı çocuklardan anne-baba arasında akrabalık öyküsü olanlar, izlemde KF gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

Chee Y. Ooi ve arkadaşlarının [124] bir çalışmasında son tanısı KF olan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre kardeşte KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü fazla saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda son tanısı KF olan çocukların 12'sinde (%12,6), son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların ikisinde (%2,8) kardeşte KF öyküsü mevcuttu. Son tanısı KF olan çocukların 10'unda (%10,5), son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların birinde (%1,4) ölen kardeş öyküsü mevcuttu. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklardan ikisinde (%15,4) kardeşte KF öyküsü, birinde (%7,7) ölen kardeş

öyküsü mevcuttu. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT olan çocuklara göre kardeşte KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü anlamlı fazla bulundu ($p<0,05$). Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre kardeşte KF varlığı daha fazla bulundu ($p<0,05$). Bu nedenle KİMS/KFKOT tanılı çocuklardan kardeşte KF olanlar izlemde KF gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

Avrupa Kistik Fibrozis Derneği Standartları 2018 [European Cystic Fibrosis Association Standarts (ECFS)] [7] rehberine göre YDT pozitif olan çocukların 35.-58. günler arasında KF merkezine başvurmuş ve ileri değerlendirme yapılmış olması gerekmektedir. Çalışmamızda başvuru yaşında büyük bir farklılık mevcut olup ortalanca başvuru yaşı 29,5 (5-1620) gündü. Çalışmamızda ortalanca başvuru yaşı ECFS önerilerine paralel olsa da geç başvurusu olan çocukların nedenleri sorgulanmamıştır. Çalışmamız üç ilde (Ankara, Konya, Kayseri) yapılmış olup birçok farklı şehirden YDT pozitifliği ile yönlendirilen çocuklar merkezlerimize başvurmuştur. Ebeveynlerin farklı sosyokültürel düzeyde olmasının ve tarama programı hakkında yeterince bilgi sahibi olmamalarının geç hastane başvurusunda etken olabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak verilerin toplandığı 24 aylık takip süresinin COVID-19 pandemi sürecine dahil olması nedeniyle YDT’lerde gecikme veya pandemi nedeni ebeveynlerin geç hastane başvurusu bu duruma katkıda bulunmuş olabilir.

Terlizzi ve arkadaşlarının [122] çalışmasında son tanısı KF olan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre klinik belirti ve bulgulardan psödo-Bartter sendromu öyküsü, tekrarlayan ASYE öyküsü, nazal polip varlığı fazla

bulunmuştur ($p<0.001$). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde son tanısı KF olan çocuklarda ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre klinik belirti ve bulgulardan psödo-Bartter sendromu öyküsü, tekrarlayan ASYE öyküsü fazla bulundu ($p<0,05$). Mekonyum ileusu, pankreatit, DİOS öyküsü ve taş bebek yüz görünümü KİMS/KFKOT hastalarında saptanmadı.

Chee Y. Ooi ve arkadaşlarının [125] Kanada ve İtalya'da IRT/DNA protokollü YDT pozitifliği ile dokuz farklı KF merkezine başvuran çocukları değerlendirdiği çalışmasında KF ve KİMS/KFKOT tanılı çocuklar izlenmiş, başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF gelişen %14,3 çocuk kaydedilmiştir. İlk başvuruda KF tanısı alanların ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alanların, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre başvuru IRT değerleri yüksek saptanmıştır ($p<0.001$). Çalışmada KİMS/KFKOT tanılı çocukların KF tanısına dönüşme veya KİMS/KFKOT tanılı kalma olasılığını tahmin etmede IRT'nin belirleyici olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda son tanısı KF olan çocukların IRT-1 ortalama değeri 207,1 (90-508) $\mu\text{g/L}$, IRT-2 ortalama değeri 163,0 (71-479) $\mu\text{g/L}$ saptandı. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların IRT-1 ortalama değeri 123 (90-231) $\mu\text{g/L}$, IRT-2 ortalama değeri 90 (71-266) $\mu\text{g/L}$ saptandı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların IRT-1 ortalama değeri 104,6 (90-195) $\mu\text{g/L}$, IRT-2 ortalama değeri 81,3 (70-162,4) $\mu\text{g/L}$ saptandı. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre başvuru IRT değerleri anlamlı yüksek görüldü ($p=0.001$). Daha

yüksek IRT değerleri saptanan KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda KF gelişim riski daha yüksektir. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda başvuru IRT değerlerinin yüksek olması pankreatik inflamasyon veya pankreatik yetmezlik nedeniyle olabilir.

Chee Y. Ooi ve arkadaşlarının [124] çalışmasında KF'li çocukların KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre daha düşük vücut ağırlığı ve boy z-skorlarına sahip olduğu belirtilmiştir ($p<0,001$). Çalışmamızda büyüme parametrelerinden vücut ağırlığı z-skoru, boy z-skoru, VKİ ve günlük kilo alımı kaydedildi. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre vücut ağırlığı z-skoru, boy z-skoru ve günlük kilo alımı daha düşük saptandı ($p<0,05$). VKİ-z skorları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). VKİ z-skorları arasında anlamlı fark saptanmaması çalışma popülasyonumuzda VKİ'nin kaydedildiği iki yaş üzeri çocuk sayısının az olması ile açıklanabilir. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar arasında büyüme parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Büyüme parametrelerinde fark saptanmaması başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda KFTR'de daha hafif fonksiyonel bozukluk olması, daha hafif fenotip hastalık olması ve yakın klinik takip yapılması ile açıklanabilir.

Ren ve arkadaşlarının [126] çalışmasında KF ve KİMS/KFKOT tanılı çocukların laboratuvar bulguları karşılaştırılmış olup pankreatik elastaz ortanca değeri KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Pankreatik yetmezlik KİMS/KFKOT hastalarının hiçbirinde kaydedilmemiştir. KF'li

çocukların %92'sinde pankreatik yetmezlik saptanmıştır. Çalışmamızda pankreatik yetmezlik açısından pankreatik elastaz düzeyi ve gaytada yağ miktarı tayini çalışıldı. Son tanısı KF olan çocuklarda pankreatik elastaz ortalama değeri 66 (2-686) µg/ml, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda pankreatik elastaz ortalama değeri 500 (184-720) µg/ml kaydedildi. Son tanısı KF olan 95 çocuktan 35'inde (%36,8) pankreatik elastaz düzeyi bakıldı, 27'sinde (%77,1) pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/ml görüldü. Son tanısı KF olan çocuklarda gaytada yağ miktarı +1 pozitif olan 35 (%38), +2 pozitif olan 42 (%45,7), +3 pozitif olan 2 (%2,2) +4 pozitif olan bir (%1,1) ve nadir yağ damlacıkları olan bir (%1,1) çocuk vardı. Son tanısı KF olan çocukların 77'sinde (%81) klinik olarak pankreatik yetmezlik saptandı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan 72 çocuktan 19'unda (%26,3) pankreatik elastaz düzeyi bakıldı, yalnızca birinde (%5,3) pankreatik elastaz düzeyi <200 µg/ml görüldü. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda gaytada yağ miktarı +1 pozitif olan 19 (%35,2), +2 pozitif olan iki (%3,7), +3 pozitif olan bir (%1,9) ve nadir yağ damlacıkları olan bir (%1,9) çocuk vardı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların hiçbirinde klinik olarak pankreatik yetmezlik saptanmadı. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde pankreatik elastaz ortalama değeri KF'li çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre anlamlı düşük saptandı (p=0,001). Çalışmamızda son tanısı KF olan çocuklarda pankreatik yetmezliğin literatüre göre daha az görülmesinde genetik çeşitliliğimizin farklı olması etkili olabilir. Literatürde KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda pankreatik yetmezlik beklenmemektedir. Çalışmamızda pankreatik elastaz değeri düşük saptanan KİMS/KFKOT tanılı çocuk, hastalığın klinik belirti ve bulgularının takibi, ter testi ve pankreatik elastaz düzeyi tekrarı açısından yakın izleme çağrıldı.

Çalışmamıza YDT programımızda DNA analizi yapılmadığından ter testi ara değer veya pozitif olan hastalar dahil edildi. YDT pozitifliği ile başvurup ter testi negatif sonuçlanan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. İlk başvuruda 176 çocuktan 98'inde (%55,7) ter testi ara değerdı ve 78'inde (%44,3) ter testi pozitifı. Son tanısı KF olan 95 (%54) çocuktan 17'sinde (%17,9) ilk başvuruda ter testi ara değeri iken, 78'inde (%82,1) ter testi pozitif görüldü. Son tanısı KİMS/KFKOT olan 72 (%40,9) çocuğun tamamında ilk başvuruda ter testi ara değerdı. Son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre ter testi değerleri anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 (%7,3) çocuktan birisi (%7,7) ilk ter testi ve ikinci ter testi ara değeri iken, izlemde tekrarlanan ter testi ile KF tanısı aldı. Edmondson ve arkadaşlarının [127] yaptığı bir çalışmada YDT pozitif ancak ter testi normal olan 95 çocuktan beşinin (%5,2) genetik analiz ile KF tanısı aldığı bildirilmiştir. Ter testinin negatif olması KFTR fonksiyonunun normal olabileceğini gösterse de ter testi negatif olup KF ve KİMS/KFKOT tanısı alabilen çocuklar mevcuttur. Ülkemizdeki genetik çeşitlilik ve yüksek maliyet yükü nedeniyle KFTR gen analizi YDT pozitifliği ile başvuran her çocukta rutin uygulanmamaktadır. Bu durumun çalışmamızın bir kısıtlılığı olduğunu düşünmekteyiz.

Massie ve arkadaşlarının [128] YDT pozitifliği ile başvuran KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda yönetim, tedavi ve belirsiz tanıya yönelik etik yaklaşımı özetlediği

makalesinde ter testi negatif her çocuğa KFTR gen analizi yapılmasının gereksiz tıbbi tedavi ve ebeveyn endişesi gibi erken tanının dezavantajlarına yol açabileceği belirtilmiştir. Bu raporda etik yaklaşım açısından belirsiz tanılı çocukların ebeveynlerine rutin takibin devam etmesi konusunda ısrarcı olunmaması önerilmiştir. Ancak biz çalışmamızda KİMS/KFKOT tanılı çocukların takibi ile erken KF tanısının koyulabileceğini belirlediğimiz için ebeveynleri takibe devam etmesi konusunda ikna etmemizin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Terlizzi ve arkadaşlarının [122] yaptığı bir çalışmada başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan tüm çocuklara MLPA dahil gen analizi uygulandığı halde, başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 18 (%5,3) çocuktan 16'sının (%88,9) ter testi tekrarı ile tanı aldığı bildirilmiştir. Ortanca tanı yaşı 40 (4,2-96,2) ay olarak görülmüştür. Çalışmamızda ise başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 (%7,3) çocuktan 12'si (%92,3) KFTR gen analizi sonucu ile tanı aldı. Literatürde özellikle DNA protokollü YDT sonuçlarının verildiği çalışmalarda, KF tanısının genetik analizden çok klinik bulgular ve ter testi tekrarı ile kesinleştiği görülmektedir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak KF tanısı genetik analiz ile kesinleşti. Ortanca tanı yaşı 118 gündü. Çocuklardan ikisi (%15,3) ilk ter testi ara değer, ikinci ter testi negatif iken genetik analiz sonucu ile KF tanısı aldı. Bu sonuç, çocuklarda genetik analiz çalışılmaması durumunda klinik belirti ve bulgular ortaya çıkana kadar tanı alamayacaklarına dair bir kanıttı. Genetik analiz çalışılmamasının tanıda gecikmeye yol açabileceği düşünülecek olursa, ülkemizde DNA analizi içeren bir YDT protokolünün erken tanı için faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tüm çocukların 144'ünde (%81,8) genetik analiz çalışıldı. Anormal varyant saptanan 135 (%93,7) çocukta 223 alelde varyant saptandı. Çocukların 53'ünde (%39,2) tek alelde patojen varyant, 42'sinde (%31,1) iki alelde patojen varyant, 20'sinde (%14,8) tek alelde klinik önemi belirsiz varyant, ikisinde (%1,4) iki alelde klinik önemi belirsiz varyant, altısında (%4,4) tek alelde KF'ye neden olmayan varyant, birinde (%0,7) iki alelde KF'ye neden olmayan varyant, 13'ünde (%9,6) tek alelde farklı mutasyonla değişken varyant, beşinde (%3,7) iki alelde farklı mutasyonla değişken klinik önemi olan varyant ve 24'ünde (%17,7) sınıflandırılmayan varyant saptandı. Çalışmamızda sınıflandırılmayan varyantların yüksek oranda olması genetik çeşitlilik ve akraba evliliği sıklığı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda son tanısı KF olan çocuklardan anormal varyant saptanan 84 (%88,4) çocukta 151 alelde varyant saptandı. Son tanısı KF olan çocukların 33'ünde (%39,2) tek alelde, 42'sinde (%50) iki alelde patojen varyant saptandı. Son tanısı KF olan çocuklarda en sık görülen varyantlar; 40 (%26,4) alelde F508del, 12 (%7,9) alelde N1303K, dokuz (%5,9) alelde 1677delTA, yedi (%4,6) alelde 2183AA->G, altı (%3,9) alelde G542X, altı (%3,9) alelde G85E, altı (%3,9) alelde 2789+5G>A varyantları saptandı. Son tanısı KF olan çocukların 26'sında (%35,6) homozigot F508del, yedisinde (%9,7) heterozigot F508del varyantı mevcuttu. 56'sında (%88,9) ağır genotip, yedisinde (%11,1) hafif genotip saptandı. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 çocuktan hepsinde iki alelde mutasyon saptandı, 26 varyant mevcuttu. Çocukların yedisinde (%53,8) tek alelde, dördünde (%30,7) iki alelde patojen varyant saptandı. Başlangıçta KİMS/KFKOT olarak değerlendirilen izlemde KF tanısı alan çocuklarda altı (%23) alelde F508del, üç (%11,5) alelde

D1152H, iki (%7,6) alelde L997F ve iki (%7,6) alelde G85E varyantları saptandı. İzlemde KF tanısı alan çocukların dokuzunda (%69,2) ağır genotip, birinde (%7,6) hafif genotip saptandı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan anormal varyant saptanan 42 (%58,3) çocukta 61 alelde varyant saptandı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 15'inde (%35,7) tek alelde patojen varyant mevcuttu. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda yedi (%11,4) alelde L997F, dört (%6,5) alelde 5T;TG12, üç (%4,9) alelde F508del, üç (%4,9) alelde E217G, üç (%4,9) alelde 2752/15C>G, iki (%3,2) alelde I148T, iki (%3,2) alelde D1152H, iki (%3,2) alelde c.3718-2552A>G ve iki (%3,2) alelde P1013L varyantları saptandı.

Çalışmamızda son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olanlara göre patojen varyant oranı daha fazla bulundu.

Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi 2021 verilerine göre [33] KF'li hastalarda homozigot F508del %10 iken, en az bir alelde F508del varyantı olan %24,9'dur. En sık varyantlar sırasıyla F508del (%22), N1303K (%4,6) ve 1677delTA (%4,1) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda son tanısı KF olan çocuklarda en sık görülen varyantlar UKKS verileriyle benzer bulundu.

Terlizzi ve arkadaşlarının [122] çalışmasında son tanısı KF olan çocuklarda en sık F508del (%46,5), N1303K (%6,8), G542X (%4,3) varyantları saptanmıştır. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda ise en sık F508del (%20,5), 5T;TG12 (%13,5), D1152H (%7,4), L997F (%4,9) varyantları saptanmıştır. Ginsburg ve arkadaşlarının [129] çalışmasında başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı

alan çocuklarda F508del (%60), 5T;TG13 (%50), G542X (%20) varyantları saptanmıştır.

Çalışmamızda son tanısı KF olan çocuklarda UKKS 2021 verilerine göre F508del varyant oranı daha fazla görülürken, literatüre göre daha az görüldü. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda F508del oranı literatüre göre daha düşüktü. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda F508del varyant oranı literatüre göre daha düşük iken, L997F varyant oranı daha fazla idi. Son tanısı KİMS/KFKOT olan ve pankreatik yetmezlik görülen bir çocukta L997F varyantı saptandı.

Ren ve arkadaşlarının [130] KF ve KİMS/KFKOT tanılı çocukların klinik özelliklerini karşılaştırdığı bir çalışmada çocukların tümünde solunum yolu kültürleri değerlendirilmiş, KF tanılı çocukların %20,9'unda *P. aeruginosa*, %53,6'sında *S. aureus*, KİMS/KFKOT tanılı çocukların %10,7'sinde *P. aeruginosa*, %43'ünde *S. aureus* izole edilmiştir. KF ile solunum yolu kültüründe *P. aeruginosa* üremesinin güçlü ilişkisi olması nedeniyle KF'li çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre daha fazla *P. aeruginosa* izole edilmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda son tanısı KF olan 92 çocuğun tümünde solunum kültürü değerlendirildi, 26'sında (%28,3) *P. aeruginosa*, 17'sinde (%18,5) *S. aureus*, 31'inde (%33,7) diğer etkenler izole edildi. ECFS önerilerine göre KİMS/KFKOT tanılı çocukların izleminde rutin solunum yolu kültürü önerilmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda rutin solunum kültürü değerlendirilmedi. Son tanısı KİMS/KFKOT olan 72 çocuktan 30'unda (%41,6)

solunum yolu kültürü değerlendirildi, ikisinde (%6,7) *P. aeruginosa* izole edilirken, sekizinde (%26,7) diğer etkenler izole edildi, *S. aureus* izole hiçbirinde izole edilmedi. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde *P. aeruginosa* üremesi KF'li çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre anlamlı fazla bulundu ($p=0,015$). Literatürden farklı olarak çalışmamızda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda *S. aureus* izole edilmedi.

Terlizzi ve arkadaşlarının çalışmasında [122] KF tanılı çocukların %97,6'sında akciğer grafisi değerlendirilmiş, %20,8'inde infiltrasyon ve %10,8'inde atelektazi saptanmıştır. KİMS/KFKOT tanılı çocukların %52,3'ünde akciğer grafisi değerlendirilmiş, %8,8 infiltrasyon ve %0,6 atelektazi saptanmıştır. Bu çalışmada KF'li çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre akciğer grafisinde atelektazi ve infiltrasyon anlamlı fazla bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda son tanısı KF olan 95 çocuktan 90'ında (%94,7) akciğer grafisi değerlendirildi. %44,4 infiltrasyon, %21,1 atelektazi, %4 bronşektazi saptandı, %30,1'inde akciğer grafisinde patolojik bulgu görülmedi. Barben ve arkadaşlarının [9] yayınladığı KİMS/KFKOT tanılı çocukların yönetim ve izlem kılavuzuna göre artmış sekresyon, öksürük, solunum sıkıntısı gibi klinik gereklilik dışında altıncı yaşa kadar akciğer görüntüleme önerilmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara rutin akciğer grafisi bakılmadı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan 72 çocuktan 42'sinin (%58,3) akciğer grafisi değerlendirildi, bir (%2,4) çocukta infiltrasyon saptandı, atelektazi ve bronşektazi KİMS/KFKOT tanılı hiçbir çocukta saptanmadı.

Kistik fibrozisli çocuklarda altı yaştan sonra yıllık SFT önerilmektedir [100]. Aquino ve arkadaşlarının [131] çalışmasında KF'li çocuklarda rutin SFT yapılmasının pulmoner alevlenmelerde daha yüksek tanı ve tedavi oranlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. FEV₁'de %10'dan fazla düşüş olması pulmoner alevlenme ile ilişkili bulunmuş, SFT ile takibin uzun vadeli pulmoner fonksiyonda iyileşme sağlayacağı belirtilmiştir. Son tanısı KF olan 95 çocuktan 14'ünde (%14,7) SFT uygulandı. Son tanısı KF olan çocukların ortalama FEV₁ %98,1 (83-122), FVC %88,5 (78-113), FEV₁/FVC 106 (86-116) ve FEF₂₅₋₇₅ %109,5 (73-171) görüldü. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklardan birinde SFT değerlendirildi; FEV₁'i %100, FVC'si %91, FEV₁/FVC'si 113 ve FEF₂₅₋₇₅'i %103 olarak görüldü. KİMS/KFKOT tanılı çocuklarda ECFS önerilerine göre SFT altıncı yaş değerlendirmesinde önerilmektedir [9]. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan yalnızca birinde SFT değerlendirildi. FEV₁ %98, FVC %85, FEV₁/FVC 118 ve FEF₂₅₋₇₅ %152 görüldü. Çalışmamızda SFT sonuçlarında anlamlı bir patoloji görülmemesi merkezlerimizde çocukların yakın takibine, başvuru yaşının erken olmasına, SFT'nin alevlenme döneminde yapılmamış olmasına bağlanabilir.

Ren ve arkadaşlarının [130] çalışmasında ilk başvuruda KF olan ve izlemde KF tanısı gelişen çocukların hastane başvuru ve yatış sayısı KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre anlamlı yüksek görülmüştür ($p<0,05$). Çalışmamızda da benzer şekilde son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların hastane başvuru ve yatış sayısı KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre anlamlı yüksek görüldü ($p=0,001$, $p=0,001$). KİMS/KFKOT tanılı çocuklardan hastane başvuru ve yatışı fazla olanlar KF tanısı açısından yakın takip edilmelidir.

Çalışmamızda KİMS/KFKOT tanısı ile izlenmekte olan çocuklardan 34'ünün (%47,2) takibe devam etmediği görüldü. KİMS/KFKOT tanısıyla takipte olan çocukların klinik bulgularının olmaması, laboratuvar sonuçlarının iyi olması ve belirsiz tanının ebeveynler tarafından tam anlaşılmamış olması takibin kaybedilmesinde etkili olabilir.

Çalışmamızda son tanısı KF ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların klinik özellikleri literatür ile benzer bulundu. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalar DNA protokollü YDT programlarının sonuçlarını kullanmaktadır. IRT/IRT protokollü YDT programlarının sonuçları ile yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda IRT/IRT protokolü ile YDT pozitif çocukların tanı dağılımı, KF ve KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi, izlemde KF tanısı alan çocukları belirlemeyi ve bu çocuklarda erken tanı için olabilecek ipuçlarını değerlendirmeyi hedefledik.

Çalışmamızda anne-baba arası akrabalık öyküsü, kardeşte KF öyküsü, psödo-Bartter sendrom öyküsü, tekrarlayan ASYE öyküsü, yüksek başvuru IRT değerleri ve yüksek ter testi sonucunun KF gelişimi açısından risk faktörleri olduğu tespit edildi. Laboratuvar bulgularından Cl^- düşüklüğü ve HCO_3^- yüksekliği izlemde KF gelişimi açısından anlamlı bulundu. Bu özellikleri taşıyan çocuklar KF açısından yakın takip edilmelidir. Gaytada yağ pozitifliği izlemde KF gelişimi açısından anlamlı bir faktör olarak bulunmadı. Bu gaytada yağ tayininin çeşitli faktörlerden etkilenmesi ve pankreatik yetmezliği saptamada sensitivitesi düşük, yalancı pozitiflik oranı yüksek bir tetkik olmasına bağlanabilir.

Ülkemizde bu çocukların merkezlere göre dağılımı, demografik verileri, klinik belirti ve bulguları, genetik analiz sonuçlarının belirlenmesi ve ECFS standartlarına göre izlemi için veri tabanı oluşturulması; KİMS/KFKOT tanılı çocuklardan izlemde KF tanısı alabileceklerin belirlenmesine ve KF'nin erken tanısına fayda sağlayabilir.

Çalışmamız ile ülkemizde KİMS/KFKOT tanılı çocukların tanı ve yönetiminde kendi rehberimizin oluşturulmasına öncülük etmeyi temenni ediyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza YDT pozitifliği ile başvurup ter testi >30 mmol/L olan 176 çocuk dahil edildi.
2. Başlangıçta 94 (%53,4) çocuk KİMS/KFKOT ve 82 (%46,6) çocuk KF tanısı aldı.
3. Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı alan 22 çocuğun tanısı izlemde değişti. İki çocuk KFİB, yedi çocuk taşıyıcı tanısı aldı. 13 (%7,3) çocuk izlemde KF tanısı aldı. Son tanıda 95 (%54) çocuk KF, 72 (%40,9) çocuk KİMS/KFKOT tanısı aldı.
4. Çalışmamıza dahil edilen tüm çocuklarda erkek/kız oranı 0,79 idi. Son tanısı KF olan çocuklarda erkek/kız oranı 1,06 iken son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda erkek/kız oranı 0,56 idi.
5. Çalışma popülasyonumuzda akraba evliliği sıklığı %30,7 görüldü. İzlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre anne-baba arasında akrabalık öyküsü daha fazla bulundu ($p<0,05$).
6. Son tanısı KF olan çocuklarda kardeşte KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü daha fazla bulundu ($p<0,05$).
7. Son tanısı KF olan çocuklarda ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre psödo-Bartter sendromu öyküsü, tekrarlayan ASYE öyküsü anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

8. Son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre başvuru IRT değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($p=0.001$).
9. Son tanısı KF olan çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre vücut ağırlığı z-skoru, boy z-skoru ve günlük kilo alımı anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).
10. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklar arasında büyüme parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
11. Çalışmamızda pankreatik yetmezlik açısından pankreatik elastaz düzeyi ve gaytada yağ miktarı tayini çalışıldı. Son tanısı KF olan çocukların 27'sinde (%77,1) pankreatik yetmezlik saptandı. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan birinde (%5,3) pankreatik yetmezlik görüldü ($p<0,05$).
12. Son tanısı KF olan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre ter testi değerleri daha yüksekti ($p<0,05$). Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre ter testi değerleri anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$).
13. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 (%7,3) çocuktan 12'si (%92,3) KFTR gen analizi sonucu ile tanı aldı.
14. İzlemde KF tanısı alan çocuklardan ikisi (%15,3) ilk ter testi ara değer, ikinci ter testi negatif iken genetik analiz sonucu ile KF tanısı aldı. Bu sonuç, kesin tanıda genetik analiz sonucunun önemli olduğunu gösterdi.

- 15.** Çalışmamızda genetik analiz sonucu anormal varyant saptanan 135 (%93,7) çocukta 223 alelde varyant saptandı. Sınıflandırılmayan varyant taşıyan 24 (%17,7) çocuk vardı. Sınıflandırılmayan varyantlar anne-baba arasında akrabalık öyküsü ve genetik çeşitlilik ile açıklanabildi.
- 16.** Son tanısı KF olan çocuklardan anormal varyant saptanan 84 (%88,4) çocukta 151 alelde varyant saptandı. Çocukların 42'sinde (%50) iki alelde, 33'ünde (%39,2) tek alelde patojen varyant saptandı. Son tanısı KF olan çocuklardan 26'sında (%35,6) homozigot F508del mutasyonu saptandı. UKKS 2021 verilerine göre F508del mutasyon oranı daha fazla görülürken, literatüre göre daha düşük oranda görüldü.
- 17.** Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 çocuğun hepsinde iki alelde mutasyon saptandı, 26 varyant mevcuttu. Yedisinde (%53,8) tek alelde, dördünde (%30,7) iki alelde patojen varyant saptandı. 13 (%7,3) çocuktan altısında (%46,1) heterozigot F508del mutasyonu saptandı. Literatüre göre daha düşük oranda görüldü.
- 18.** Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan anormal varyant saptanan 42 (%58,3) çocukta 61 alelde varyant saptandı. Çocukların 15'inde (%35,7) tek alelde patojen varyant saptandı. Üçünde (%9,7) heterozigot F508del varyantı saptandı. Literatüre göre daha düşük oranda görüldü.
- 19.** Son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olanlara göre patojen varyant oranı her iki alel için de daha fazla bulundu.

20. Son tanısı KF olan çocukların 26'sında (%28,3) *P. aeruginosa*, 17'sinde (%18,5) *S. aureus*, 31'inde (%33,7) diğer etkenler izole edildi.
21. Son tanısı KİMS/KFKOT olan 72 çocuktan 30'unda (%41,6) solunum kültürü gönderildi, ikisinde (%6,7) *P. aeruginosa* izole edilirken, sekizinde (%26,7) diğer etkenler izole edildi.
22. *P. aeruginosa* üremesi KF'li çocuklarda KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre anlamlı fazla bulundu ($p=0,015$).
23. Son tanısı KF olan çocukların akciğer grafisinde %44,4 infiltrasyon, %21,1 atelektazi, %4 bronşektazi saptandı.
24. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 42'sinin (%58,3) akciğer grafisi değerlendirildi, bir (%2,4) çocukta infiltrasyon saptandı, atelektazi ve bronşektazi hiçbir çocukta saptanmadı.
25. Çalışmamızda SFT sonuçlarında anlamlı bir patoloji görülmedi.
26. Son tanısı KF olan ve başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocukların hastane başvuru ve yatış sayısı KİMS/KFKOT tanılı çocuklara göre anlamlı yüksek görüldü ($p=0,001$, $p=0,001$).
27. Çalışmamızda KF ve KİMS/KFKOT tanılı çocukların özellikleri karşılaştırıldığında literatüre benzer sonuçlar bulundu.
28. Başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.
29. İzlemde KF gelişiminde anne-baba arası akrabalık öyküsü, kardeşte KF öyküsü, psödo-Bartter sendrom öyküsü ve tekrarlayan ASYE öyküsü risk faktörleri olarak bulundu ($p<0,05$).

30. Yüksek IRT değerleri ve yüksek ter testi sonuçları KF gelişimi için anlamlı risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla; $p=0,02$, $p=0,006$).
31. Laboratuvar bulgularından NLR yüksekliği, Na^+ ve albümin düşüklüğünün KF gelişiminde risk faktörü olmadığı görüldü ($p>0,05$).
32. Klor düşüklüğü ve HCO_3^- yüksekliği izlemde KF gelişen çocuklarda risk faktörü olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,006$).
33. Gaytada yağ pozitifliği izlemde KF gelişimi açısından anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı ($p=0,093$). Bu gaytada yağ tayininin çeşitli faktörlerden etkilenmesi ve pankreatik yetmezliği saptamada sensitivitesi düşük, yalancı pozitiflik oranı yüksek bir tetkik olmasına bağlanabilir.
34. Hastane başvuru ve yatış sayısının fazla olması izlemde KF gelişiminde risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$).
35. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 34'ü (%47,2) takiplerine devam etmedi. Çocukların klinik belirti ve bulgularının hafif olması, laboratuvar sonuçlarının iyi olması ve belirsiz tanının ebeveynler tarafından anlaşılmasında güçlük takibin kaybedilmesinde etkili olabilir.
36. Dünya'da IRT/IRT protokollü YDT programı sonuçlarına ait az sayıda çalışma olması nedeniyle çalışmamız verilerinin literatüre katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.
37. Çalışmamız ölkemizde IRT/IRT protokollü YDT pozitifliği ile KF ve KİMS/KFKOT tanısı alan çocukların klinik özelliklerinin verildiği, çok merkezli ilk çalışmadır.

38. Çalışmamızda tarama sonrası tanı koyma basamaklarında kesin tanı büyük ölçüde KFTR gen analiz ile sağlandı. Bu nedenle YDT programımızda ülkemizin genetik çeşitliliğine uygun DNA analizi içeren bir protokolün uygulanmasının tanı için yarar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKÇA

1. Cantin A.M., Hartl D., Konstan M.W., Chmiel J.F. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J. Cyst. Fibros.* 2015;14:419–430.
2. Kerem B, Rommens J M, Buchanan J A, Markiewicz D, Cox T K, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. 1989;245: 1073–80.
3. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450-3.
4. Castaldo A, Cimbalo C, Castaldo RJ, D'Antonio M, Scorza M, Salvadori L, et al. Cystic Fibrosis-Screening Positive Inconclusive Diagnosis: Newborn Screening and Long-Term Follow-Up Permits to Early Identify Patients with CFTR-Related Disorders. 2020;10(8):570.
5. Ersu R, Çakır E. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2015:6. [Ulaşım tarihi: 22/01/2023, ulaşım adresi: https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2019/12/KF_yenidoğan_tarama_rehberi.pdf].
6. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017;46(6 Pt 2):e97-e108.
7. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-178.
8. Özçelik U, Karakoç F, Yüksel H, ve ark. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Yenidoğan Tarama programı KF Taraması Ter Testi Rehberi. 2015, Ankara. [Ulaşım tarihi: 22/01/2023, ulaşım adresi: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2019/12/Ter-testi-rehberi.pdf>].
9. Barben J, Castellani C, Munck A, Davies JC, de Winter-de Groot KM, Gartner S, et al. Updated guidance on the management of children with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID). *J Cyst Fibros.* 2021;20(5):810-819.

10. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015;14(6):706-13.
11. Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H, Massie J, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr*. 2017;181S:S45-S51.e1.
12. Terlizzi V, Claut L, Colombo C, Tosco A, Castaldo A, Fabrizzi B, et al. Outcomes of early repeat sweat testing in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome/CF screen-positive, inconclusive diagnosis. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3785-3791.
13. Cystic Fibrosis Foundation; Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, et al. Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S106-16.
14. Bierlaagh MC, Muilwijk D, Beekman JM, van der Ent CK. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2731-2739.
15. Yu E, Sharma S. Cystic Fibrosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Ulaşım tarihi: 22/01/2023, ulaşım adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>]
16. Busch R. The history of cystic fibrosis. *IACFA Newsletter*. 1995;40.
17. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):36-42.
18. Fanconi, G., Uehlinger, E, Knauer, C, Das coeliakie syndrom bei angeborener zystischer pancreasfibromatose und bronchiektasien. *Wien Med Wchnschr*, 1936. 86: p. 753-756.
19. Andersen, D., Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child*, 1938. 56: p. 344-9.
20. Lommatzsch ST, Aris R. Genetics of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):531-8.

21. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.* 1999;79(1 Suppl):S3-S22.
22. Farber S., Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome. *N Engl J Med,* 1943. 229:653-657.
23. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2007;6(1):57-65.
24. Paranjape SM, Mogayzel PJ Jr. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev.* 2014;35(5):194-205.
25. McBennett KA, Davis PB. Toward a Broader Understanding of Cystic Fibrosis Epidemiology and Its Impact on Clinical Manifestations. *Clin Chest Med.* 2022;43(4):579-590.
26. Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta.* 1973;28(2):165-74.
27. Kiliç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arikan Z, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet.* 2002;113(3):250-7
28. CİNEL G, et al. Kistik Fibrozis Sadece Çocukların Değil Erişkinlerin de Hastalığıdır. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung,* 2012, 13.1.
29. Doğru D, Çakır E, Eyüboğlu TŞ, Pekcan S, Özçelik U; board members and the working group of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey. Cystic fibrosis in Turkey. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e17.
30. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2018 yıllık raporu; [ulaşım tarihi:15/02/2023, ulaşım adresi: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/06/UKKS-2018-raporu-09-06-2020.pdf>]
31. Özseven B, Doğru Ersöz D. Dünyada ve ülkemizde kistik fibrozis hastalığı. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. *Kistik Fibrozis. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;* 2021. P.1-5
32. Asfuroglu P, Sismanlar Eyuboglu T, Aslan AT, Gursoy TR, Emiralioglu N, Yalcin E, et al. The success of the Cystic Fibrosis Registry of Turkey for improvement of patient care. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(5):1245-1252.

33. Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2021 yıllık raporu; [ulaşım tarihi: 15/02/2023, ulaşım adresi: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2022/11/UKKS-2021-raporu-2.pdf>]
34. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
35. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr*. 2002;140(2):156-64.
36. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575-606.
37. Sharma N, Evans TA, Pellicore MJ, Davis E, Aksit MA, McCague AF, et al. Capitalizing on the heterogeneous effects of CFTR nonsense and frameshift variants to inform therapeutic strategy for cystic fibrosis. *PLoS Genet*. 2018;14(11):e1007723.
38. Atag E, Bas Ikizoglu N, Ergenekon AP, Gokdemir Y, Eralp EE, Ata P, et al. Novel mutations and deletions in cystic fibrosis in tertiary cystic fibrosis center in Istanbul. *Pediatric pulmonology*. 2019;54(6):743-50.
39. Onay T, Topaloglu O, Zielenski J, Gokgoz N, Kayserili H, Camcioglu Y, et al. Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Hum Genet*. 1998;102(2):224-30.
40. Joynt AT, Cutting GR, Sharma N. Genetics of Cystic Fibrosis: Clinical Implications. *Clin Chest Med*. 2022;43(4):591-602.
41. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: Shedding Light on Precision Medicine for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2016;7:275.
42. Dabrowski M, Bukowy-Bieryllo Z, Zietkiewicz E. Advances in therapeutic use of a drug-stimulated translational readthrough of premature termination codons. *Mol Med*. 2018;24(1):25.
43. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, Houck SA, Cai Z, Peters KW, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27(3):424-33.

44. Turcios NL. Cystic fibrosis: an overview. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4):307-17.
45. Fedder J, Jørgensen MW, Engvad B. Prevalence of CBAVD in azoospermic men carrying pathogenic CFTR mutations-Evaluated in a cohort of 639 non-vasectomized azoospermic men. *Andrology*. 2021;9(2):588-598.
46. The CFTR mutations database [ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: http://www.umd.be/CFTR/W_CFTR/gene.html].
47. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16 Suppl 2:S70-S78.
48. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med*. 2016;4(8):e37-e38.
49. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519-2531.
50. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):715-726.
51. Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell*. 2003;115(7):837-50.
52. Koch C, Høiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341(8852):1065-9
53. Ersöz DD. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks dergisi*. 2011;12:1-140. [ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
54. Fanen P, Hasnain A. Cystic Fibrosis and CFTR gene. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/IntroItems/CistFibID30032ES.html>].
55. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
56. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem*. 2012;45(15):1132-44.

57. Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem.* 2008;77:701-26.
58. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1981;305(25):1489-95.
59. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891-904.
60. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature.* 1983;301(5899):421-2.
61. Brennan AL, Geddes DM. Cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15(2):175-82.
62. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Kistik Fibroziste Klinik Bulgular Türk Toraks Dergisi. 2011;12:8-12. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
63. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* 2020;8(1):65- 124.
64. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(1):129-140.
65. Caverly LJ, LiPuma JJ. Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(10):857-865.
66. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, Sinaasappel M; Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax.* 2006;61(7):627-35.
67. Registry CFFP. Annual Data Report to the Center Directors 2008. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: http://www.cysticfibrosisdata.org/_literature_40245/Cystic_Fibrosis_Foundation_Patient_Registry_Annual_Data_Report_2008].
68. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):110-2.

69. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut*. 2007;56(8):1153-63.
70. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-31.
71. Coderre L, Debieche L, Plourde J, Rabasa-Lhoret R, Lesage S. The Potential Causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol*. 2021;12:702823.
72. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:1179551419851770.
73. Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, Mailhot M, Tremblay F, Lavoie A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021;20 (5):803–9.
74. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, Prinz N, Bauer M, Thon A, et al.; DPV Initiative and the Competence Network Diabetes Mellitus. Does β -Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care*. 2016;39(8):1338-44.
75. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:64-74.
76. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, Passanisi S, Casertano A, Pjetraj D, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol*. 2021;12:673539.
77. Prentice BJ, Potter KJ, Coriati A, Boudreau V, Rusnell L, Kherani T, et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Clinical approach and knowledge gaps. *Paediatr Respir Rev*. 2022:S1526-0542(22)00067-7.

78. Vilotijević-Dautović G, Stojanović V. Pseudo-Bartter's Syndrome in Patients with Cystic Fibrosis: A Case Series and Review of the Literature. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(11-12):748-51.
79. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(6):1015-23.
80. Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis. *Clin Case Rep.* 2019;7(6):1123-1126.
81. Cui X, Wu X, Li Q, Jing X. Mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in males with congenital bilateral absence of the vas deferens: Reproductive implications and genetic counseling (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(5):3587-3596.
82. Hugan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18 Suppl 2:S95-S104.
83. Perrin FM, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med.* 2010;103 Suppl 1(Suppl 1):S44-8.
84. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(3):1888-96.
85. Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev.* 2006;32(1):19-31.
86. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health; EPOS Trial Study Group. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax.* 2016;71(1):26-34.
87. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1.
88. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):701-14.

89. Ademhan Tural D, Özçelik HU. Kistik fibroziste yenidoğan taraması. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik fibrozis 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.35-9.
90. Farrell PM, White TB, Howenstine MS, Munck A, Parad RB, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. J Pediatr. 2017;181S:S33-S44.e2.
91. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP) Kistik Fibrozis Akış Şeması, [erişim tarihi: 16/03/2023, erişim adresi: https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/KF_Akis_Semasi.pdf]
92. Sontag MK, Lee R, Wright D, Freedenberg D, Improving the Sensitivity and Positive Predictive Value in a Cystic Fibrosis Newborn Screening Program Using a Repeat Immunoreactive Trypsinogen and Genetic Analysis J Pediatric 2016; 175:150-158
93. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn Screening for CF across the Globe- Where Is It Worthwhile? Int J Neonatal Screen. 2020;6(1):18.
94. Çakır EP, Aslan AT. Kistik fibroziste tanı kriterleri ve tanımlamalar. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik fibrozis 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. P.18-23.
95. Rosenberg MA, Farrell PM. Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. J Pediatr. 2005; 147:3:101–105
96. Solomon GM, Bronsveld I, Hayes K, Wilschanski M, Melotti P, Rowe SM, et al. Standardized Measurement of Nasal Membrane Transepithelial Potential Difference (NPD). J Vis Exp. 2018;(139):57006.
97. Farrell PM, Rock MJ, Baker MW. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. 2020;11(4):401.
98. Taulan M, Girardet A, Guittard C, Altieri JP, Templin C, Beroud C, et al. Large genomic rearrangements in the CFTR gene contribute to CBAVD. BMC Med Genet. 2007;8:22.

99. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019;12:129-139.
100. Stanojevic S, Kaminsky D, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499.
101. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary Function Tests for the Generalist: A Brief Review. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(6):763-771.
102. Velino C, Carella F, Adamiano A, Sanguinetti M, Vitali A, Catalucci D, et al. Nanomedicine Approaches for the Pulmonary Treatment of Cystic Fibrosis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:406.
103. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan S. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017;21:65-7.
104. Schultz MJ. Macrolide activities beyond their antimicrobial effects: macrolides in diffuse panbronchiolitis and cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54(1):21-8.
105. Konstan MW, VanDevanter DR, Sawicki GS, Pasta DJ, Foreman AJ, Neiman EA, et al. Association of High-Dose Ibuprofen Use, Lung Function Decline, and Long-Term Survival in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(4):485-493.
106. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):792-803.
107. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, et al. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(11):1121-34.
108. Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, et al. Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29359.
109. Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/23, ulaşım adresi: https://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf].

110. Lumacaftor/Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/23, ulaşım adresi: https://pi.vrtx.com/files/uspi_lumacaftor_ivacaftor.pdf].
111. Tezacaftor/Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/23, ulaşım adresi: https://pi.vrtx.com/files/uspi_tezacaftor_ivacaftor.pdf].
112. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor endikasyonları ve kullanımı [Ulaşım tarihi 10/06/23, ulaşım adresi: https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf].
113. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Gastrointestinal Sistem Tutulumu. Türk Toraks Dergisi. 2011;12:94-9. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
114. Türk Toraks Derneği. Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi ve Beslenme Türk Toraks Dergisi. 2011;12:100- 6. [Ulaşım tarihi: 21/04/2023, ulaşım adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/1078>].
115. Huang L, Lai HJ, Antos N, Rock MJ, Asfour F, Howenstine M, et al. Defining and identifying early-onset lung disease in cystic fibrosis with cumulative clinical characteristics. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(10):2363-2373.
116. Hekimler İçin Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi, 2020 [Ulaşım tarihi: 20/03/2023, ulaşım adresi: <https://www.kistikfibrozisturkiye.org/wp-content/uploads/2020/01/Hekim-KF-kitapcik-son-basilan.pdf>]
117. Şen V, Köse M. Kistik fibrozis hasta izlemi. Aslan AT, Şişmanlar Eyüboğlu T, editörler. Kistik Fibrozis. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. P.135-40. [Ulaşım tarihi: 22/04/2023, ulaşım adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-kistik-fibroziste-hasta-izlemi-95202.html>]
118. Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Guidelines for Cystic Fibrosis Carrier Screening in the Prenatal/Preconception Period. *Obstet Gynecol Surv*. 2022;77(10):606-610.
119. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2101499.
120. Green DM, McDougal KE, Blackman SM, Sosnay PR, Henderson LB, Naughton KM, et al. Mutations that permit residual CFTR function delay

acquisition of multiple respiratory pathogens in CF patients. *Respir Res.* 2010;11(1):140.

121. McKone EF, Emerson SS, Edward KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: A retrospective cohort study. *Lancet* 2003;361:1671-1676.
122. Terlizzi V, Claut L, Tosco A, Colombo C, Raia V, Fabrizzi B, et al. A survey of the prevalence, management and outcome of infants with an inconclusive diagnosis following newborn bloodspot screening for cystic fibrosis (CRMS/CFSPID) in six Italian centres. *J Cyst Fibros.* 2021;20(5):828-834.
123. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2018 [Ulaşım tarihi: 01/04/2023, ulaşım adresi:https://fs.hacettepe.edu.tr/hips/dosyalar/Ara%C5%9Ft%C4%B1rmalar%20-%20raporlar/2018%20TNSA/TNSA2018_ana_Rapor_compressed.pdf]
124. Ooi CY, Castellani C, Keenan K, Avolio J, Volpi S, Boland M, et al. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1377-85.
125. Ooi CY, Sutherland R, Castellani C, Keenan K, Boland M, Reisman J, et al. Immunoreactive trypsinogen levels in newborn screened infants with an inconclusive diagnosis of cystic fibrosis. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):369.
126. Ren CL, Desai H, Platt M, Dixon M. Clinical outcomes in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) related metabolic syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(11):1079-84.
127. Edmondson C, Grime C, Prasad A, Cowlard J, Nwokoro CEC, Ruiz G, et al. Cystic fibrosis newborn screening: outcome of infants with normal sweat tests. *Arch Dis Child.* 2018;103(8):753-756.
128. Massie J, Gillam L. Uncertain diagnosis after newborn screening for cystic fibrosis: An ethics-based approach to a clinical dilemma. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(1):1-7.
129. Ginsburg D, Wee CP, Reyes MC, Brewington JJ, Salinas DB. When CFSPID becomes CF. *J Cyst Fibros.* 2022;21(1):e23-e27.
130. Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, et al. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1386-92.

131. Aquino CSB, Rodrigues JC, Silva-Filho LVRFD. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. J Bras Pneumol. 2022;48(3):e20210237.



8. ÖZET

IRT/IRT Protokolü ile Yenidoğan Tarama Programında Kistik Fibrozis ve ‘Kistik Fibrozis İlişkili Metabolik Sendrom/Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı’ Tanısı Alan Çocukların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/kistik fibrozis kesin olmayan tanı (KİMS/KFKOT) tanısı alan çocuklarda zamanla kistik fibrozis (KF) gelişebileceğinden takipleri önemlidir. Dünyada her ülke kendi yenidoğan tarama (YDT) programını ve kendi kestirim değerini kullanmaktadır. YDT programlarının hepsinde ilk basamakta immün reaktif tripsinojen (IRT) bakılmaktadır. Literatürde bu alanda yapılan çalışmalar DNA protokollü YDT programlarının sonuçlarını bildirmektedir. Ülkemizde IRT/IRT programı kullanılmakta olup, YDT programımızda genetik inceleme yapılmamaktadır. Çalışmamızda ülkemizde uygulanan IRT/IRT protokolü ile YDT pozitif olan KİMS/KFKOT ve KF tanılı çocuklar ile izlemde sonradan KF tanısı alan ve almayan çocukların klinik özelliklerini değerlendirmek ve izlemde KF tanısı alan çocuklara erken tanı koyabilmek amaçlandı.

Çalışma süresince üç çocuk göğüs hastalıkları polikliniğine YDT pozitifliği ile başvuran 3372 çocuk vardı. Bu çocuklardan ter testi >30 mmol/L olan 176 çocuk çalışmaya dahil edildi. İlk başvuruda çocuklardan 94’ü (%53,4) KİMS/KFKOT ve 82’si (%46,6) KF tanısı aldı. Çocukların 98’i (%55,7) kızdı. İlk başvuruda KF:[KİMS/KFKOT] oranı 0,87:1 olarak saptandı. KİMS/KFKOT tanılı 13 (%7,3) çocuktan 12’si (%92,3) genetik sonuç ile, biri (%7,7) izlemde yapılan ter testi ile

ortanca 118 gün sonra KF tanısı aldı. Son olarak 95 (%54,0) çocuk KF, 72 (%40,9) çocuk KİMS/KFKOT tanısı aldı.

Son tanısı KF olan ve izlemde KF tanısı alan çocuklar ile son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların verileri karşılaştırıldı. Son tanısı KF olan çocuklarda demografik verilerden kardeşte KF varlığı ve ölen kardeş öyküsü, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre anlamlı fazla saptandı ($p<0,05$). Son tanısı KF olan çocuklarda psödo-Bartter sendrom öyküsü ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) öyküsü, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre anlamlı fazla saptandı ($p<0,05$). Taş bebek yüz görünümü son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların hiçbirinde görülmedi. Son tanısı KF olan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre vücut ağırlığı ve boy z-skoru, günlük kilo alımı istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Başvuru IRT değeri, ter testi sonuçları, hastane başvurusu ve hastane yatış sayısı son tanısı KF olan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre anlamlı fazla saptandı ($p<0,05$).

Başlangıçta KİMS/KFKOT tanısı olup izlemde KF tanısı alan çocuklarda son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre kardeşte KF varlığı anlamlı fazla saptandı ($p<0,05$). İzlemde KF tanısı alan çocuklarda, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklara göre psödo-Bartter sendrom öyküsü ve tekrarlayan ASYE öyküsü daha fazla saptandı ($p<0,05$). İzlemde KF tanısı alan çocuklarda IRT değeri, ter testi sonuçları, hastane başvuru sayısı, hastane yatış sayısı ve akciğer grafisinde infiltrasyon istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p<0,05$).

Pankreatik elastaz değeri son tanısı KF olan çocukların 35'inde (%36,8), son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 19'unda (%26,4) değerlendirildi, ortanca değerleri sırasıyla; 66 (2-686) mcg/ml ve 500 (184-720) mcg/ml idi. Pankreatik elastaz düzeyi son tanısı KF olan çocukların 27'sinde (%77,1), son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklardan birinde (%5,3) düşük saptandı (p=0,001). Klinik olarak pankreatik yetmezlik son tanısı KF olan çocukların 77'sinde (%81) görüldü. Son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların hiçbirinde pankreatik yetmezlik saptanmadı.

Son tanısı KF olan tüm çocuklarda ve son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 30'unda (%41,7), balgamda mikroorganizma üremesi değerlendirildi. Balgam kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi son tanısı KF olan çocukların 26'sında (%27,4), son tanısı KİMS/KFKOT olan çocukların 2'sinde (%6,7) saptandı (p=0,015). Balgam kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi son tanısı KF olan çocukların 17'sinde (%17,9) saptandı, son tanısı KİMS/KFKOT olan çocuklarda saptanmadı.

Çalışmamızda başlangıçta KİMS/KFKOT olup izlemde KF tanısı alan 13 çocuk klinik belirti ve bulgularının takibi, ter testi tekrarı ve genetik analiz sonuçları ile erken KF tanısı aldı. Çocuklardan ikisi (%15,3) ilk ter testi ara değer ve ikinci ter testi negatif iken genetik analiz sonucu ile KF tanısı aldı. Bu sonuç, kesin tanının genetik analiz sonucuyla sağlandığını gösterdi.

Sonuç olarak ülkemizde uygulanan IRT/IRT protokollü YDT programı ile tanıda gecikmeler olabilmektedir. KİMS/KFKOT tanısı alan çocuklar KF tanısı

alabilecekleri için yakın takip edilmeli ve izlemde sonuçlanması uzun süren genetik testler değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: kistik fibrozis, kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom/kistik fibrozis kesin olmayan tanı, IRT, yenidoğan tarama



9. SUMMARY

Evaluation of clinical features of children with Cystic Fibrosis and Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis in newborn screening program with IRT/IRT protocol

The follow-up of children with cystic fibrosis related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis (CRMS/CFSPID) is essential as cystic fibrosis (CF) may develop over time. Every country in the world has its own newborn screening (NBS) program and its own cut-off value. Immune reactive trypsinogen (IRT) is examined in the first step of all NBS programs. In the literature, the results of NBS programs with DNA protocol are reported in many studies on this subject. In our country, the IRT/IRT protocol is used for NBS and genetic analysis is not used with NBS program. The purpose of our study was to evaluate the clinical features of children with positive NBS with IRT/IRT protocol and diagnosed with CRMS/CFSPID and CF, and to determine the risk factors of patients who were diagnosed with CRMS/CFSPID and developed CF during their follow-up.

There were 3372 children with NBS positive applied to three pediatric pulmonology centers. Among these children, 176 children with a sweat test above 30 mmol/L were included in the study. Of the children, 98 (55.7%) were females. At the first admission, 94 (53.4%) of the children had CRMS/CFSPID, and 82 (46.6%) had CF, and the CF: [CRMS/CFSPID] ratio was 0.87:1. In the follow-up, out of 13 (7.3%) children who were evaluated as CRMS/CFSPID at the first

admission, 12 (72.3%) of children were diagnosed as CF with genetic results and 1 (7.7%) with sweat test results, after a median of 118 days. Finally, 72 (40.9%) children were diagnosed with CRMS/CFSPID and 95 (54.0%) children with CF.

The data of the children with final diagnosis of CF and children who evaluated CRMS/CFSPID at the first admission and developed CF during follow-up and children with final diagnosis of CRMS/CFSPID were compared. The presence of sibling with CF and the history of a deceased sibling were significantly higher in children with final diagnosis of CF compared to children with final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$). History of pseudo-Bartter syndrome and recurrent lower respiratory tract infection (LRTI) were significantly higher in children with final diagnosis of CF compared to children with final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$). None of the children diagnosed with final diagnosis of CRMS/CFSPID had doll like face features. Children with a final diagnosis of CF had statistically lower z-scores of body weight and height and daily weight gain than children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$). Children with CF had significantly higher IRT values, sweat test results, number of hospital admissions and hospitalizations than children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$).

The presence of sibling with CF was significantly higher in children who were initially diagnosed with CRMS/CFSPID and diagnosed with CF in the follow-up, compared to children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$). History of pseudo-Bartter syndrome and recurrent LRTI were significantly higher in children who were initially diagnosed with CRMS/CFSPID and diagnosed with

CF in the follow-up compared to children with final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$). Children who were initially diagnosed with CRMS/CFSPID and diagnosed with CF in the follow-up had significantly higher IRT values, sweat test results, number of hospital admissions and hospitalizationsthan children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p<0.05$).

Pancreatic elastase was evaluated in 35 (36.8%) of the children with a final diagnosis of CF and in 19 (26.4%) of the children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID. The median values were 66 (2-686) mcg/ml and 500 (184-720) mcg/ml, respectively. Pancreatic elastase was found low in 27 (77.1%) of the children with a final diagnosis of CF, and in one (5.3%) of the children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p=0.001$). Clinically, pancreatic insufficiency was seen in 77 (%81) of the children with a final diagnosis of CF, was not detected in any of the children whose a final diagnosis of CRMS/CFSPID.

Sputum culture analysis was performed in all children with a final diagnosis of CF and 30 (41.7%) of children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID. *Pseudomonas aeruginosa* growth was detected in sputum cultures in 26 (27.4%) of children with final diagnosis of CF and in 2 (6.7%) of children with final diagnosis of CRMS/CFSPID ($p=0.015$). *Staphylococcus aureus* growth in sputum culture was detected in 17 (17.9%) children with a final diagnosis of CF, but not in children with a final diagnosis of CRMS/CFSPID.

In our study, thirteen children with CRMS/CFSPID were early diagnosed with CF based on clinical signs and symptoms, the results of a repeated sweat test, and genetic analysis during the follow-up. Two of the children (15.3%) were

diagnosed with CF as a result of genetic analysis, while the first sweat test was intermediate and the second sweat test was negative. This result showed that the final diagnosis depends on the result of the genetic analysis.

As a result, there may be delays in the diagnosis with the NBS program with IRT/IRT protocol applied in our country. Since children diagnosed with CRMS/CFSPID may be diagnosed with CF in the follow-up, they should be followed closely and genetic tests that take a long time to result should be evaluated.

Keywords: cystic fibrosis, cystic fibrosis related metabolic syndrome/cystic fibrosis screen positive inconclusive diagnosis, immun reactive trypsinogen, newborn screening

10. ETİK KURUL ONAYI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kistik fibrozis yenidoğan taraması ile kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom /kistik fibrozis kesin olmayan tanı ve kistik fibrozis tanısı alan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı/ GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları-Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		23.05.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU				Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☒			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	462		Toplantı tarihi: 13.06.2022			
	Kistik fibrozis yenidoğan taraması ile kistik fibrozis ilişkili metabolik sendrom /kistik fibrozis kesin olmayan tanı ve kistik fibrozis tanısı alan hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
	ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım	İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

Ek-1

Evrak Tarih ve Sayısı: 09.05.2022-E.355379



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi
Gazi Hastanesi Başhekimliği**

Sayı : E-90005124-407.99-355379
Konu : Araştırmacı Görevlendirilmesi

09.05.2022

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 21.04.2022 tarihli ve 44971271-045.99- 345271 sayılı yazı.

İlgi sayılı yazınıza istinaden, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünden alınan, "Araştırmacı Görevlendirilmesi" talebinize ilişkin cevabi yazı ekte gönderilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Doç. Dr. Hasan BOSTANCI
Başhekim

Ek: Yazı (1 Sayfa)

Belge Doğrulama Kodu :BSU07AHTV3

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>



Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi
06510 Beşevler/ANKARA
Tel:0 (312) 202 50 90/2026651 Faks:0 (312) 223 05 28
e-Posta :hastane@gazi.edu.tr İnternet Adresi :http://gazi-universitesi.gazi.edu.tr/
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Fatma Çelik
Birim Evrak Sorumlusu



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek-2

Evrak Tarih ve Sayısı: 09.05.2022-E.355379

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.05.2022-E.355138



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Sayı : E-67414668-604.02.06
Konu : Tez Çalışması



GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
GAZİ HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

İlgi: 22.04.2022 tarih ve E-90005124-903.99-345897 sayılı yazınız.

İlgi yazınızda belirtilen Hastaneniz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tuğba ŞİŞMANLAR EYÜBOĞLU'nun sorumlu araştırmacısı olduğu "Kistik Fibrosiz Yenidoğan Taraması ile Kistik Fibrosiz İlişkili Metabolik Sendrom/Kistik Fibrozis Kesin Olmayan Tanı ve Kistik Fibrozis Tanısı Alan Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması için Genel Müdürlüğümüz Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığından Uzm. Dr. Deniz ACICAN araştırmacı olarak görevlendirilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Uzm. Dr. Bekir KESKİNKILIÇ
Bakan a.
Genel Müdür Yardımcısı

Mahmut Esat Bozkurt Cad. Umut Sk. No.19 Çankaya/Ankara
Telefon: Faks No: (0312) 565 55 98
e-Posta: cernal.karakus@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Çocuk ve Ergen Sağlığı Dairesi Başkanlığı

Bilgi için: Cemal KARAKUŞ
KİMYAGER
Telefon No: (0 312) 565 60 65

Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Nursima

Soyadı: KUNT BAYKAL

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2019-
- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2018

Yabancı Dili: İngilizce

Çalıştığı Kurumlar:

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 2019-halen
- Çamlıdere Entegre Sağlık Merkezi 2018-2019

Bilimsel Toplantılar ve Kurslar:

- 65. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Kasım 2021/ Antalya
- 6. Çocuk hekiminin Bir Günü, Nisan 2023/KKTC
- Tıpta Uzmanlık İletişim Becerileri Eğitimi, Haziran 2022/Ankara
- Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, Aralık 2021/Ankara
- Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, Eylül 2021-Ocak 2022/Ankara
- 4. Bahar Pediatri Kongresi, Mart 2020/Adana

Email: tip@gazi.edu.tr