



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN TARAMASI İLE TANI ALAN VE ALMAYAN KİSTİK
FİBROZİS HASTALARININ KLİNİK, MİKROBİYOLOJİK VE
EBEVEYNLERİNİN PSİKOLOJİK DURUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanife Buşra KÜÇÜK BİLİCİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erkan ÇAKIR

NİSAN 2023



T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN TARAMASI İLE TANI ALAN VE ALMAYAN KİSTİK
FİBROZİS HASTALARININ KLİNİK, MİKROBİYOLOJİK VE
EBEVEYNLERİNİN PSİKOLOJİK DURUMUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hanife Buşra KÜÇÜK BİLİCİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erkan ÇAKIR

NİSAN 2023

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans Tez sürecimin her döneminde bilgi, deneyim ve desteğini benden esirgemeyen, asistanlık sürecinde her ihtiyaç duyduğumda kıymetli vaktini ayırmaktan çekinmeyen, mesleki kimliğimin oluşumunda önemli katkısı olan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli Ana Bilim Dalı Başkanımız Sn. Prof.Dr. Erkan ÇAKIR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, hayata bakış açımı geliştiren ve olgunlaştıran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER'e

Çalışma sürecindeki zorlukları aşmamda deneyimini ve manevi desteğini esirgemeyen kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR'a

Bilgi, görgü ve becerilerini aktarmaya çalışan, donanımlı olarak yetişmemi sağlayan, hekimliği ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan Prof. Dr. İlker Tolga ÖZGEN, Prof. Dr. Dilara Füsün İÇAĞASIOĞLU, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR, Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Hakan YAZAN'a

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgilerini aktaran, emeği geçen diğer değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Çalışmanın verilerinin oluşturulmasında özveri ile yardımcı olan Kistik fibrozis hemşiresi Nesibe KARASU ve Çocuk göğüs hastalıkları sekreteri Hakan CANDEMİR'e

Asistanlığım boyunca beraber çalışıp ter döktüğüm, gülüp eğlendiğim, zorlukları beraber aştığım, Bezmialem'in bana en büyük kazanımı olan eş kıdemlerim Dr. Aslı Yeter BAŞ CAN, Dr. Aslınur Meryem KARAGÜVEN ve Dr. Serpil MERİÇ'e

Sahip olduğum tüm güzellikleri kendilerine borçlu olduğum ve varlığıyla şanslı hissettiğim annem Sultan KÜÇÜK ve babam Ali KÜÇÜK'e,

Asistanlık ve çalışma sürecinde yaşadığım zorluklara getirdiği çözümler ile hayatımı daima kolaylaştıran, sabır ve sevgiyle yanımda olan eşim Usame BİLİCİ'ye,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Nisan 2023

Dr. Hanife Buşra KÜÇÜK BİLİCİ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunun, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Hanife Buşra KÜÇÜK BİLİCİ



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
BEYAN	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Tanım.....	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Kistik Fibrozis Genetiği	6
2.5. Kistik Fibrozis Patogenezi.....	9
2.6. Kistik Fibrozis Patolojisi	11
2.7. Kistik Fibrozis’de Klinik.....	12
2.8. Kistik Fibrozis’de Yenidoğan Tarama	13
2.9. Tanı Testleri	15
2.9.1. Ter testi.....	15
2.9.2. Mutasyon analizi	17
2.9.3. Nazal potansiyel fark.....	17
2.9.4. Pankreatik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	17
2.10. Tedavi.....	18
2.10.1. Mukolitik tedavi.....	18
2.10.2. Fizyoterapi	19
2.10.3. Antibiyoterapi	19
2.10.4. Bronkodilatatör tedavi	21
2.10.5. Antiinflamatuvar tedavi	22
2.10.6. Endokrinolojik sistem tutulumunun tedavisi	22
2.10.7. Non-invazif mekanik ventilasyon.....	22
2.10.8. Akciğer transplantasyonu	23
2.10.9. Gastrointestinal tutulum tedavisi	23
2.10.10. Beslenme ve vitamin desteği	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grubu.....	27
3.2. Çalışma Dizaynı	27

3.2.1.	Araştırmaya dahil edilme/ dışlama kriterleri:.....	27
3.2.2.	Verilerin toplanması	27
3.2.3.	Etik kurul onayı	28
3.2.4.	Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi.....	29
4.	BULGULAR.....	30
5.	TARTIŞMA.....	53
6.	SONUÇLAR.....	63
7.	KAYNAKLAR	66
8.	EKLER.....	83



KISALTMALAR

ABC: ATP-Binding Cassette

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABPA: Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

ATP: Adenozintrifosfat

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BIPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

CFSPID: Cystic Fibrosis Screen Positive- Inconclusive Diagnosis

CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CRMS: CFTR Related Metabolic Syndrome/KFTR İlişkili Metabolik Sendrom

DİOS: Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu

DNA: Deoksiribonukleik Asit

EPAP: Ekspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı

ERCF: Avrupa Kistik Fibrozis Epidemiyolojik Kayıtları

FEV1: Forced Expiratory Volume/Zorlu Ekspirasyon Hacmi

FVC: Forced Vital Capacity/Zorlu Vital Kapasite

GAD-7: Generalized Anxiety Disorder Questionnaire

GİS: Gastrointestinal Sistem

GWAS: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları

HS: Hipertonik Salin

ICMH: Uluslararası Kistik Fibrozis Ruh Sağlığı Komitesi

IRT: Immun Reaktif Tripsinojen

İKS: İnhaler kortikosteroid

İPAP: İnspiratuvar Havayolu Basıncı

KCFT: Karaciğer Fonksiyon testleri

KF: Kistik Fibrozis

KFTR: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

Mmol/L: Milimol/Litre

MRSA: Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus

MSSA: Metisiline Duyarlı Staphylococcus aureus

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyom

Ng/mL: Nanogram/ Mililitre

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

PAP: Pankreas İlişkili Protein / Pancreas Association Protein

PA: Psödomonas Aereginosa

PBS: Psödo-Bartter sendromu

PERT: Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi

PHQ-9: Patient Health Questionnaire

RNA: Ribonukleik Asit

SA: Staphylococcus Aureus

SFT: Solunum Fonksiyon Test

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TIDES: The International Depression Epidemiological Study

YT: Yenidoğan Taraması

YTP: Yenidoğan Tarama Programı

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Ter Testi Sonuçları ve Yorumlanması	16
Tablo 2: Ter Testinin Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Yapan Hastalıklar	17
Tablo 3: KF akciğer alevlenmesinde sık görülen mikroorganizmalar ve tedavisinde kullanılan antibiyotik dozları	21
Tablo 4: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri	32
Tablo 5: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Boy-Kilo Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	34
Tablo 6: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Başvuru Semptomları Açısından Değerlendirilmesi	35
Tablo 7: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Klinik Başlangıç Aylarının Değerlendirilmesi	36
Tablo 8: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Tanı Yaşları ile Klinik Başlangıç Ayları Arasındaki İlişki	36
Tablo 9: Çalışmaya Alınan Asemptomatik Başlangıçlı Kistik Fibrozis Hastalarının Tanı Yaşları ile Klinik Başlangıç Ayları Arasındaki İlişki	37
Tablo 10: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	37
Tablo 11: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Ter Testi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi pozitif değerleri ara değer üstüne yazalım	38
Tablo 12: Çalışmaya Alınan Ter Testi Pozitif Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	38
Tablo 13: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Kantitatif Yöntemle Ölçülen Ter Testi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 14: Çalışmaya Alınan Tarama ile Tanı Konulan Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	40
Tablo 15: Çalışmaya Alınan Tarama ile Tanı Konulmayan Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	40
Tablo 16: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Genotiplendirme Sonuçları	40
Tablo 17: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının deltaF508 Varyant Prevalansı	42
Tablo 18: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Servis ve Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sayılarının Değerlendirilmesi	42
Tablo 19: Çalışmaya Alınan Asemptomatik ve Semptomatik Kistik Fibrozis Servis ve Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sayılarının Değerlendirilmesi	43
Tablo 20: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Yolu Kültürü Sonuçlarının Değerlendirilmesi	44
Tablo 21: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarında İncelenen Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi	44
Tablo 22: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Gastrointestinal Sisteme Dair Tedavileri	45
Tablo 23: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarında Fekal Elastaz Düzeyinin Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi Açısından Değerlendirilmesi	46

Tablo 24: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Sistemine Dair Tedavileri	47
Tablo 25: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarında Gelişen Karaciğer Tutulumunun Değerlendirilmesi	48
Tablo 26: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının BT Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 27: Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri.....	50
Tablo 28: Ebeveynlerde Değerlendirilen GAD7-PHQ9 Ölçeklerinin Sonuçları.....	51
Tablo 29: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozisli Hasta Ebeveynlerinde Değerlendirilen GAD7-PHQ9 Ölçeklerinin Sonuçları	51



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: Seçilen ülkeler için yaklaşık kistik fibroz doğum prevalansı ve yaygın mutasyonlar	6
Şekil 2: Kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) gen mutasyon sınıfları	8
Şekil 4: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Yaş Dağılımı.....	30
Şekil 5: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Yaş-Cinsiyet Dağılımı.....	31
Şekil 6: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Tanı Yaşı	32
Şekil 7: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Boy z Skoru	33
Şekil 8: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Kilo z Skoru	34
Şekil 9: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Genotiplendirme Dağılımları	41
Şekil 10: Çalışmaya Katılan Hastaların Delta F508 Varyant Prevalansı	42
Şekil 11: Çalışmaya Katılan Hastaların FEV1(%) ve FVC(%) değerleri.....	46

ÖZET

Yenidoğan taraması ile tanı alan ve almayan Kistik fibrozis hastalarının klinik mikrobiyolojik ve ebeveynlerinin psikolojik durumunun karşılaştırılması

Amaç: Kistik fibrozis (KF), yaşam süresi ve kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olan kalıtsal bir hastalıktır. Yeni doğan tarama testleri, tüm dünyada halk sağlığı programları bağlamında ciddi bir öneme sahip olan koruyucu sağlık hizmetleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada amacımız; kliniğimizde izlenen tarama pozitif ve tarama negatif KF hastalarının klinik, mikrobiyolojik ve ebeveynlerinin psikolojik durumunu değerlendirilmesi karşılaştırılması planlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinden takipli yenidoğan tarama programı (YTP) başlangıcı olan 2015 ve sonrası doğumlu KF tanısını alan 71 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular tarama pozitif KF (grup I) ve tarama negatif KF (grup II) olarak 2 gruba ayrıldı. Katılımcılara çocuklarının yaşı, ne kadar süre ile tanı aldıkları, hastane yatışı ve ilaç kullanımı öyküsü, annenin yaşı, annenin eğitim durumu, ailedeki çocuk sayısı, ekonomik ve sosyal destek alıp almadıkları sorgulanarak veri toplama formuna kaydedildi. Hastaların primer bakım verici olan annelerine ise PHQ-9 (Patient Health Questionnaire; Hasta sağlık anketi) ölçeği ve GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Questionnaire; Yaygın anksiyete bozukluğu) ölçeği kullanılarak anket formu uygulandı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistiks 27.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Klinik sonuç ölçütleri, pozitif ve negatif YT olan KF'li hastalar ve ebeveynleri arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm çalışma popülasyonu, 51'i YT pozitif grubunda ve 20'si YT negatif grupta olmak üzere 71 olgu içeriyordu. YT negatif grupta tanı anındaki medyan yaş daha büyüktü ($p<0.001$), YT pozitif olan hastaların yaş medyan değeri 4(2-6) yıl, YT negatif olan hastaların yaş medyan değeri 5(3-5) yıl olarak saptandı. YT pozitif grupta asemptomatik olma durumu başvuru anında daha yüksekken, YT negatif grupta başvuru anında önemli ölçüde hasta gelişme geriliği, diyare, solunum semptomları olduğu görüldü ($p=0,004$) ($p<0,001$) ($p=0,029$) ($p=0,002$). Gruplar arasında güncel takiplerde ağırlık z skoru ($p = 0,843$) ve boy z skoru ($p = 0,712$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. YT pozitif grupta IRT-1, IRT-2 ve kantitatif ter testi medyan değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Tüm hastalara genotipleme yapıldı ve %93 hastada mutasyon tanımlandı. En yaygın mutasyon %20 alelik frekans ile deltaF508 idi, bunu %7 oranı ile 2183AA->G izlemekteydi. Ebeveynlerin gruplar arasında GAD-7 ölçeğine göre anksiyete puanı ve PHQ9 ölçeğine göre depresyon puanı istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,142$) ($p=0,247$). Demografik özelliklerin hiçbirisi, depresyon veya anksiyete ile ilişkisi tanımlanmadı. Hastalar ayrıca semptomatik ve asemptomatik olarak ikiye ayrıldı. Ebeveynlere yapılan iki ölçeğin semptomatik ve asemptomatik grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Çocuklarda YTP ile KF hastaları erken tanı almakta, tedavilerine erken başlanabilmekte, hastaların yaşam kaliteleri ve yaşam klinik iyileşmeleri belirgin düzelmektedir. Bu süreçte kronik hastalık olarak tanımlanan çocuklara multidisipliner yaklaşımda bulunmak ve gereklilik halinde ebeveynlerinin ruhsal açıdan desteklenmesi önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kistik Fibrozis, Yenidoğan tarama programı, anksiyete, depresyon

SUMMARY

Comparison of clinical, microbiologic and psychological status of their parents of cystic fibrosis patients diagnosed and not diagnosed by newborn screening.

Objective: Cystic fibrosis (CF) is an inherited disease that has a negative impact on life expectancy and quality. Newborn screening tests are among the preventive health services that have a serious importance in the context of public health programs all over the world. Our aim in this study; It was planned to compare the clinical, microbiological and psychological status of their parents in screening positive and screening negative CF patients followed in our clinic.

Materials and Methods: In our study, 71 patients diagnosed with CF, born in 2015 and later, who started the newborn screening program with follow-up from Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Pediatric Chest Diseases Polyclinic, were evaluated retrospectively. The cases were divided into 2 groups as NBS positive CF (group I) and NBS negative CF (group II). The age of the children, how long they were diagnosed, the history of hospitalization and drug use, the age of the mother, the educational status of the mother, the number of children in the family, and whether they received economic and social support were recorded in the data collection form. A questionnaire form was applied to the mothers of the patients, who were primary caregivers, using the PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) scale and the GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Questionnaire; Generalized Anxiety Disorder) scale. Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS Statikse 27.0 package program. Clinical outcome measures were compared between CF patients with positive and negative NBS and their parents.

Results: The entire study population included 71 subjects, 51 in the NBS positive group and 20 in the NBS negative group. The median age at diagnosis was higher in the NBS negative group ($p<0.001$), the median age of the patients with NBS positive was 4(2-6) years, and the median age of the patients with PT negative was 5(3-5) years. While asymptomatic status was higher in the NBS positive group at the time of admission, the NBS negative group had significant growth retardation, diarrhea and respiratory symptoms at the time of admission ($p=0.004$) ($p<0.001$) ($p=0.029$) ($p=0.002$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of weight z score ($p = 0.843$) and height z score ($p = 0.712$) at current follow-ups. The median values of IRT-1, IRT-2 and quantitative sweat test were found to be significantly higher in the NBS positive group. Genotyping was performed in all patients and mutations were identified in 93% of patients. The most common mutation was deltaF508 with an allelic frequency of 20%, followed by 2183AA->G with a rate of 7%. There was no statistically significant difference between the parents' groups in anxiety scores according to the GAD-7 scale and depression scores according to the PHQ9 scale ($p=0.142$) ($p=0.247$). None of the demographic characteristics were associated with depression or anxiety. Patients were further divided into symptomatic and asymptomatic. A statistically significant difference was found between the symptomatic and asymptomatic groups of the two scales administered to the parents ($p<0.001$).

Conclusion: CF patients are diagnosed early with NBS programs in children,, their treatment can be started early, and the quality of life and clinical improvement of life of the patients are significantly improved. In this process, it is important to have a multidisciplinary approach to children defined as chronic diseases and to support their parents psychologically if necessary.

Keywords: Cystic Fibrosis, Newborn screening program, anxiety, depression

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik fibrozis (KF), ilk olarak 1938 yılında Andersen tarafından ‘Pankreasın Kistik Fibrozisi’ olarak adlandırılan ve sıklıkla beyaz ırkta görülen otozomal resesif geçişli, multisistemik bir hastalıktır. Hastalığa, Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) olarak adlandırılan protein bozukluğu yol açar. Tüm ekzokrin bezlerin etkilendiği bir hastalık olmakla birlikte, ön planda hastalığın kliniğinde sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve pankreas tutulumuna ait semptomlar hakimdir. Hastalığın patogeneziindeki sorumlu gen ve bu genin ürünü olan membran proteini tespit edilmesine rağmen, hastalığın tanı ve yönetiminde zorluklar devam etmektedir. Moleküler ve hücresel patogeneze bağlı olarak hastalarda fenotipik özellikler farklılık göstermektedir. Erken tanı ve tanı anından itibaren sağlanan uygun bakım ve tedavi olanakları ile ortalama yaşam süresi uzamıştır. Ülkemizde KF için ulusal yenidoğan tarama programı (YTP) Ocak 2015 tarihi itibari ile başlamıştır. Topuktan alınan kan ile oluşturulan kurutulmuş kan örneğinden İmmun reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılmakta, $IRT \geq 90$ ng/ml ve eşik değerin üzerinde olan bebekler için 2. IRT ölçülmektedir, bu değer de 70 ng/ml ve üzerinde olan bebekler ileri inceleme için aile hekimleri tarafından KF merkezlerine yönlendirilmektedir [1].

Çocukluk dönemi kronik hastalıklarında tedavi olanaklarının gelişmesiyle birlikte hastalığın çocuk ve aile üzerindeki etkisi de artmıştır. Çocukluk dönemi kronik hastalarının etkilerini incelerken çocuk ve aileyi birbirinden bağımsız düşünmek olası değildir. Hastalar ve ailelerde sıklıkla görülebilen bu sorunun yakın izlem ve uyumun gerektiği bu hastalığın klinik seyrini negatif etkileyebildiği düşünülmektedir [2]. Bu nedenle KF tanısı konulan çocuklarda psikiyatrik sorunları saptamak açısından yarar sağlayabileceği düşünülmektedir [3].

Bu çalışmada; Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Ocak 2015 yılından itibaren ülkemizde YTP ile tanı alan ve almayan KF hastalarımızın epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik özellikleri, tanı sürecindeki semptomları, tanı yaşları ve genetik analizleri incelendi.

KF hastalarının annelerinin anksiyete ve depresyon semptom sıklığını araştırmak amacıyla PHQ-9 ve GAD-7 ölçeğini doldurarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara anket uygulandı. Hastaların ebeveynlerinin anksiyete ve depresyon skorları ile YTP ile tanı alan ve almayan hastalar arasındaki farklar araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tarihsel araştırmalar, Doğu Avrupa'nın ilkel toplumlarında, Orta Çağ'dan önce bile, hastalığın karakteristik semptomlarından en azından bazılarının tanınabileceğine ve ölüm oranıyla ilişkilendirilebileceğine inanmamızı sağlamıştır. KF'nin en erken belirtilerine ilişkin bilgilerimizin çoğu, Busch'un ısrarlı araştırmalarından gelmektedir. Orta çağ folklorunda ortaya çıkarılan birkaç referans şimdiki modern tanı kriterinde olduğu gibi, öpüldüğünde tadı “tuzlu” olan bir bebeğin hastalık, zayıflık ve ölümünü öngörmektedir. Muhtemel bir KF vakasındaki pankreas lezyonunun ilk tıbbi tanımı, 16. yüzyılda Pieter Pauw tarafından 11 yaşındaki sözde “büyülenmiş” zayıf ve persistan ateş nedeniyle izlenen bir çocuğun yapılan otopsi raporunda ölüm nedeninin şişmiş, sert ve parlak pankreas olduğu bildirilmiştir [4]. Landsteiner, 1905 yılında KF ile ilişkili mekonyum ileusu olan bir infantta pankreatik lezyonları net bir şekilde tanımlamıştır [5]. 1948 yılında, ABD ‘nin New York eyaletinde KF hastalarında dehidratasyona bağlı yatışları sırasında Paul di Sant'Agnese ve arkadaşları tarafından bu hastaların ter bezlerini araştırıldığında yüksek tuz içeriği saptamıştır [6]. KF geninin 7. kromozomda olduğunun saptanmasından sonra 1985 yılında bu kromozomdaki hatalı gen lokusu Lap-Chi Tsui ve arkadaşları tarafından saptanmıştır [7]. Akciğer hastalığı ile birlikte ishal ve pankreas fonksiyon bozukluğu görülmesi 20. yüzyılda konjenital familyal steatore olarak rapor edilmiştir [8]. Fanconi, 1936’da iki çölyak vakasında akciğer ve pankreastaki değişiklikleri inceleyerek “konjenital kistik pankreatik fibrozis ve bronşektazi” tanımlamasını yapmıştır [9]. Gibson ve Cooke 1959’da pilokarpin iyontoforez yöntemiyle ter stimülasyonunu sağlamıştır [10]. 1989 yılında, Tsui, Riordan, Collins ve arkadaşları KF’te mutasyona uğrayan geni tespit ederek, “Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator” (CFTR) olarak adlandırmışlardır [7].

Günümüzde hastaların yaşam süresi ve kalitelerini artırmak amacıyla ulusal ve uluslararası tanı ve tedaviyi geliştirmek amacıyla birçok çalışma yapılmış, oluşturulan veri sistemi ile hastalarının tanı ve tedavi süreci ve progresyonun önlenmesi amaçlanmış ve etkin fayda görülmüştür. 1979’da yenidoğan taramasında immunoreaktif tripsinojenin (IRT) kullanılabileceği yayınlanmıştır [11]. 1989’da

KFTR geni klonlanmış [12] ve ardından gen tedavisi ve defektif proteinin düzeltilmesine yönelik yeni tedavi ajanlarıyla ilgili çalışmalar başlamıştır.

2.2. Tanım

KF 1938 yılında bir çocuk patoloğu olan Dr. Dorothy Andersen tarafından tanımlanmıştır. Tüm ırklarda ve etnik kökenlerde KF bildirilmiş olmasına rağmen, bu durum özellikle Avrupa kökenli olanları daha çok etkiler. İlgili genin mutasyonu sonucu ekzokrin bezlerde klor başta olmak üzere birçok elektrolitin transportundan sorumlu CFTR isimli proteinde yapısal veya fonksiyonel bozukluk meydana gelir. Bu defekt epitel hücre plazma membranında bulunan klor iyon kanalı transportunu bozar. KF'li bireylerde akciğerlerin hava yollarında ve pankreas kanallarında anormal düzeyde oluşan viskoz sekresyonlar inflamasyona ve doku hasarına yol açar. Ekzokrin kanallarındaki defekt nedeniyle sekresyonlarda kalınlaşma ve duktuslarda obstrüksiyon oluşturur Bronşiyal obstrüksiyon ve staz sonucu olarak tekrarlayan kronik enfeksiyon, bronşiektazi (BE), kistik dilatasyon ve fibrozise neden olur Ter bezi, karaciğerin safra kanalı, erkek üreme sistemi ve bağırsak gibi epitel içeren diğer organ sistemleri de etkilenir. Pankreas ekzokrin fonksiyonunun kaybı, yetersiz beslenme ve yetersiz büyüme ile sonuçlanır, bu da çoğu tedavi edilmeyen birey için erken yaşta ölüme yol açabilir [13-15]. Klasik KF hastalığının dışında KF tanımlamaları içinde ayırıcı tanıda yer alan 2 durum mevcuttur. Bunlardan ilki **KFTR ile ilişkili hastalık** olup KF tanısı için genetik veya fonksiyonel kriterleri tam karşılamayan, CFTR işlev bozukluğuna dair bazı kanıtlarla ilişkili olan, yalnızca bir organ tutulumu ile sınırlı klinik bir hastalık olarak tanımlanır. Klinik belirtiler arasında izole obstrüktif azospermi, akut veya tekrarlayan pankreatit, kronik rinosinüzit, alerjik bronkopulmoner aspergillosis hastalığı sayılabilir. Bu hastalar, hastalığa neden olan iki mutasyonun olmadığını doğrulamak için gen duplikasyonları veya delesyonlarının değerlendirilmesi de dahil olmak üzere tam gen dizilimine sahip olmalıdır.

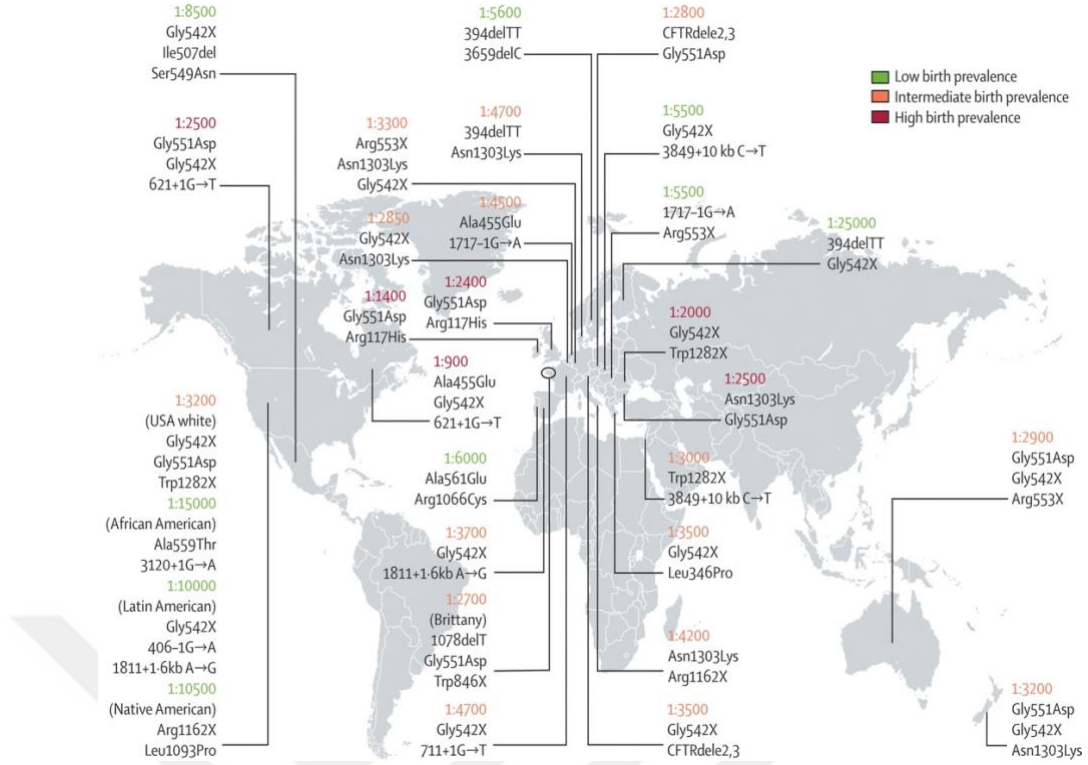
Bu kategorideki bireyler, yeni klinik bulgu açısından periyodik olarak takip edilmeli ve genetik danışmanlık almalıdır. CFTR mutasyonları ve disfonksiyonu için teşhis yöntemleri daha duyarlı hale geldikçe ve daha geniş bir şekilde uygulandıkça, CFTR ile ilişkili bozukluğu olan bireylerin tahmini yaygınlığı ve hastalık belirtilerinin gelecekte değişebileceği düşünülmektedir [16, 17].

İkinci durum ise **CRMS/CFSPID — CFTR ile ilişkili metabolik sendrom (CRMS)** olarak adlandırılan, YD KF taramasını takiben şüpheli tanı konulan bebekleri tanımlayan bir terimdir ve yenidoğan taraması pozitif olan bebeklerin yüzde 3 ila 4'ünde bulunur [16, 18, 19]. "CF tarama pozitif, kesin olmayan tanı" (CFSPID) terimi eşdeğerdir ve Avrupa'da kullanılmaktadır [16]. Bu klinik antitede ter testi değerleri ara değer olup 0 veya 1 KF geni pozitif olabilir.

Bu özelliklere sahip bebeklerin doğal seyri öngörülemez olduğundan, CRMS/CFSPID tanılı hastaların KF merkezlerinde takibini gerektirir. [20]. Takip edilen süreçte hastaların bir bölümü pozitif ter testi ve KF'nin klinik özelliklerini geliştirmeye devam edebilir. [21, 22].

2.3. Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde, KF yaklaşık olarak 1:3200 Beyaz Amerikalı, 1:10.000 Hispanik Amerikalı, 1:10.500 Yerli Amerikalı, 1:15.000 Siyah Amerikalı ve 1:30.000 Asyalı Amerikalıda görülür [23, 24]. KF, yalnızca KF'ye aşına olan bölgelerde değil, aynı zamanda Güney ve Doğu Asya, Afrika ve Latin Amerika'da da çeşitli popülasyonlarda giderek daha fazla tanınmaktadır, ancak bu bölgelerde genel prevalansı düşüktür [23, 25]. Prevalans tahminleri, yenidoğan taramasının artan kullanımı ve hafif hastalığı veya bir organ sistemiyle sınırlı hastalığı olan bireylerin tanınmasının artmasıyla birlikte yükselecektir. Genetik mutasyonların dağılımı da coğrafi farklılık göstermektedir [26]. Çeşitli ülkelerde görülen insidans değerleri ve en sık mutasyon dağılım bilgileri ilgili referanstan alınarak Şekil 1'deki modifiye harita gösterilmiştir [23].



Şekil 1: Seçilen ülkeler için yaklaşık kistik fibroz doğum prevalansı ve yaygın mutasyonlar [23]

Sınırlı çalışmalarda Türkiye'de bugüne kadar KF sıklığı 1/3000 olarak bildirilmiştir. Ancak bu oranın ülke genelinde akraba evliliğinin yaygın olması nedeniyle beklenenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir [27].

2.4. Kistik Fibrozis Genetiği

KFTR geni 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanan (7q31.2) ve 1480 amino asitten oluşan KFTR proteinini kodlayan bir gendir. Bu gen çeşitli moleküler klonlama çalışmalarından sonra “chromosome walking” ve “jumping” teknikleri kullanılarak tanımlanmıştır [28]. CFTR proteinin 508. Pozisyonunda yer alan fenilalanin aminoasidinin delesyonu sonucu oluşan F508 del mutasyonu, Kuzey Amerika ve Avrupa’da %70-80 görülme sıklığına sahiptir [29].

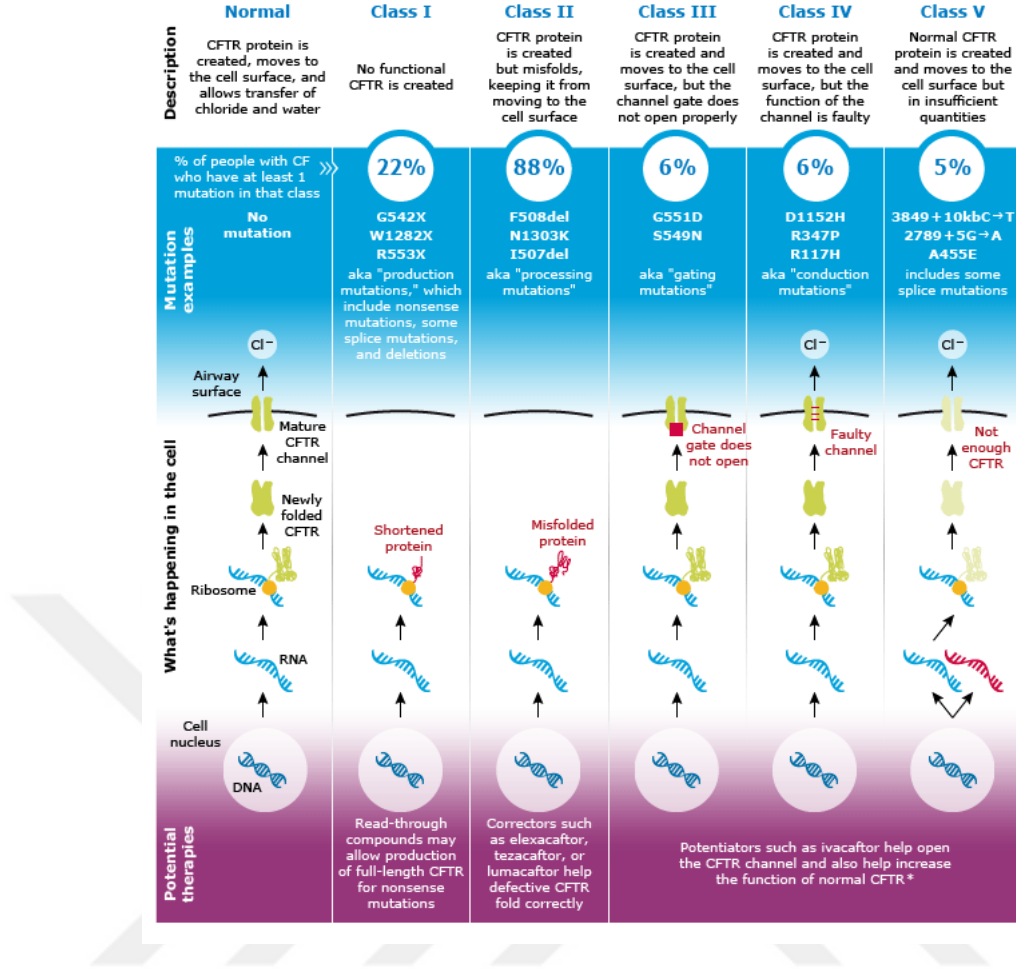
Bugüne kadar tanımlanmış KFTR gen mutasyonları, KFTR proteinin yapı ve işlevsellik etkilerine göre 6 farklı sınıfa ayrılırlar (Şekil 2).

Sınıf I mutasyonlar: Kusurlu protein üretimi — Bu tür kusurlara genellikle anlamsız, çerçeve kayması veya ek yeri mutasyonları neden olur ve haberci RNA'nın (mRNA) erken sonlandırılmasına ve CFTR proteininin tamamen yokluğuna yol açar.

Örnekler arasında G542X, W1282X, R553X, 621+G>T ve 1717-1G>A [3] bulunur [30].

Sınıf II mutasyonlar: Kusurlu protein işleme — CFTR dizisindeki Sınıf II mutasyonlar, CFTR proteininin translasyon sonrası anormal işlenmesine neden olur ve bu da proteinin doğru hücresel konuma taşınmasını engeller (Şekil 2). Bu kategori, F508del (c.1521_1523delCTT) mutasyonunu içerir. KF hastalarının yaklaşık yüzde 50'si bu mutasyon için homozigottur ve yüzde 90'ı en az bir kopya taşır [30]. N1303Lys (N1303K) ve A455E de sınıf II mutasyonlardır; ikincisi nispeten hafif akciğer hastalığı ve pankreas yeterliliği ile ilişkilidir.

Sınıf III mutasyonlar: Kusurlu düzenleme — Kapı mutasyonları olarak da bilinen Sınıf III mutasyonlar, ATP'ye yanıt olarak kanal aktivitesinin azalmasına yol açar. G551D, Beyaz popülasyonlarda en yaygın sınıf III mutasyondur [30].



Şekil 2: Kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyici (CFTR) gen mutasyon sınıfları [31]

Sınıf IV mutasyonlar: Kusurlu iletim — Sınıf IV mutasyonlarla, cAMP stimülasyonuna yanıt olarak klorür akımları üretilmesine rağmen, normal CFTR işlevi ile karşılaştırıldığında iyon akış hızı ve kanal açılma süresi azalır. R117H, Beyaz popülasyonlarda en yaygın sınıf IV mutasyondur [30].

Sınıf V mutasyonları: Azaltılmış miktarlarda fonksiyonel CFTR proteini —Bu mutasyon sınıfı bazı şemalara dahil edilmemiştir. mRNA'nın stabilitesini değiştiren mutasyonları ve olgun CFTR proteininin stabilitesini değiştiren diğerlerini içerir (ikincisi bazen ayrı bir sınıf VI olarak sınıflandırılır) [32].

Genotip fenotip ilişkisi ekzokrin pankreas yetmezliğinde güçlüdür. Ciddi mutasyonlar olarak tanımlanan sınıf I-III mutasyonlarda pankreas ekzokrin yetmezliği daha sık

görülür [33]. Genotip-fenotip uyumsuzluğunun sebeplerinden biri KFTR gen bölgesi dışındaki modifiye edici gen bölgelerindeki varyasyon ve çevresel mekanizmalardır.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) daha önce CF akciğer hastalığı şiddeti ile ilişkili ek genomik bölgelerden biri olan kromozom 11p13 lokuslarında yer alan *EHF* ve *APIP* genlerinin hastalık açısından koruyucu olduğu saptanmıştır [34]. *SERPINA* geninin modifiye edici gen olarak siroz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [35]. Klor ve bikarbonat kanalı kodlayan *SLC26A9* geni ise yenidoğanda intestinal obstruksiyon ve diyabet ile ilişkili olarak bulunmuştur [28].

2.5. Kistik Fibrozis Patogenezi

Uzun süredir devam eden bir dizi KF gözlemi, temel patofizyolojik öneme sahiptir. Temel başlıca sorunlar; mukus sekresyonlarının temizlenememesi ve hidrasyon eksikliği, ter ve diğer seröz sekresyonlarda yüksek tuz içeriği ve solunum yolu kronik enfeksiyonları içerir. Ek olarak, KF' li hastaların solunum epitelinde, sağlıklı kontrol deneklerinin solunum epitelinde olduğundan daha fazla negatif potansiyel farkı gözlenmiştir. CF epitel hücrelerinin zarları, cAMP aracılı sinyallere yanıt olarak klorür veya bikarbonat salgılayamaması ile solunum epitel hücrelerinde, bu zarlardan aşırı miktarda sodyum Emilimi gerçekleşir. Ter bezi kanal hücrelerinin işlevi klorür salgılamaktan çok emmek olduğundan, deri yüzeyine taşınırken izotonik birincil terden tuz alınmaz; klorür ve sodyum seviyeleri sonuç olarak yükselir [36].

Kronik akciğer enfeksiyonu — Hava yolunun yüzey tabakası, çevreden ve konakçıdan gelen sinyallere yanıt olarak devamlı değişken olan karmaşık ve dinamik bir yapıya sahiptir. Hava yolu mukusunun başlıca işlevleri, mukosiliyer aktivite ile patojenleri temizlemek ve gerekli durumlarda toksik endojen ve ekzojen ürünlere karşı koruyucu bir bariyer sağlamaktır. İlk işlev, parçacıkların ve patojenlerin tahliyesine izin vermek için yeterince sıvı bir mukus tabakası gerektirirken, ikincisi daha bol ve viskoz bir mukus tabakası gerektirir. CFTR, hava yolu yüzey sıvısı ve mukus tabakasının değişen özelliklerini tanımlamada önemli rol oynar [37].

Viskoz ve yapışkan sekresyonların neden olduğu kronik hava yolu tıkanıklığını, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (SA) ve nihayetinde *Pseudomonas aeruginosa* (PA) ve/veya *Burkholderia cepacia* kompleks bakterileri dahil olmak üzere patojenik bakterilerle ilerleyici pulmoner kolonizasyon izler ve eradikasyonu

zorlaşır. Enfeksiyon oluştuktan sonra, nötrofiller, bu enflamatuar hücrelerin akciğer dokusuna yoğun bir şekilde sızmasına rağmen bakterileri kontrol edemez [38]. Nötrofiller daha sonra, akciğerin antiproteazlarını açan ve "uzamış endobronşiyal proteaz aktivitesi" olarak bilinen bir sreğte doku yıkımına katkıda bulunan elastazı serbest bırakır [39, 40]. Ek olarak, büyük miktarlarda DNA ve sitozol matriks proteinleri nötrofilleri degranüle ederek salınır ve hava yolu mukusunun artan viskozitesine katkıda bulunur [41]. Bu sreğteki enflamatuar ürünler hem molekül içi hem de moleküller arası etkileşimleri teşvik etmek için hem msin salgısını artırarak hem de msin yapısını değiştirerek hava yolu tıkanıklığını daha da alevlendirir. KF’li hastaların balgamındaki aşırı enflamatuar hücre polimerleri, anormal mukus viskozite özelliklerine ve hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunur. Kronik bronşiyolit ve bronşit, ilk akciğer belirtileridir, ancak aylar ve yıllar sonra hava yolu duvarlarındaki yapısal değişiklikler bronşektaziye neden olur. İlerlemiş akciğer hastalığı ile enfeksiyon peribronşiyal akciğer parankimine yayılabilir [36].

Akciğerlerdeki mukozal tıkanıklığın açıklandığı geleneksel hipotez "düşük hacim modeli"dir. Bu modele göre KFTR fonksiyon göstermediğinde epitelyal sodyum kanalı fazla çalışır, klor absorpsiyonu bozulur, böylece sekresyonların viskozitesi artar, silyalar üzerindeki sıvıda su hacmi azalır ve silyalar aktivite gösteremez [42]. Diğer hipotez “fazla tuz modeli”dir. Bu hipoteze göre solunum yollarında artmış tuzla bağlı olarak endojen antimikrobiyal peptitlerin yapısı bozulur ve PA gibi patojenlere yatkınlık meydana gelir [43].

CFTR, bu bölmelerin hidrasyonunu dengelemek için gereken suyu sağlamada önemli bir rol oynar. CFTR'nin işlevi ayrıca çevreden gelen ipuçlarına karşı oldukça hassastır. CFTR işlevi oksidan stres (r: sigara dumanı) ve bazı bakteriyel ürünler (r: PA) tarafından baskılanır [44, 45]. CFTR eksikliğinden klorür sekresyonunun kaybı, ozmotik basınçlarda ve elektro-ntrlkte değişikliklere neden olur ve bu da muhtemelen aşırı sodyum ve su emilimine yol açar. Hava yolu yüzeyi sıvı ve mukus tabakasının kritik hidrasyonunun kaybı, patojenlerin kronik olarak tutulmasını ve ikincil bir inflammatuar yanıtı destekler.

Yağ asidi metabolizmasındaki birincil anormallikler, KF hücrelerinin veziküler pH'ındaki bir artışın, asit seramidazın inhibisyonuna ve akciğer epitel seramidinin birikmesine neden olduğu varsayılmaktadır. Yüksek hücresel seramid

konsantrasyonlarının hücre ölümünü arttırdığı, DNA salınımını uyardığı, ekstraselüler DNA'ya bakteri bağlanmasını arttırdığı ve IL-1 β ve kemokin salınımını başlattığı öne sürülmüştür [46, 47].

Gastrointestinal etkiler — CFTR genindeki bozukluğun neden olduğu kalınlaşmış koyu yapışkan sekresyonlar, CF'nin gastrointestinal komplikasyonlarına neden olur. Safra ve pankreatik sekresyonlardaki bozulan akış ve malabsorpsiyonun yanı sıra ilerleyici karaciğer ve pankreas hastalığına neden olarak KF ile ilişkili diyabeteve ekzokrin enzim yetersizliğine yol açar. Duktusların kalınlaşmış sekresyonlar nedeniyle tıkanması genişlemeye yol açarak ekzokrin pankreas doku hasarına, kist oluşumuna, kalsifikasyona ve fibrozise neden olur [48]. Kronik pankreatit ve devamında adacık hücrelerinin azalması insülin salınımında azalma ve insülin direnci oluşturarak diyabete neden olur [49]. Kalınlaşmış bağırsak salgıları, barsaktaki lümeni tıkararak bağırsak tıkanıklığına (distal bağırsak tıkanıklığı sendromu veya invajinasyon) ve rektal prolapsusa yatkınlığı artırır [50].

Renal Tutulum: KFTR'nin böbreklerde messenger ribonüklerik asit (mRNA) seviyesinin akciğerdekine benzer olduğu ve proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde bol miktarda bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. CFTR'nin fonksiyonel kaybının, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin böbrek tarafından işlenmesini bozduğunu ve CFTR'nin proksimal tübül hücrelerinde reseptör aracılı endositozdaki rolünü desteklediği ve selektif proteinüri, KF hastalarında giderek artan şekilde gözlenen multi-sistemik komplikasyonların patofizyolojisine entegre edilme çalışması devam etmektedir [51].

2.6. Kistik Fibrozis Patolojisi

Akciğerdeki en erken patolojik lezyon bronşiyolittir. Küçük hava yollarının duvarlarında inflamatuvar bir yanıt olarak mukozalar tıkanır. Uzun süreli hastalıkta, bronşiyol obliterasyonu ve bronşektazi gibi hava yolu tahribatının kanıtları belirgin hale gelir. Görüntüleme modaliteleri, akciğer hastalığı değerlendirmesinde nispeten erken dönemde hem artmış hava yolu duvar kalınlığını hem de lümen kesit alanını gösterir. Bronşektatik kistler ve amfizematöz büller veya subplevral kabarcıklar ilerlemiş akciğer hastalığında sık görülür ve sıklıkla üst loblar tutulur. Bu genişlemiş hava boşlukları pnömotoraksa neden olabilir. İnterstisyel hastalık belirgin bir özellik

değildir, ancak sonunda fibroz alanları ortaya çıkar. Bronşiyal arterler büyümüştür ve kıvrımlıdır, bu da bronşektatik hava yollarında hemoptizi eğilimine katkıda bulunur. Küçük pulmoner arterler medial hipertrofi geliştirerek sekonder pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

Paranasal sinüsler her zaman sekresyon ile doludur, mukoza hipertrofisi mevcuttur. Sinüslerdeki polipoid lezyonlar ve kemik erozyonu bildirilmiştir. Polipoid lezyonlar ve mukopiyoseller görülebilir.

Pankreas genellikle küçüktür, bazen kistikdir. Bebeklerde asinüs ve kanallar sıklıkla şişer ve eozinofilik materyalle dolar. Hastaların % 85-90' ında lezyon, asinilerin neredeyse tamamen parçalanmasına ve fibröz doku ve yağ ile yer değiştirmesine kadar ilerler.

Bağırsak yolu sadece minimal değişiklikler gösterir. Ösefagus ve duodenal bezler sıklıkla mukus salgılarıyla şişer. Apendiks lümeninde veya çekumda taşmalar oluşabilir. Apendiks ve rektumdaki kriptler genişleyebilir ve sekresyonlarla doldurulabilir.

Nadiren uzamış neonatal sarılık vakalarından sorumlu olmasına rağmen, intrahepatik safra kanallarının tıkanmasına sekonder fokal biliyer siroz yaşamın erken döneminde görülebilir ve semptomatik multilobüler biliyer siroza ilerleyebilir. Hastaların yaklaşık % 30-70'inde, bazı durumlarda görünüşte yeterli beslenmeye rağmen, karaciğerde yağ infiltrasyonu vardır. Safra kesesi hipoplastik olabilir ve mukoid materyalle dolu olabilir ve sıklıkla taş içerir.

Uterus serviksinin bezleri, bol miktarda servikal kanalda toplanan mukusla dolar. Erkeklerin %95'inde epididim, vas deferens ve seminal veziküllerin gövdesi ve kuyruğu oblitere veya atretiktir, bu da erkekte infertiliteye neden olur [36, 52].

2.7. Kistik Fibrozis'de Klinik

Doğum öncesi bulgular —Hiperekojenik barsak dahil, rutin doğum öncesi ultrasonografide anormal bulgularla kendini gösterebilir. KF riski, mekonyum peritoniti (fetal periton boyunca dağınık kalsifikasyonlar görülür), barsak dilatasyonu veya safra kesesinin olmaması gibi bulgular fetal ultrasonografide mevcutsa,

ebeveynlere prenatal KF taşıyıcı taraması önerilmelidir. Spesifik bulgulara ek olarak KF, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilebilir. Fetal büyüme hızı üzerindeki bu etkilerin mekanizmaları belirlenmemiştir [34].

Bebeklerde ve çocuklarda semptomatik bulgular — Kistik fibrozis hastalarında en erken bulgu mekonyum ileusudur. Bu sebeple mekonyum ileusu saptanan yenidoğanlar mutlaka KF açısından değerlendirilmelidir [1]. KF hastalarında görülen batın distansiyonu, yağlı kötü kokulu gaita yapma, malabsorbsiyon ve kilo alamama gibi bulgular sık görülür. KF hastalarında kronik sinüzit ve nazal polip en sık görülen iki üst solunum yolu hastalığıdır [53]. Bunlar KF hastalarının neredeyse yarısında saptandığından nazal polipi olan hastalar KF açısından değerlendirilmelidir. Kistik Fibrozis hastalarında yaşam kalitesini ve mortaliteyi en sık etkileyen akciğer tutulumudur [54]. En sık öksürük görülür. Balgamlı öksürük daha sık sabah aktivite sonrası görülür. Öksürük başlarda kuru iken zamanla balgamlı karakter kazanır. Şiddetli tedavi edilmemiş pankreas yetmezliği olan bebekler bazen hipoproteinemi, elektrolit kaybı, anemi, alopesi, dermatit ve esansiyel yağ asitleri, çinko, vitaminler ve proteinler de dahil olmak üzere malabsorpsiyon ve malnütrisyon nedeniyle gelişememe ile bir ödem sendromu ile başvururlar [53].

Erişkinlikte semptomatik bulgular — Yetişkinlikte teşhis konulan hastaların gastrointestinal semptomlar, diyabetes mellitus ve infertilite ile başvurma olasılığı çocuklardan daha fazladır. Ek olarak, KF ile başvuran yetişkinlerin olağandışı genetik mutasyonlara, normal pankreatik fonksiyona ve ter klorür testlerinde şüpheli sonuçlara sahip olma olasılığı çocuklardan daha fazladır [53].

2.8. Kistik Fibrozis’de Yenidoğan Tarama

KF yenidoğan tarama programı (YTP) maliyet-performans gözetimine uygun olarak geniş gruplara uygulanabilmektedir. Sık kullanılan yöntemler; IRT/IRT, IRT/DNA ve IRT/DNA/IRT’ dir. IRT, birçok protokolde ilk tarama testi olarak kullanılır ve bunu bebekten farklı bir numune üzerinde ikinci bir IRT testi (IRT/IRT protokolü) veya ilk numune üzerinde bir DNA testi (IRT/DNA protokolü) izler [54]. Ancak bunun dışında IRT/PAP ve IRT/PAP/DNA gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

IRT/IRT protokolünde; IRT tripsin için bir öncüdür. Pankreastan ince barsağa salgılanması gereken enzimlerin salınımı bozulur ve IRT, aktif formuna dönüştürülmek üzere ince barsağa dökülemez ve kana salgılanır. Bundan dolayı KF'li yenidoğanlarda bakılan kanda İRT düzeyi yüksek saptanır. İlk 2 ay İRT düzeyi azalır, 6 haftadan sonra testin güvenilirliği azalır. İlk İRT yüksekliğini takiben ikinci kez test tekrarlanır [55].

Ülkemizde de 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren topuk kanından IRT seviyesi ölçülmesi esasına dayalı KF taraması YTP kapsamına alındı. Bu tarama testinde topuk kanında IRT düzeyi ölçümü yapılmaktadır. İlk IRT değeri yüksek saptanan bebeklerde ($IRT \geq 90$ ng/ml), ikinci test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler ($IRT \geq 70$ ng/ml) ilgili ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir [1].

KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak bu belirtecin yanlış pozitifliği; düşük doğum ağırlığı, prematürite, trisomi13 ve18 gibi ciddi doğumsal anomaliler, böbrek yetmezliği, barsak atrezisi, nefrojenik diabetes insipidus bazı doğumsal enfeksiyonlar, neonatal kan transfüzyonu, perinatal stres ve taşıyıcılıkta görülebilmektedir. Ayrıca IRT'nin yaş, etnik köken, KFTR genotipi ve doğumda mekonyum ileusu ile de ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir [56, 57].

IRT/DNA protokolünde KF genindeki mutasyonlar için DNA analizi, Amerika Birleşik Devletleri'nin çoğunda yenidoğan taraması için kullanılır. Programlar 23 ila 40 mutasyonu test eder ve hatta bazı programlar yardımcı tam gen dizilimi gerçekleştirir. Daha fazla sayıda mutasyon için tarama, KF'li bebeklerin saptanma olasılığını artırır, ancak aynı zamanda nadir veya benzersiz sekans mutasyonlarının saptanmasını da artırarak sonucun yorumlanmasını daha karmaşık hale getirir [58]. Her koşulda YTP'de KFTR gen analizinin kullanılması ile “şüpheli tanı” alan hasta sayısı artmaktadır [59].

IRT/IRT veya IRT/DNA yöntemleri arasındaki uluslararası seçimde maliyet etkili olmaktadır. IRT/IRT tarama protokolünün maliyeti biraz daha düşüktür, ancak IRT/DNA tarama protokolüne kıyasla daha fazla gecikmiş veya atlanmış teşhis vardır [54]. Genetik çeşitliliğe sahip topluluklarda genetik bir panel oluşturulamaması nedeni bu durum taramayı zorlaştırmaktadır. Ülkemizde de bu nedenle yeni doğan taraması IRT/IRT şeklinde yapılmakta olup pozitif saptanan bireylerde ter testi yapılmaktadır.

Hangi yöntem olursa olsun hiçbir tarama modülü yüzde yüz hassasiyete sahip değildir ve bazı hastaların kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişen oranlarda gözden kaçabileceği akılda tutulmalıdır. Bu sebeple hekimlerin YDT'nin sonuçları negatif sonuçlanan hastalarda, şüpheli belirtileri farkedildiğinde ilk bir yılı boyunca yakından takip etmeli ve KF hastalığını akılda tutmaları gerekmektedir.

2.9. Tanı Testleri

KF tanısı, biyokimyasal veya genetik doğrulama ile uyumlu klinik bulgulara dayanır. Spesifik mutasyonlar, nazal potansiyel farkı (NPD), immünoreaktif tripsinojen (IRT), dışkı fekal yağı veya pankreatik enzim sekresyonu için testler de bazı durumlarda faydalı olabilmesine rağmen, ter testi laboratuvar doğrulamasının temel dayanağıdır.

Kistik Fibroziste tanı kriterleri — KF'yi teşhis etmek için aşağıdaki kriterlerin her ikisi de karşılanmalıdır [60].

- | | | |
|---|---|---------------------------|
| • KF hastalığına dair klinik bulgular pozitif ter testi | | Ayrı günlerde yapılan iki |
| veya | | veya |
| • KF olan kardeş öyküsü gösterilmesi |  | KF'e ait 2 mutasyonun |
| veya | | veya |
| • Yenidoğan tarama testi pozitifliği potansiyel fark | | KF ile uyumlu nazal |

2.9.1. Ter testi

Ter testi ilk kez 1959'ta tanımlanmıştır ve bugün de hala tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Ter testi her iki yöntemde de 2 haftadan büyük ve vücut ağırlığı 3 kg üstünde olan, dehidratasyon bulgusu olmayan bebeklerde uygulanmalıdır. Yaşamın ilk 24-48 saatinde yenidoğanların elektrolit düzeyleri geçici olarak yüksek saptanır. Sistemik hastalık öyküsü olan, ödemi olan ve kortikosteroid kullanan hastaların ter testleri ertelenmelidir.

İki tür ter testi uygulaması mevcuttur;

Kantitatif yöntem:

Gibson Cooke yöntemi ile bakılan ter testleri <29 mmol/L ise normal kabul edilir. 30-59 mmol/L arası değerler ara değer olarak kabul edilir ve test tekrarını gerektirir. 60 mmol/L ve üzeri değerler ise KF için tanı koydurucudur (Tablo 1). Terde klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarı gerekir.

Tablo 1: Ter Testi Sonuçları ve Yorumlanması

Yöntem	Ter testi negatif (KF olasılığı çok düşük)	Ara değer (Test tekrarı gerekir)	Ter testi pozitif (KF tanısını destekler)
Terde direk klor ölçümü	<30 mmol/L	30-59 mmol/L	>60 mmol/L
Terde konduktivite ölçümü	<50 mmol/L	50-89 mmol/L	>90 mmol/L

Konduktivite Yöntemi:

Macroduct yönteminde ise konduktivite ölçülür. Bu testte klor ile sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktat da ölçülür. Bu nedenle >90 mmol/L değerler pozitif kabul edilir. 50-90 mmol/L değerler şüpheli <50 mmol/L değerler ise normal değer olarak kabul edilir. Macroduct yöntemi ile pozitif ya da şüpheli saptanan olguların Gibson Cooke yöntemi ile desteklenmesi önerilir [17]. Ter testi yapılırken ter testinin yanlış pozitif ve yanlış negatif saptandığı hastalıklar akılda tutulmalıdır (Tablo 2) [36]. Genellikle hastanın klinik bulguları ile KF'den ayırt edilebilir.

Tablo 2: Ter Testinin Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Yapan Hastalıklar [36]

YANLIŞ POZİTİF SONUÇLAR	YANLIŞ SONUÇLAR	NEGATİF
Adrenal yetmezlik ve stres	Dehidratasyon	
Anoreksiya nervoza	Malnütrisyon	
Otonomik disfonksiyon	Hipoproteinemi	
Ektodermal displazi	Hipokloremi	
Egzema	Toplanan terin yetersiz olması	
Fukozidozis	Bazı KF mutasyonlarını taşıyan	
Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği	hastalar	
Glikojen depo hastalığı tip I		
Hipoparatiroidi		
Hipotiroidi		
HIV enfeksiyonu dahil farklı nedenlerle oluşan malnutrisyon		
Nefrojenik diabetes insipidus		
Psödohipoaldosteronizm		

2.9.2. Mutasyon analizi

Yeni doğan bebeklerin taranması CFTR gen mutasyonları panelleri ile tanımlanır. Panelde yer alan mutasyonlar, toplumların etnik çeşitliliğine bağlı olarak farklılık göstermektedir [61]. Lüzum halinde tüm gen sekanslama yöntemi kullanılmaktadır. KF’de 2000’den fazla mutasyon tanımlanmıştır [15]. İlk tanımlanan ve en sık görülen mutasyon Delta F508 mutasyonudur [62]. Özellikle ülkemiz başta olmak üzere KF mutasyonu saptanmamış olması hastanın KF olmadığını açıklamaz [63].

2.9.3. Nazal potansiyel fark

Topikal amilorid uygulamasına artan voltaj yanıtı olan nazal epitel boyunca artan potansiyel farklılıkların bulunması (nazal potansiyel farkı), ardından bir β -adrenerjik agoniste voltaj yanıtının olmaması ile şüpheli veya normal ter testi değerleri olan hastalarda KF tanısını doğrulamak için kullanılmıştır [36].

2.9.4. Pankreatik fonksiyonların değerlendirilmesi

Pankreas ekzokrin fonksiyonu, taze dışkı numunesinden fekal elastaz ölçümü ile dolaylı olarak değerlendirilebilir [64]. Düşük fekal elastaz seviyeleri pankreas

yetmezliğini düşündürür ve KF tanısını destekler. Normal fekal elastaz seviyeleri tanıyı dışlamaz, çünkü KF'li bireylerin önemli bir bölümünde pankreas işlevi yeterlidir. Klinik ortamda 72 saatlik dışkı toplama ile yağ malabsorpsiyonunun miktarının belirlenmesi nadiren gerekebilir [36].

2.10. Tedavi

Hastalığın teşhisinden itibaren erken değerlendirme ile öncelikli akciğer tutulumunu önlemek amacıyla tedavisinin başlatılması, büyüme ve gelişmesinin yakın takip edilmesi ve ebeveynlerinin ve çocuğun bu konuda bilinçlendirilmesi esas hedeftir. Takip değerlendirmeleri, tanı anındaki yaşına göre ortalama her 3 ayda bir planlanır, Takibin amacı, uzun süre stabil bir durumu sürdürmektir. Bu, çoğu hasta için evde tedavi programının aralıklarla değerlendirilmesi ve ayarlanmasıyla gerçekleştirilebilir. Her vizitte hastanın öyküsü ve fizik muayene yapılmalı; balgam örneği veya nazofaringeal sürüntü kültür ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları için alınmalıdır. Hastalara 6 yaşından sonra rutin solunum fonksiyon testi yapılmalıdır. Multidisipliner ekip üyeleri olarak bir hemşire, fizyoterapist, solunum terapisti, sosyal hizmet uzmanı ve diyetisyen çocukları düzenli olarak değerlendirmeli ve kapsamlı bir günlük bakım planının geliştirilmesine katkıda bulunmalıdır. Hastaları ve bakıcıları yıllık olarak anksiyete ve depresyon açısından taramanın, günlük bakıma uyumu engelleyebilecek sorunları belirlemesi yüksek önem taşır. Ebeveynler tarafından uygulamaların standardizasyonu yeni veya artan semptomlar için yakın izleme ve erken müdahale, en iyi uzun vadeli sonuçlara yol açtığı gözlenmektedir [1, 36, 63].

2.10.1. Mukolitik tedavi

KF' te balgam deoksiribonükleik asit (DNA) ve f-aktin açısından zengin içeriğe sahiptir. Bu nedenle KF'te, inhaler dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz, 2,5 mg), yapışkan ve viskoz mukusta nekroza uğramış nötrofiller tarafından salınan hücre dışı serbest DNA'yı yıkarak, balgam viskozitesini azaltır, solunum fonksiyonlarını düzeltir ve akut pulmoner atak sayısını azaltır. Aynı zamanda, olguların beslenme durumlarında iyileşme sağlar. Hiperozmolar bir ajan olan hipertonic salin (HS), solunum yolu yüzey sıvısının artmasını sağlayarak mukosiliyer klirensi arttırmakta ve günde 2 kez nebulize olarak kullanılmaktadır [65].

2.10.2. Fizyoterapi

Hava yolu temizleme tedavisi bebeklikte göğüs perküsyonuyla (postüral drenaj olsun veya olmasın) başlar ve mantığını öksürüğün büyük hava yollarından mukusu temizlediği fikrinden alır. Fizyoterapi solunum yolu obstrüksiyonunu ve direncini azaltır, egzersiz toleransını ve oksijenasyonunu artırır. Fizyoterapi ile uzun vadeli uygun solunum fonksiyonların sağlanması amaçlanır [66]. Sekresyonların kolayca atılması bakteriyel yükü azaltır, akciğer dokusuna zarar veren inflamatuvar aktiviteyi azaltır ve hastalık progresyonunu yavaşlatır [67]. KF’ te erken dönemde postüral drenaj, perküsyon ve vibrasyonu içeren pasif bronşiyal drenaj teknikleri uygulanır [68]. Hava yolu temizleme tedavisi, akciğer disfonksiyonunun şiddetine bağlı olarak günde 2-4 kez ve genellikle akut alevlenmelerde artırılarak önerilir. Göğüs perküsyonu ve postüral drenaj dışında balgam söktürücü zorlu ekspiratuvar manevralar, nefes egzersizleri, zorlu ekspirum aletleri ve fizyoterapi yeleği gibi tedavi metodları da bulunmaktadır [69].

2.10.3. Antibiyoterapi

Antibiyotikler, akciğer enfeksiyonunun ilerlemesini kontrol etmek için tasarlanmış tedavinin temel dayanağıdır. Antibiyoterapide asıl amaç, endobronşiyal enfeksiyonun yoğunluğunu azaltarak ve progresif akciğer hasarını geciktirmektir.

Oral Antibiyoterapi

KF’li bir hastada oral antibiyotik tedavisi solunum yolu kültürlerinde patojenik organizmaların tanımlanması ve in vitro duyarlılık testleri ile yönlendirilir. SA (MRSA veya MSSA), tipi belirlenemeyen H. influenzae, PA dahil yaygın organizmalar dışında B. cepacia ve diğer Gram-negatif bakterilerle sıklıkla karşılaşmaktadır. Ortalama tedavi süresi 2 haftadır ve maksimum dozlar önerilir [70].

Aerosolize Antibiyoterapi

Aerosolize antibiyotikler, solunum yolları P. aeruginosa ile enfekte olduğunda genellikle günlük tedavinin bir parçası olarak kullanılır. Tobramisin, kolistin veya aztreonam inhalasyonu semptomları azaltabilir, pulmoner fonksiyonu iyileştirebilir ve pulmoner alevlenmelerin atak sayısını azaltabilir. Aerosol antibiyotik tedavisinin bir diğer önemli endikasyonu, ilk tespitten sonra PA’nın solunum yollarından

eradikasyonudur [71]. Sonuç olarak yeniden enfeksiyon sıklıkla görülmesine rağmen, erken enfeksiyon tedavisi önerilmektedir. Tobramisin nebulizatörle, 12 saat arayla 300 mg dozunda 28 gün uygulanıp, ardından 28 gün ara verme şeklinde yapılır [72]. Kolistin ise 1 ay-2 yaş arasındaki olgularda 12 saatte bir 500,000-1 milyon ünite, 2 yaş üstündeki olgularda da 12 saatte bir 1-2 milyon ünite nebulizasyon yoluyla uygulanabilir. Tedavi 3 ay aralıksız kullanıldıktan sonra solunum yolu kültürü ile durum değerlendirilmelidir (Tablo 3) [73, 74].

Intravenöz Antibiyoterapi

Hastaların akut pulmoner alevlenmelerinde oral antibiyotiklere ve yoğun ev önlemlerine rağmen yanıt alınamayan hastalar için, intravenöz antibiyotik tedavisi endikasyonu doğar. İdeal tedavi süresi hastaya göre farklılık gösterebilir.

Genel olarak PA enfeksiyonunun tedavisinin 2 ilaç tedavisi gerektirdiği düşünülmektedir. SA veya diğer organizmaların optimum şekilde kapsanması için 3. bir ajan verilebilir. Tedavide izlemde, kültür sonuçlarının yanında hastanın klinik yanıtı değerlendirilir. Hastalar iyileşme göstermiyorsa, sağ kalp yetmezliği, astım veya araya giren viral enfeksiyonlar, *Aspergillus fumigatus* (özellikle ABPA), tüberküloz olmayan mikobakteriler araştırılmalıdır. Dirençli bakteriyel organizmaların hastalar arasında nozokomiyal yayılımını önlemek için hem ayakta hem de yatan hastanın tıbbi ortamında enfeksiyon kontrolü kritik öneme sahiptir.

Tablo 3: KF akciğer alevlenmesinde sık görülen mikroorganizmalar ve tedavisinde kullanılan antibiyotik dozları [73, 74]

Bakteri	Antibiyotik	Çocuk Dozu(günlük)
Staphylococcus aureus	Cefazolin	120 mg/kg, 3 dozda ıv
	Flukloksasin	100-200 mg/kg, 3-4 dozda po,ıv
	Nafsilin	100-200 mg/kg 4 dozda,ıv
	Klindamisin	20-40 mg/kg, 2-4 dozda po,ıv
	Vankomisin	40 mg/kg 2-4 dozda ıv
	Linezolid	10-20 mg/kg 2 dozda po,ıv
MRSA	Amoksisilin	50-100 mg/kg 3 dozda po
Haemophilus influenzae	Amoksisilin-Klavunik asit	50-100 mg/kg 3 dozda po
	Sefuroksimaksetil	20-30 mg/kg 2 dozda po
	Azitromisin	10 mg/kg tek doz po
	Klaritromisin	15 mg/kg 2 dozda po
	Seftazidim	150-200 mg/kg 3 dozda ıv
	Piperasilin	400 mg/kg 4 dozda ıv
Pseudomonas aeruginosa	İmipenem	50-100 mg/kg 4 dozda ıv
	Meropenem	60-120 mg/kg 3 dozda ıv
	Tobramisin	10 mg/kg 1-3 dozda ıv
	Amikasin	20-30 mg/kg 3 dozda ıv
	Siprofloksasin	20-30 mg/kg 2 dozda po,ıv
	Cefepim	100-150 mg/kg 2-3 dozda ıv
	Kolistin	75.000 ü/kg 3 dozda ıv

2.10.4. Bronkodilatatör tedavi

Kistik Fibrozis tedavisinde esas amaç bronkopulmoner hasara sebebiyet veren hipervizkosite karakterdeki mukusun klirensini artırmaktır. Beta-2 agonistler, bronkodilatör özelliklerine ek olarak mukosiliyer aktiviteyi de artırır. Kısa süreli kısa etkili inhaler beta-2 agonist kullanımının solunum fonksiyon testlerini düzelttiği saptanırken daha uzun kullanımlarda farklılık saptanması açısından yeterli kanıt yoktur [75]. KF’li hastalarda metilksantinlerin kullanımının ve yararlı etkilerinin olduklarına ait yeterli kanıt yoktur [76].

2.10.5. Antiinflamatuvar tedavi

KF'li olgularda, enfeksiyonlar ve koyu hava yolu salgıları nedeniyle yoğun nötrofilik iltihabi durum oluşmaktadır. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), 6 yaş üstü ve FEV1 değeri yüzde 60 üzeri olan olgularda önerilmekle birlikte, bu konuda sınırlı çalışma mevcuttur [77]. Makrolidlerin, *Pseudomonas Aeruginosa*'nın patojenitesini ve biyofilm oluşumunu sınırlaması nedeniyle kronik kolonizasyonu olan hastalarda azitromisinin akut enfeksiyonların çözülmesine ve kronik hava yolu hastalıklarında alevlenmelerin azalmasına katkıda bulunan birçok immünomodülatör etkisinin temelini oluşturur [78]. KF'te inhale kortikosteroidlerin (IKS) kullanımı değerlendirilen, çalışmaların hiçbirinde IKS'lerin akciğer fonksiyonları ve akut alevlenmelerin üzerine olumlu bir etkisi gösterilememiştir [79, 80].

2.10.6. Endokrinolojik sistem tutulumunun tedavisi

Pankreasın etkilenmesine bağlı olarak endokrin fonksiyonlarda olan bozulmayla birlikte diyabet gelişebilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransından diyabete kadar uzanabilen klinik tabloda, tedavide insülin verilmesi ve beslenmenin planlanması tedavinin temel prensiplerindendir. D vitamini yetersiz alım ve yetersiz emilimi nedeniyle; osteoporoz ve osteopeninin önlenmesi için kalsiyum ve D vitamini desteği önerilir [81].

2.10.7. Non-invazif mekanik ventilasyon

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) invaziv yöntemler kullanılmadan (endotrakeal tüp ya da trakeostomi olmadan) ventilasyonun sağlanmaya çalışılmasıdır [82]. Günümüzde en sık kullanılan yöntem BIPAP (bilevel positive airway pressure)'tır. BIPAP ekspiratuvar pozitif havayolu basıncı (EPAP) ve inspiratuvar havayolu basıncının (İPAP) kombinasyonu ile çalışmaktadır [83].

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon ile akut pulmoner alevlenmeler sırasında gaz değişiminde çok sayıda alveolün mevcut hale gelmesini kolaylaştırır, solunum kası performansında yardımcı solunum kaslarını kullanmayı azaltarak solunum iş yükünü hafifletir [84]. Hiperkapnik solunum yetmezliğinde ventilasyonu düzenlediği, uyku

kalitesini arttırdığı gösterilmiş, ayrıca son dönem akciğer hastalarında transplantasyon öncesinde köprü tedavisi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [85].

2.10.8. Akciğer transplantasyonu

Akciğer nakli ilk kez erişkinlerde 1963, pediatrik yaş grubunda ise 1986 yılında yapılmıştır [86]. Terminal dönem akciğer hastalığı olan KF' li olgular için, yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik bir tedavi yaklaşımıdır [87]. Olgunun FEV1 değeri yüzde 30'un altında ise veya FEV1'de hızlı düşüş, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks, kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizi varlığında hastalar erken dönemde nakil ekibine konsülte edilerek transplantasyon açısından değerlendirilmelidir. KF'te çift akciğer nakli önerilmektedir. Son dönem KF hastalarında akciğer transplantasyonu her ne kadar önemli bir tedavi yaklaşımı olsa da dönör sayısındaki azlık ve diğer bazı nedenlerden dolayı sınırlı sayıda yapılmaktadır [88].

2.10.9. Gastrointestinal tutulum tedavisi

KF'li hastaların çoğunda pankreas ekzokrin disfonksiyonu görülmektedir. Bu sorun zamanla kötüleşme eğilimindedir ve en az yüzde 85'i klinik olarak önemli pankreas yetmezliği geliştirir. Pankreatik yetmezlik saptanan hastaların asıl tedavisi pankreatik enzim replasman tedavisidir (PERT). Bu kapsüller değişen miktarlarda lipaz, proteaz ve amilaz içeren pankreas özleridir. Pankreatik enzim preparatı, mikroküreler içeren kapsüllerden oluşur. Daha büyük çocuklar ve yetişkinler genellikle kapsülü bütün olarak yutarlar. Daha küçük çocuklar ve bebekler için, enzimler, kapsülü açarak ve mikroküreleri yiyeceklerin üzerine serperek uygulanır. Öğün öncesinde, bebeklerde 1000 lipase ünite/kg, daha büyük çocuklarda 500 lipase ünite/kg olarak başlanır. Dozlama genellikle hastanın ağırlığına göre tahmin edilir ve hastanın yanıtına ve semptomlarına göre ayarlanır [81, 89]. PERT genellikle öğünlerin başında uygulanmalıdır. Hiç yağ içermeyen öğünlerde verilmesi gerekmez [81].

Karaciğer tutulumu hafif KCFT yüksekliğinden karaciğer yetmezliğine kadar geniş bir klinik tablo ile çıkabilir. Tedavide hepatik zedelenme, portal hipertansiyon ve siroz komplikasyonlarının önlenmesi amaçlanır. Tedavide oral safra asidi kullanılır [90]. Kolestazı olan hastalara orta zincirli trigliseridleri içeren yağlar kullanılmalıdır. Dekompanze siroz ve hepatik sentez yetmezliği gelişen hastalar, karaciğer

transplantasyonu yönünden deneyimli bir merkeze gönderilmelidir. Karaciğer zedelenmesi yapan diğer nedenleri önlemek için hepatit A ve B aşısı da mutlaka yapılmalıdır [91].

Gastroösefageal reflü KF'li hastalarda sık (%26,5-50) görülmektedir. Öksürük ile abdominal basıncın artması, uygulanan postural drenaj-fizyoterapi ve kullanılan ilaçlar gastroösefageal reflü gelişimini kolaylaştırmaktadır. Tedavide reflüyü artıran yiyecek ve ilaçlardan kaçınma, H₂ reseptör antagonisti / proton pompa inhibitörleri kullanılmakta olup, düzelme sağlanamazsa cerrahi tedavi uygulanmaktadır [92].

Mekonyum İleusu ve mekonyum tıkaç sendromunda lavman hem tanı hem tedavide kullanılır. Enema ile düzelmezse cerrahi tedavi gereklidir [93]. Distal İntestinal Obstrüksiyon Sendromu (DİOS) tedavisinde N-asetilsistein içeren enemalar kullanılır. Yanıt alınamazsa cerrahi tedavi yapılır. Kronik tedavide oral polietilen glikol solüsyonları, gaita yumuşatıcıları ve lifli gıdalar fayda sağlar [94]. İnvajinasyon KF hastalarının %1'inde görülür. Floroskopi ile hava veya kontrast madde ile redükte edilir, düzelmezse cerrahi tedavi uygulanır [95].

2.10.10. Beslenme ve vitamin desteği

Büyüme gelişmeyi değerlendirmek KF hastalarında öncelikli değerlendirilmesi gereken bir durumdur. KF hastaları genel olarak 3 ayda bir beslenme açısından değerlendirilmelidir [96]. Değerlendirme yapılırken antropometrik ölçümler kullanılır. Biyokimyasal olarak da belli aralıklarla; elektrolitler, asit-baz durumu, total protein-albumin, retinol ve retinol bağlayıcı protein, demir ve diğer mineral/eser element düzeyleri, yağda eriyen vitamin düzeyleri ve koagülasyon parametreleri ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir [97].

Bebeklerde beslenme ilk 4 ay sadece anne sütünden sağlanmalı anne sütü en az 12 ay devam edilmelidir. Ek gıdaya 4-6 ay arası başlanabilir. Sütten kesme döneminde enerjiden zengin gıdalar verilmelidir [96].

KF hastalarında enerji gereksinimi artmıştır. Bu yüzden verilecek enerji miktarı hesaplanırken normal sağlıklı bir çocuğun alması gereken enerjinin 1,2 ile 1,5 katı kadar verilmelidir. Enerjinin %15-20'sini protein, %35-40'ını yağdan ve kalan kısmını da karbonhidratlardan karşılamalıdır [73].

Yeterli ağırlık kazanımı olmayan ve yeterli kalori kazanımı sağlanamayan hastalara enteral beslenme desteği verilmelidir. Nazogastrik sonda ile kısa süreli beslenme veya daha uzun süre enteral yoldan beslenecekse gastrostomi ile beslenime yönlendirilmelidir [98]. Bu amaçla kalori yoğunluğu yüksek (1,0-1,5 kkal/ml) özel enteral formül mamalar tercih edilmelidir. Enteral beslenme ile enzim tedavisi de verilmelidir [99].

KF hastalarında hem patofizyolojisi gereği hem de kişiye, mevsime ve aktiviteye göre değişmekle beraber günlük tuz alımı önerilmektedir. Hastalarının sekresyonları yeterince hidrate olmadığından, erken çocukluk döneminde, özellikle sıcak havalarda veya akut gastroenteritte oral hidrasyona dikkat edilmesi, bozulmuş mukus klirensi ile ilişkili komplikasyonları en aza indirebilir. Dehidratasyon için intravenöz tedaviye erken başlanmalıdır [100].

KF hastalarının pankreaslarında yetersizlik olduğu için yağda eriyen vitamin eksikliği sık görülmesi nedeniyle bu vitaminlerin (A, D, E, K) suplementasyonu sağlanmalıdır [101]. Ağır tuz kayıplarında hastanede parenteral tedavi gerekir [100]. Kalsiyum desteği hızlı kemik büyümesinin olduğu adolesan dönemde ve kemik mineral dansitesi düşük olan çocuklarda yapılmalıdır [102].

Sonuç olarak KF'li bireylerde vücut kitle indeksi (BMI) ile akciğer fonksiyonları arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Yetersiz beslenmenin akciğer fonksiyonlarını ve prognozu doğrudan etkilediği gösterilmiştir [103]. Bu nedenle KF'li bireylerin beslenme durumuna özen gösterilmelidir.

Modülatör İlaç Tedavisi

KFTR modülatörleri, kusurlu CFTR proteininin üretimini, hücre içi işlemlerini ve/veya işlevini iyileştirerek etki gösteren bir ilaç sınıfıdır [104]. Endikasyonları ve etkinlikleri, bireysel bir hastadaki CFTR gen mutasyonlarına bağlıdır.

İvacaftor, kişiye özgü tedavide kullanılan ilk KFTR güçlendiricisidir. Sınıf III grubunda yer alan G551D mutasyonu taşıyan hastalar için geliştirilmiştir. Bu ilacın solunum fonksiyon testlerini düzelttiği, kilo alımını sağladığı ve akciğer enfeksiyonunu azalttığı bilinmektedir [105]. İvacaftor-Lumacaftor kombinasyonu ise F508del mutasyonu taşıyan hastalar için geliştirilmiş olup KFTR proteinin doğru bir

şekilde katlanması ve hücre zarına yerleşip aktivite göstermesi mümkün olmaktadır. Yine bu hastaların SFT'lerinde hafif düzelmeye yol açtığı, akut alevlenmelerin sayısında azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Tezacaftor-Ivacaftor kombinasyonu mutant KFTR proteininin doğru katlanıp kanal aktivitesi göstermesini sağlamaktadır [106]. Elaxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor üçlü kombinasyonu ise homozigot ve heterozigot F508del mutasyonu taşıyan hastalar için tasarlanmıştır. Bu ilaç işlevsel ve sayıca daha fazla CFTR proteininin hücre zarına yerleşimini sağlamaktadır [107]. Bir diğer üçlü ilaç kombinasyonu olan VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor de Trikafta gibi homozigot ve heterozigot F508del mutasyonu taşıyan hastalar için tasarlanmıştır [108].

Son zamanlarda KFTR fonksiyonundaki temel kusuru düzelten ilaçların geliştirilmesi, KF'de modifiye edici tedavi imkanını önemli ölçüde geliştirmiştir. Anoctamin-1 (ANO-1; TMEM16A) gibi CFTR dışındaki diğer klor kanallarının aktivitesinin artırılması da tedavi hedeflerinden birisi olup; hedef bölge blokeri in vitro ve fare kistik fibroz modellerinde test edilmiştir ve fare modellerinde mukus dinamiklerini iyileştirdiğini göstermektedir. [109].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma, 01.01.2015 – 01.01.2023 tarihleri arasında, tarama programına katılmış, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KF tanısı alan 0-8 yaş aralığındaki çocuk hasta ve annelerinden (n:71) oluşmaktadır.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya katılan hastalar YTP'ye göre tarama pozitif KF (grup I), tarama negatif KF (grup II) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların annelerine ise psikiyatrik durumunun değerlendirilmesi kapsamında PHQ-9 ölçeği ve GAD-7 ölçeği kullanılarak anket formu uygulandı.

3.2.1. Araştırmaya dahil edilme/ dışlama kriterleri:

Araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

- Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KF hastalığı ile takip edilen YTP'ye girmiş olan tüm hastalar
- KF tanısı almış çocuğun bakımı ile ilgili birinci derecede sorumlu olan ebeveyn olması, araştırmada kullanılacak veri toplama araçlarındaki soruların yanıtlanmasına engel olacak duyuşsal, bilişsel bir durumun olmaması ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmesi olarak belirlenmiştir.

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- Hasta ve/veya yasal varislerinin çalışmanın herhangi bir zamanında çalışmadan çekilmesi
- Araştırmayı kabul etmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

3.2.2. Verilerin toplanması

Araştırma verileri, Veri Toplama Formu (Ek-A), GAD-7 ölçeği (Ek-B) ve PHQ-9 Ölçeği (Ek-C) kullanılarak araştırmacı tarafından online ortamında, telefon görüşme yöntemi ile toplanmıştır.

Katılımcılara çocuklarının yaşı, ne kadar süre ile tanı aldıkları, hastane yatışı ve ilaç kullanımı öyküsü, annenin yaşı, annenin eğitim durumu, ailede çocuk sayısı, ekonomik ve sosyal destek alıp almadıkları sorgulanarak veri toplama formuna kaydedildi.

Hastaların annelerine ise PHQ-9 (Patient Health Questionnaire; Hasta sağlık anketi) ölçeği ve GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Questionnaire; Yaygın anksiyete bozukluğu) ölçeği kullanılarak anket formu uygulandı [110]. Hasta Sağlık Anketi-9 (PHQ-9), Hasta Sağlık Anketi'ne dayalı 9 semptomu sorgulayan ve DSM-IV kriterlerine göre depresyon tanısı koyan bir ölçümdür [5]. Kurt Kroenke ve arkadaşları tarafından onaylanmıştır [111]. Türkiye'de validasyon çalışması, Sarı ve ark. (2016) tarafından yapılmıştır [112]. GAD-7, yaygın anksiyete bozukluğuna dayalı ve DSM-IV kriterlerine temsil eden yedi maddeden oluşan bir ölçümdür. YAB-7'nin Türkçe versiyonunun iç tutarlılık güvenirliği (Cronbach's $\alpha = .85$) ve test-tekrar test güvenirliği (sınıf içi korelasyon = 0.83) iyi olarak bildirilmiştir [113]. Hastalardan son 2 hafta boyunca her semptomdan ne sıklıkta rahatsız olduklarını 4'lü Likert tipi derecelendirme ölçeği kullanarak belirtmeleri istendi. Hem PHQ-9 hem de GAD-7 sonuçlarında anksiyete ve depresif semptom şiddeti için puan aralıkları: semptom yok (1-4), hafif (5-9), orta (10-15) ve şiddetli (15+) düzeyde anksiyete/depresyon belirtileri gösterdiğini belirtmektedir.

Hastaların annelerinin depresyon ve anksiyete skorlarının tarama programı ve sosyodemografik açıdan ilişkisi karşılaştırıldı.

3.2.3. Etik kurul onayı

Çalışma konusu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik kurulu tarafından 01.02.2022 tarihinde tez konusu olarak uygun bulunmuştur.

Çalışmanın etik kurulu Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 24.01.2023 tarihinde görüşülerek E-54022451-050.05.04-95113 Nolu sayı ile onaylanmıştır (Ek-4).

Araştırmaya katılan KF tanısı almış çocukların annelerinden de araştırmanın gönüllük esasına dayandığını ve verdikleri bilgilerin bilimsel amaçlı kullanılacağını açıklayan

Bilgilendirilmiş Onam Formu (Ek-5) ile araştırma onamı alınmıştır. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna bağlı kalınarak yapılmıştır.

3.2.4. Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi

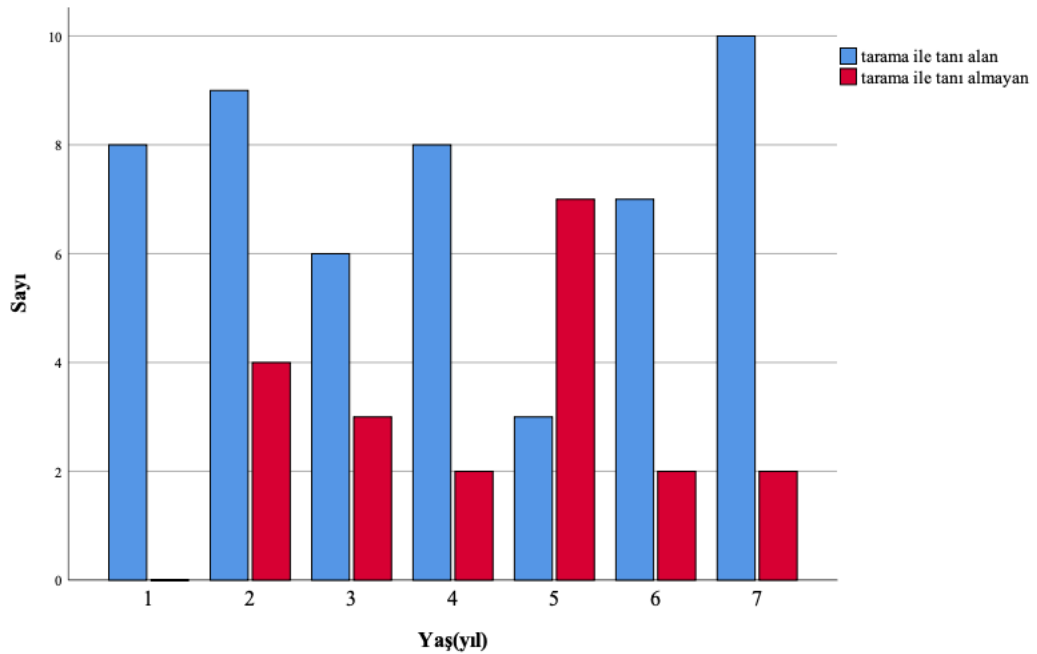
İstatistiksel yöntem

SPSS version 21.0 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı, Microsoft Office Excel-sürüm 16.71 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca (25-75 persentil); minimum ve maksimum değer olarak gösterildi. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterildi. Kategorik veriler, gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in Kesinlik testi ile karşılaştırıldı. İki'den fazla kategorili istatistiksel açıdan anlamlı çıkan analizlerin post hoc test (Bonferroni Metodu) analizi yapıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grubun kıyasında Student's t test, normal dağılmayanlar için Mann Whitney -U Testi kullanıldı. Sürekli veriler arası ilişki, normal dağılmayanlara Spearman korelasyon testi ile bakıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

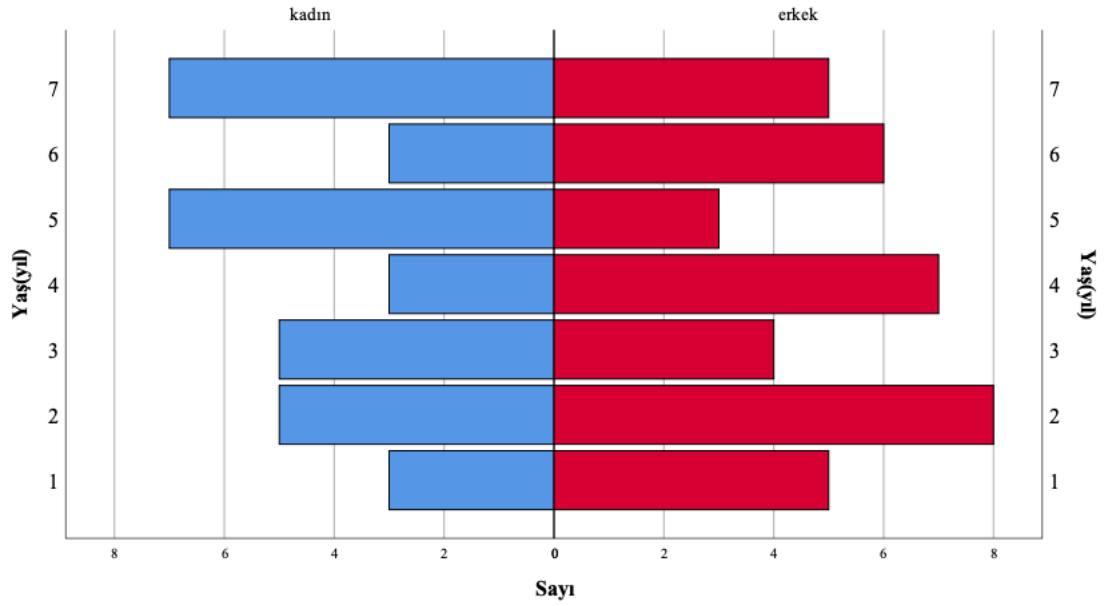
Ülkemizde 1 Ocak 2015 tarihinden itibaren ulusal YTP sonrası kliniğimiz kistik fibrozis merkezinden KF tanısı alan 71 hasta çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen toplamda 71 adet KF tanısı alan hastanın; 51 (%71,8)'i tarama ile tanı almışken, 20 (%28,2)'si tarama ile tanı almamıştır. Toplam 71 hastanın yaş medyan değeri 4 (2-6), tarama ile tanı alan hastaların yaş medyan değeri 4 (2-6), tarama ile tanı almayanların yaş medyan değeri 5 (3-5)'tir. Hastaların yaş dağılım grafiği Şekil 3'de verilmiştir.



Şekil 3: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Yaş Dağılımı

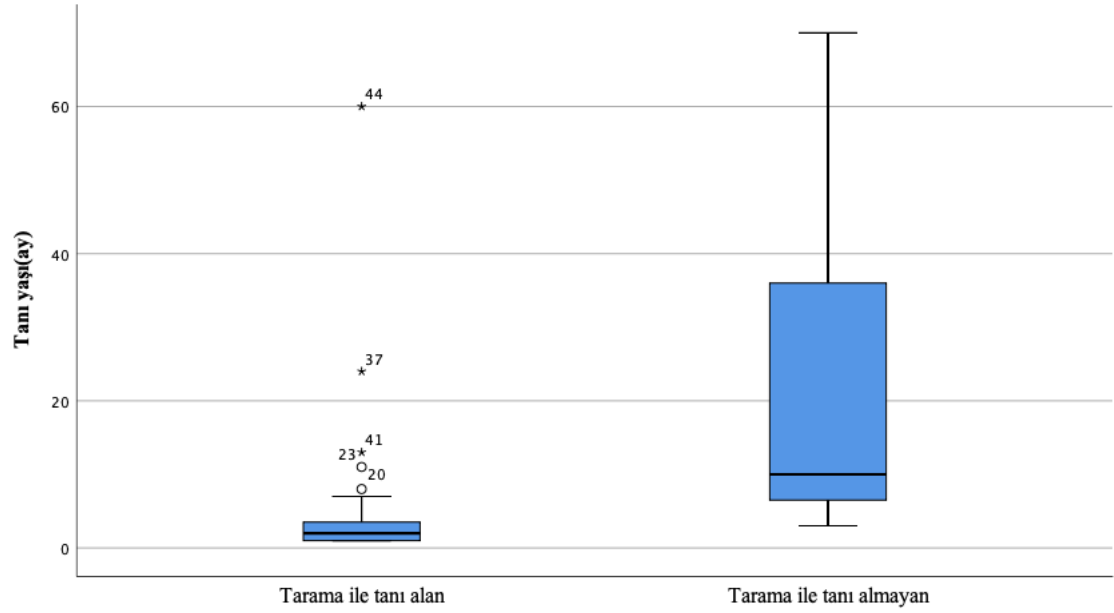
KF tanısı alan hastalarımızı cinsiyetlere göre değerlendirdiğimizde 33 (%46,5)'ü kız, 38 (%53,5)'i erkektir. Tarama ile tanı alan hastaların 21 (%41,2)'i kız 30 (%58,8)'u erkek; tarama ile tanı almayanların 12 (%60)'si kız, 8 (%40)'i erkektir. Hastaların cinsiyet ve tarama ile tanı alıp almama durumu açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,153$). Hastaların yaş-cinsiyet dağılımın grafiği Şekil 4'de verilmiştir.



Şekil 4: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Yaş-Cinsiyet Dağılımı

Hastalarımızı genetik yatkınlık açısından değerlendirdiğimizde tüm hastalarımızın 27 (%38)'sinde akraba evliliği mevcuttu. Tarama ile tanı alan hastaların 17 (%33,3)'sinde akraba evliliği öyküsü varken, tarama ile tanı almayanların 10 (%50)'unda bu öykü vardır. Tarama ile tanı alan hastaların 5 (%9,8)'inde kardeşte KF öyküsü mevcutken, tarama ile tanı almayanların 2(%10)'sinde öykü vardır.

Hastalarımızı tanı aldıkları yaş değerlendirildiğinde tarama ile tanı alanlarının en erken tanı yaşı 1 ay, tanı yaşı medyan değeri 2 (1-4) ay olarak saptandı. Tarama ile tanı almayanların en erken tanı yaşı 3 ay, tanı yaşı medyan değeri 10 (6,25-36) ay olarak bulundu. İki grubun tanı yaşı medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$) (Şekil 5).



Şekil 5: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Tanı Yaşı

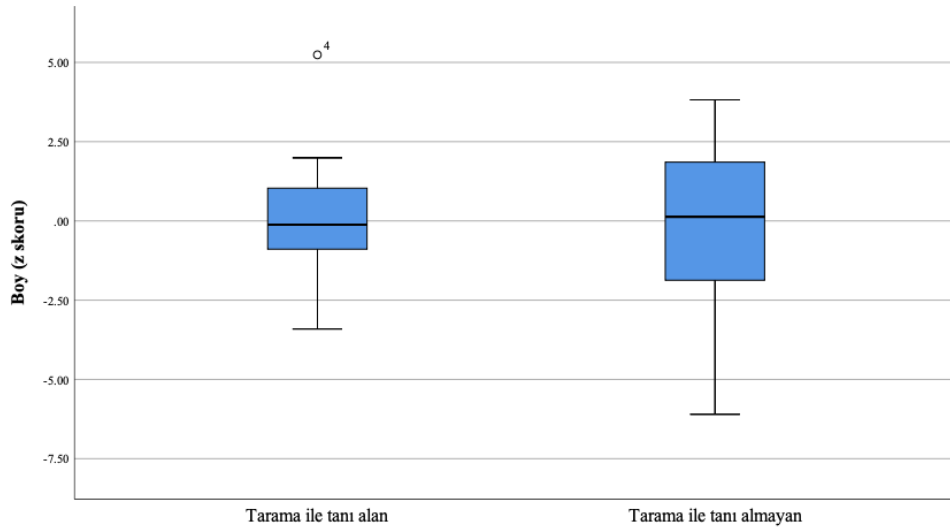
Tarama ile tanı alan hastaların 38 (%74,5)'inin tanı yaşı 1-3 ay, 7 (%13,7)'sinin tanı yaşı 4-6 ay, 3 (%5,9)'ünün tanı yaşı 7-12 ay, 3 (%5,9)'ünün tanı yaşı ≥ 13 aydır. Tarama ile tanı almayan hastaların 1 (%5)'inin tanı yaşı 1-3 ay, 4 (%20)'ünün tanı yaşı 4-6 ay, 6 (%30)'sının tanı yaşı 7-12 ay, 9 (%45)'unun tanı yaşı ≥ 13 aydır (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri

Özellik	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
Hasta Sayısı n(%)	51(%71,8)	20 (%28,2)	
Yaş (yıl) ¹	4 (2-6)	5 (3-5)	
Cinsiyet			
Kız n (%)	21 (%41,2)	12 (%60)	
Erkek n (%)	30 (%58,8)	8 (%40)	
Ailede KF* Öyküsü			
Yok (%)	46 (%90,2)	18 (%90)	
Var (%)	5 (%9,8)	2 (%10)	
Akraba Evliliği			
Öyküsü	34 (%66,7)	10 (%50)	
Yok (%)	17 (%33,3)	10 (%50)	
Var (%)			
Tanı Yaşı (ay) ¹	2 (1-4)	10 (6,25-36)	<0,001
Tanı Yaşı (ay) (%)			
1-3 ay	38 (%74,5)	1 (%5)	
4-6 ay	7 (%13,7)	4 (%20)	
7-12 ay	3 (%5,9)	6 (%30)	
≥ 13 ay	3 (%5,9)	9 (%45)	

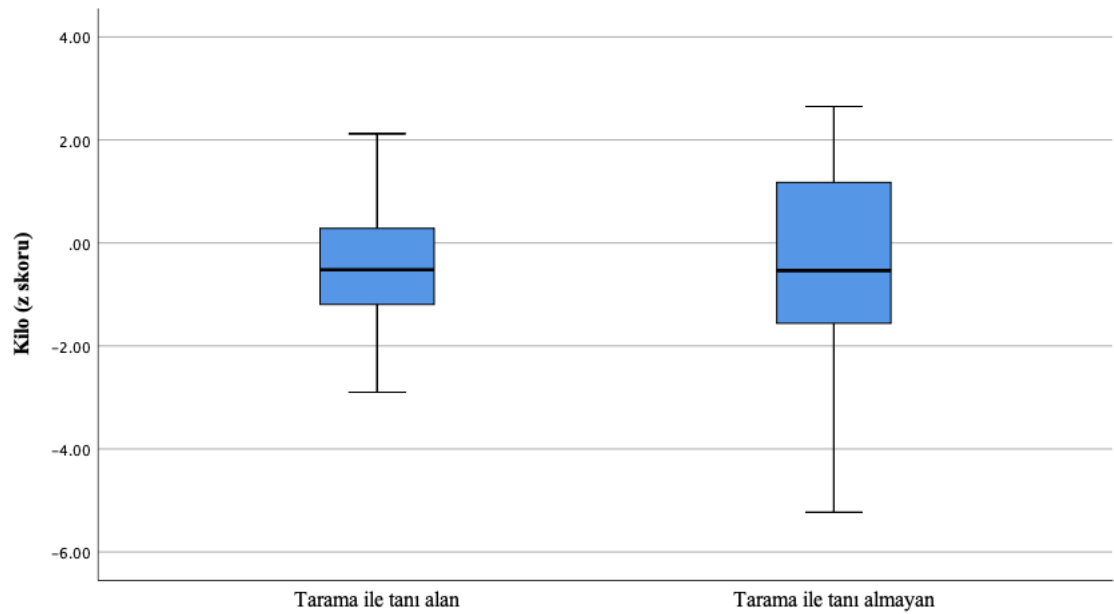
¹Medyan (25p-75p) ^aMannWhitney U Testi *Kistik Fibrozisi Olan Kardeş

Hastalarımızı demografik olarak değerlendirdiğimizde tarama ile tanı alan hastaların boy ortalama değeri; $104 \pm 17,8$, tarama ile tanı almayan hastaların boy ortalama değeri $105,3 \pm 15,5$ 'tür. Tarama ile tanı alan hastaların boy z skoru medyan değeri $-0,12$ ($-0,95$ - $1,08$), tarama ile tanı almayan hastaların boy z skoru medyan değeri $0,13$ ($-2,5$ - $2,07$)'tür. Ortalama z skoru -2 altında olan 9 hasta mevcuttur. Tarama pozitif hastada 4 hastanın boy z skoru -2 altında iken tarama negatif grupta 5 hasta mevcuttur. Medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,712$) (Şekil 6) (Tablo4)



Şekil 6: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Boy z Skoru

Tarama ile tanı alan hastaların kilo ortalama değeri $16,6 \pm 6$, tarama ile tanı almayan hastaların kilo ortalama değeri $18 \pm 6,6$ 'dir. Tarama ile tanı alan hastaların kilo z skoru medyan değeri $-0,52$ ($-1,22$ - $0,32$), tarama ile tanı almayan hastaların kilo z skoru medyan değeri $-0,53$ ($-1,63$ - $1,23$)'tür. Ortalama z skoru -2 'nin altında 6 hasta mevcuttur. Tarama pozitif hastada 4 hastanın kilo z skoru -2 altında iken tarama negatif grupta 2 hasta mevcuttur. Medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0,843$) (Şekil 7) (Tablo 5).



Şekil 7: Çalışmaya Katılan Kistik Fibrozis Hastalarının Kilo z Skoru

Tablo 5: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Boy-Kilo Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Özellik	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
Boy ² (cm)	104±17,8	105,3±15,5	
Boy ¹ (z skoru)	-0,12 (-0,95-1,08)	0,13 (-2,5-2,07)	0,712
Kilo ² (kg)	16,6±6	18±6,6	
Kilo ¹ (z skoru)	-0,52 (-1,22-0,32)	-0,53 (-1,63-1,23)	0,843

¹Medyan (25p-75p) ²Ortalama ± Standart Sapma ^aMannWhitney U Testi

Çalışmaya alınan KF hastalarının tanı anında semptomlar açısından değerlendirilmesine baktığımızda; tarama ile tanı alan hastaların 31(%60)'i semptomatikken, tarama ile tanı almayan hastaların 19 (%95)'u semptomatiktir ve istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır (p=0,004). Tarama ile tanı alan hastaların 5 (%9,8)'inde mekonyum ileusu varken, tarama ile tanı almayan hastaların 1(%5)'inde mekonyum ileusu vardır ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (p=0,668). Tarama ile tanı alan hastaların başvuru sırasında 13 (%25,5)'ünde akciğer bulgusu varken, tarama ile tanı almayan hastaların 13 (%65)'inde akciğer bulgusu vardır ve istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (p=0,002). Tarama ile tanı alan hastaların başvuru sırasında 10 (%19,6)'unda büyüme geriliği varken, tarama ile tanı almayan hastaların 13 (%65)'ünde ilk geliş şikayetinde büyüme geriliği vardır ve istatistiksel açıdan

anlamli fark mevcuttur ($p<0,001$). Tarama ile tanı alan hastaların başvuru sırasında 14 (%27,5)'ünde yağlı, pis kokulu ve fazla sayıda dışkılama varken, tarama ile tanı almayan hastaların 11 (%55)'inde yağlı, pis kokulu ve fazla sayıda dışkılama vardır ve istatistiksel açıdan anlamli fark mevcuttur ($p=0,029$). Tarama ile tanı alan hastaların başvuru sırasında 7 (%13,7)'inde psödobartter sendromu varken, tarama ile tanı almayan hastaların 5 (%25)'inde psödobartter sendromu vardır ve istatistiksel açıdan anlamli fark yoktur ($p=0,29$). Tarama ile tanı alan hastaların 3 (%5,9)'ünde sepsis varken, tarama ile tanı almayan hastaların 3 (%15)'inde sepsis vardır ve istatistiksel açıdan anlamli fark yoktur ($p=0,340$) (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Başvuru Semptomları Açısından Değerlendirilmesi

Özellik	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
Asemptomatiklik			
Yok (%)	31(%60,8)	19(%95)	0,004 ^a
Var (%)	20(%39,2)	1(%5)	
Mekonyum İleusu			
Yok (%)	46(%90,2)	19(%95)	0,668 ^b
Var (%)	5(%9,8)	1(%5)	
Akciğer Bulgusu			
Yok (%)	38(%74,5)	7(%35)	0,002 ^a
Var (%)	13(%25,5)	13(%65)	
BGG*			
Yok (%)	41(%80,4)	7(%35)	<0,001 ^a
Var (%)	10(%19,6)	13(%65)	
Diyare			
Yok (%)	37(%72,5)	9(%45)	0,029 ^a
Var (%)	14(%27,5)	11(%55)	
Psödobartter sendromu			
Yok (%)	44(%86,3)	15(%75)	0,29 ^b
Var (%)	7(%13,7)	5(%25)	
Sepsis			
Yok (%)	48(%94,1)	17(%85)	0,340 ^b
Var (%)	3(%5,9)	3(%15)	

*Büyüme Gelişme Geriliği ^aPearson Ki-kare Testi ^bFisher'in Kesinlik Testi

Çalışmaya alınan KF hastalarının klinik başlangıç aylarının değerlendirilmesine baktığımızda; tarama ile tanı alan hastaların gastrointestinal sistem semptomları başlangıç ayı medyan değeri 5 (2-15,75), tarama ile tanı almayan hastaların medyan değeri 7 (4,5-15); medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamli fark yoktur ($p=0,482$). Tarama ile tanı alan hastaların solunum sistemi semptomları başlangıç ayı

medyan değeri 4 (2-12), tarama ile tanı almayan hastaların medyan değeri 6 (3-18); medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,266$) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Klinik Başlangıç Aylarının Değerlendirilmesi

Özellik ¹	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
GİS Semptomları	5 (2-15,75)	7 (4,5-15)	0,482
Solunum Semptomları	4 (2-12)	6 (3-18)	0,266

¹Medyan (25p-75p) ^aMannWhitney U Testi GİS: Gastrointestinal Sistem

Çalışmaya alınan KF hastalarının tanı yaşları ile klinik başlangıç ayları arasındaki ilişkiye baktığımızda; tarama ile tanı alan hastaların tanı yaşı ile gastrointestinal sistem semptomları başlangıç ayı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,641$). Tarama ile tanı alan hastaların tanı yaşı ile solunum sistem semptomları başlangıç ayı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,523$). Tarama ile tanı almayan hastaların tanı yaşı ile gastrointestinal sistem semptomları başlangıç ayı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,328$). Tarama ile tanı almayan hastaların tanı yaşı ile solunum sistem semptomları başlangıç ayı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,358$) (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Tanı Yaşları ile Klinik Başlangıç Ayları Arasındaki İlişki

Özellik	GİS Semptomları		Solunum Semptomları	
	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri
Tarama ile tanı konulanların tanı yaşı (ay)	0,072	0,641	0,096	0,523
Tarama ile tanı konulmayanların tanı yaşı (ay)	0,282	0,328	0,223	0,358

GİS: Gastrointestinal Sistem *Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Çalışmaya alınan asemptomatik başlangıçlı KF hastalarının tanı yaşları ile klinik başlangıç ayları arasındaki ilişkiye baktığımızda; hastaların gastrointestinal semptomları ortalama 11,5 ay ve hastaların tanı yaşı ile gastrointestinal sistem semptomları başlangıç ayı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,943$). Hastaların solunum sistem semptomları ortalama 10,4 ay ve hastaların tanı

yaşı ile solunum sistemi semptomları başlangıç ayı ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon yoktur ($p=0,564$) (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Aseptomatik Başlangıçlı Kistik Fibrozis Hastalarının Tanı Yaşları ile Klinik Başlangıç Ayları Arasındaki İlişki

Özellik	GİS Semptomları		Solunum Semptomları	
	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri
Tanı yaşı (ay)	-0,019	0,943	0,137	0,564

GİS: Gastrointestinal Sistem *Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Hastanın YTP sonuçlarına annenin kimlik numarası kullanılarak ulaşılabilir olduğundan, annelerden bu bilgiyi vermek istemeyen 8 bebeğin IRT değerlerine ulaşılammıştır. Yine bu hastaların 20 tanesinin ilk IRT değerlerinde çalışma yok ikinci IRT değerleri düşük, 1 hastanın ilk IRT değeri uygunsuz ikinci IRT değerinde çalışma olmayarak KF tanısını almıştır. Tarama ile tanı alan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 165,8 (127-243,9); tanı almayan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 68,5 (21,5-81,2)'tur ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$). Tarama ile tanı alan hastaların IRT-2 (ng/m) medyan değeri 154,9 (106,7-196); tanı almayan hastaların IRT-2 (ng/m) medyan değeri 41,2 (28,8-64,7)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Özellik ¹	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
IRT-1(ng/m)	165,8(127-243,9)	68,5(21,5-81,2)	<0,001
IRT-2(ng/m)	154,9(106,7-196)	41,2(28,8-64,7)	<0,001

IRT : İmmun Reaktif Tripsinojen ¹Medyan (25p-75p ^aMannWhitney U Testi

Tarama ile tanı alan hastaların 42 (%84)'sinde ter testi (mmol/L) pozitif değer, 6 (%12)'sında ter testi (mmol/L) ara değer, 2 (%4)'si negatif değerdedir. Tarama ile tanı almayan hastaların 12 (%66,7)'sinde ter testi (mmol/L) pozitif değerdedir, 6

(%33,3)'sında ter testi (mmol/L) ara değerdedir ve arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,131$). Tarama ile tanı alan hastaların ter testi (mmol/L) ortalama değeri $75,37 \pm 23,8$; tarama ile tanı almayan hastaların ter testi (mmol/L) ortalama değeri $64,05 \pm 18,3$ 'tür ve ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,085$) (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Ter Testi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi pozitif değerleri ara değerün üstüne yazalım

Özellik	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p Değeri
Ter Testi (mmol/L)			
Pozitif Değer (%)	42 (%84)	12 (%66,7)	0,131 ^a
Ara Değer (%)	6 (%12)	6 (%33,3)	
Negatif Değer (%)	2 (%4)	0	
Ter Testi ¹ (mmol/L)*	$75,37 \pm 23,8$	$64,05 \pm 18,3$	0,085 ^b

¹Ortalama± Standart Sapma ^aPearson Ki-Kare Testi ^bStudent t Testi

Ter testi (mmol/L) pozitif değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 177,5 (131,9-249,3), ter testi (mmol/L) pozitif değer tarama ile tanı almayan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 29 (21,5-49,4)'dur, medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,004$). Ter testi (mmol/L) pozitif değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-2 (ng/m) medyan değeri 160,6(112,5-201,4), ter testi (mmol/L) pozitif değer tarama ile tanı almayan hastaların IRT-2 (ng/m) medyan değeri 41,5(29,6-70,7)'dur ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışmaya Alınan Ter Testi Pozitif Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Özellik ¹	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
IRT-1(ng/m)	177,5(131,9-249,3)	29(21,5-49,4)	0,004
IRT-2(ng/m)	160,6(112,5-201,4)	41,5(29,6-70,7)	<0,001

IRT : İmmun Reaktif Tripsinojen ¹Medyan (25p-75p ^aMannWhitney U Testi

Ter testi (mmol/L) ara değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 130,8(116,1-219,2), ter testi (mmol/L) ara değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-2(ng/m) medyan değeri 128,8(82,2-203,7)'tür. Ter testi (mmol/L) ara değer tarama ile tanı almayan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 80,5; minimum değeri 68,5, maksimum değeri 92,52 iken; ter testi (mmol/L) ara değer tarama ile tanı almayan hastaların IRT-2(ng/m) medyan değeri 33,5; minimum değeri 1,70, maksimum değeri 65,44'tür. Ter testi (mmol/L) negatif değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri 117,6; minimum değeri 93,8, maksimum değeri 141,4 iken; Ter testi (mmol/L) negatif değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-2(ng/m) medyan değeri 90,4; minimum değeri 85,1, maksimum değeri 95,8'dir.

Tarama ile tanı alan hastaların, kantitatif yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) medyan değeri 79(64,75-89,75)'dur. Tarama ile tanı almayan hastaların, kantitatif yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) medyan değeri 61(50,5-73,75)'dir. Medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,036$) (Tablo 13). Tarama ile tanı alan hastaların, konduktivite yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) medyan değeri 106 (97,25-114,25)'tir. Ter testi (mmol/L) konduktivite yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) değeri olan bir hasta mevcuttur, hastanın ter testi (mmol/L) sonucu 120'dir.

Tablo 13: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Kantitatif Yöntemle Ölçülen Ter Testi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Özellik ¹	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
Kantitatif Yöntem	79(64,75-89,75)	61(50,5-73,75)	0,036

¹Medyan (25p-75p ^aMannWhitney U Testi

Tarama ile tanı alan hastaların, , kantitatif yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) ölçümü ile IRT-1(ng/m) ve IRT-2(ng/m) test sonuçları ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamaktadır ($p=0,054;0,168$). Tarama ile tanı alan hastaların, konduktivite yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) ölçümü ile IRT-1(ng/m) ve IRT-2(ng/m) test sonuçları ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamaktadır ($p=0,608;0,539$) (Tablo 14)

Tablo 14: Çalışmaya Alınan Tarama ile Tanı Konulan Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Özellik	IRT-1		IRT-2	
	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri
Kantitatif Yöntem Ter testi (mmol/L)*	0,313	0,056	0,315	0,054
Konduktivite Yöntem Ter testi (mmol/L)*	-0,216	0,608	0,539	0,168
IRT: İmmun Reaktif Tripsinojen *Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)				

Tarama ile tanı almayan hastaların, kantitatif yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) ölçümü ile IRT-1(ng/m) ve IRT-2(ng/m) test sonuçları ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamaktadır (p=0,600;0,960) (Tablo 15).

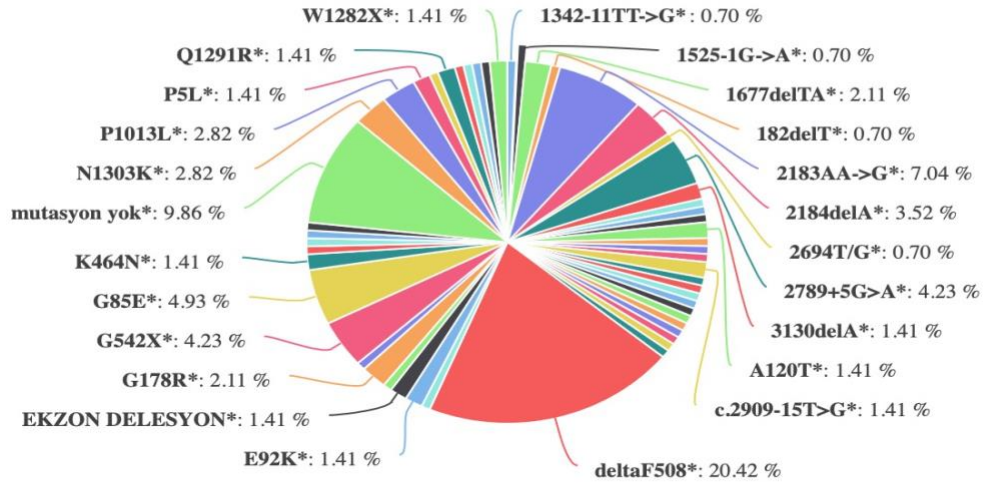
Tablo 15: Çalışmaya Alınan Tarama ile Tanı Konulmayan Kistik Fibrozis Hastalarının IRT-1 ve IRT-2 Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Özellik	IRT-1		IRT-2	
	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri	Korelasyon katsayısı(r)	p Değeri
Kantitatif Yöntem Ter testi (mmol/L)*	-0,400	0,600	-0,018	0,960
IRT : İmmun Reaktif Tripsinojen *Spearman Korelasyon(<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)				

Çalışmaya alınan KF hastalarının genotiplendirme sonuçlarına baktığımızda; 2 mutasyonu bilinen 62 (%87,3) hasta, tek mutasyonu bilinen 4 (%5,6) hasta, mutasyonu bilinmeyen 5 (%7,1) hasta mevcuttur (Tablo 16). Çalışmaya alınan KF hastalarının Genotip dağılımı Şekil 8’da verilmiştir.

Tablo 16: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Genotiplendirme Sonuçları

Özellik	2 Mutasyonu Bilinen n(%)	Tek Mutasyonu Bilinen n(%)	Mutasyonu Bilinmeyen n(%)
KF Hastaları n(%)	62 (%87,3)	4 (%5,6)	5 (%7,1)
KF:Kistik Fibrozis			



GENETİK			
1342-11TT->G*	1525-1G->A*	1677delTA*	182delT*
2184delA*	2694T/G*	2789+5G>A*	3130delA*
574delA*	621+1G>T*	A120T*	c.1330G>C*
c.2110C>T*	c.2909-15T>G*	c.3131A>G*	c.3388G>A*
c.4330delT*	c.4389G>A*	c.472dupa*	c.91C>A*
CFTRdele2*	D1152H*	D1312G*	deltaF508*
EKZON DELESYON*	F1052V*	G178R*	G21+11G->T*
G85E*	K464N*	K68E*	L732X*
mutasyon yok*	N1303K*	P1013L*	P5L*
R1066C*	R1070Q*	R1158X*	S466X(TAG)*
			W1282X*

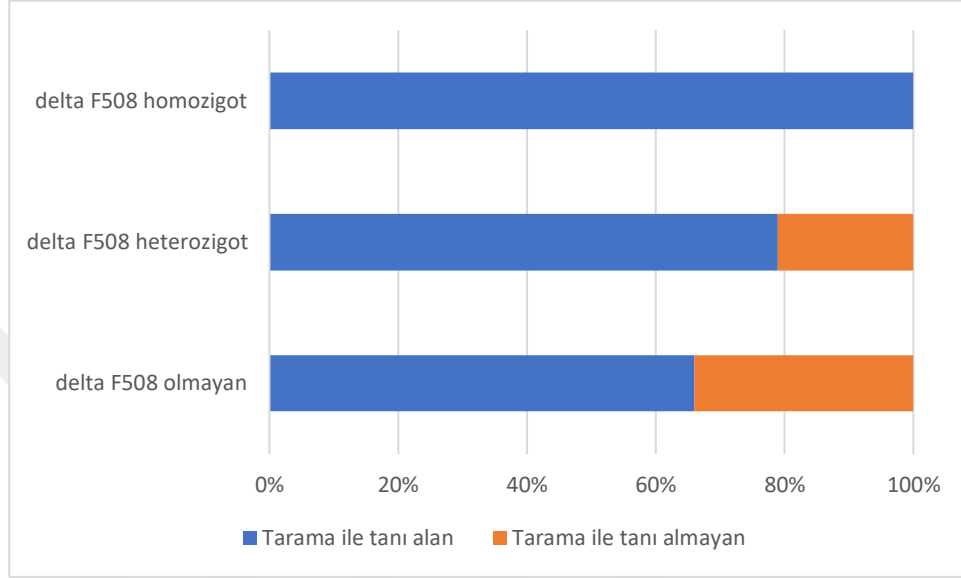
Şekil 8: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Genotiplendirme Dağılımları

Çalışmada; delta F508 olmayan 47 (%66,2) hasta, delta F508 heterozigot olan 19 (%26,8) hasta, delta F508 homozigot olan 5 (%7) hasta mevcuttur. Tüm hastalar içerisinde delta F508 olan ve olmayanların tarama ile tanı konulma durumu açısından aralarında istatistiksel anlamlılık yoktur ($p=0,124$). (Tablo 17) (Şekil 10). Çalışmaya katılan hastaların 5 (%7)'inde G542X geni mevcutken, 2 (%2)'sinde W1282X, 2 (%2)'sinde N130K geni mevcuttur.

Tablo 17: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının deltaF508 Varyant Prevalansı

Özellik	delta F508 olmayan n(%)	delta F508 heterozigot n(%)	delta F508 homozigot n(%)
KF Hastaları n(%)	47 (%66,2)	19 (%26,8)	5 (%7)

KF:Kistik Fibrozis



Şekil 9: Çalışmaya Katılan Hastaların Delta F508 Varyant Prevalansı

Tarama ile tanı alan hastaların servise yatış sayısı medyan değeri 1 (0-1) ve 7 hastamızın üçten fazla serviste yatış öyküsü mevcuttu. Tarama ile tanı almayan hastaların medyan değeri 1 (0-2,75) ve 3 hastanın 3'ten fazla yatışı mevcuttu. Medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,556$). Tarama ile tanı alan hastaların yoğun bakım ünitesine yatış sayısı medyan değeri 1 (0-1) ve 2 hastanın birden fazla yatışı mevcuttu. Tarama ile tanı almayan hastaların medyan değeri 1 (0-1) ve 2 hastanın birden fazla yatışı mevcuttu. Medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,564$) (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Servis ve Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sayılarının Değerlendirilmesi

Özellik ¹	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^a Değeri
Servise Yatış Sayısı	1(0-1)	1(0-2,75)	0,556
YBÜ* Yatış Sayısı	0(0-1)	0(0-1)	0,564

¹Medyan (25p-75p) ^aMannWhitney U Testi *Yoğun Bakım Ünitesi

Çalışmaya alınan hastaların; asemptomatik olanların servis yatış sayısı medyan değeri 1 (0-1); semptomatik olanların servis yatış sayısı medyan değeri 1 (0-3)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,057$). Asemptomatik olanların yoğun bakım yatış sayısı medyan değeri 0 (0-0); semptomatik olanların yoğun bakım yatış sayısı medyan değeri 0 (0-1)'dir ve medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19: Çalışmaya Alınan Asemptomatik ve Semptomatik Kistik Fibrozis Servis ve Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sayılarının Değerlendirilmesi

Özellik ¹	Asemptomatik	Semptomatik	p ^a Değeri
Servise Yatış Sayısı	1 (0-1)	1 (0-3)	0,057
YBÜ* Yatış Sayısı	0 (0-0)	0 (0-1)	<0,001

¹Medyan (25p-75p) ^aMannWhitney U Testi *Yoğun Bakım Ünitesi

Hastaların izlem sürecinde solunum yolu kültürlerinin üreme açısından kıyasladığımızda tarama ile tanı alan hastaların 43 (%84,3)'ünde Staphylococcus aureus mevcutken; tarama ile tanı almayan hastaların 9 (%45)'unda Staphylococcus aureus mevcuttur; aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p<0,001$). MSSA; tarama ile tanı konulan hastaların 31(%86,1)'inde, tarama ile tanı konulmayan hastaların ise 5(%3,9)'inde mevcuttur. MRSA; tarama ile tanı konulan hastaların 12(%75)'sinde, tarama ile tanı konulmayan hastaların ise 4(%25)'ünde mevcuttur. Duyarlılık açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,328$)(Tablo 20). Tarama ile tanı alan hastaların 25 (%49)'inde PA mevcutken; 26 (%51)'sında solunum yolu kültüründe PA üremesi olmamıştır. Tarama ile tanı almayan hastaların 3 (%15)'ünde PA üremesi mevcutken; 17 (%85)'sinde solunum yolu kültürlerinde PA üremesi olmamıştır ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,008$). Tarama ile tanı alan hastaların 7(%13,7)'sinde Klebsiella Pnömonia mevcutken; 44(%86,3)'ünde solunum yolu kültüründe üreme olmamıştır. Tarama ile tanı almayan hastaların 1(%5)'inde Klebsiella Pnömonia mevcutken; 19(%95)'unda solunum yolu kültüründe Klebsiella Pnömonia üremesi olmamıştır ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,427$).

Tablo 20: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Yolu Kültürü Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Özellik	<i>Staphylococcus aureus</i> n(%)	p ^a	MSSA n(%)	MRSA n (%)	p ^b
Tarama ile tanı konulanların n(%)	43(%84,3)	0,001	31(%86,1)	12(%75)	0,328
Tarama ile tanı konulmayan n(%)	9(%45)		5(%13,9)	4(%25)	
^a Pearson Ki-Kare Testi. ^b Fisher'in Kesinlik Testi					

Çalışmaya alınan KF hastalarında incelenen laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesine baktığımızda; tarama ile tanı alan hastaların 39 (%76,6)'unda fekal elastaz (ug/g) düşük düzeyde; 12 (%23,5)'sinde normal düzeydedir. Tarama ile tanı almayan hastaların 7 (%36,8)'sinde fekal elastaz (ug/g) düşük düzeyde; 12 (%63,2)'sinde normal düzeydedir. İki grup arasında fekal elastaz (ug/g) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur (p=0,002). Tarama ile tanı alan ve tarama ile tanı almayan hastaların fekal yağ (g/24 saat), Vitamin-A (ng/mL), Vitamin-D (ng/mL) ve Vitamin-E (mg/L) düzeyleri açısından aralarında istatistiksel anlamlılıklar bulunmamaktadır (p=1,000;0,175;0,299;1,000) (Tablo 21).

Tablo 21: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarında İncelenen Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Parametre (%)	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p Değeri
Fekal Elastaz (ug/g)			
Düşük Düzey	39(%76,6)	7(%36,8)	0,002 ^a
Normal Düzey	12(%23,5)	12(%63,2)	
Fekal Yağ (g/24 saat)			
Normal Düzey	2(%25)	1(%33,3)	1,000 ^b
Yüksek Düzey	6(%75)	2(%66,7)	
Vitamin-A (ng/mL)			
Düşük Düzey	7(%19,4)	0	0,175 ^b
Normal Düzey	29(%80,6)	11(%100)	
Vitamin-D (ng/mL)			
Düşük Düzey	25(%62,5)	6(%46,2)	0,299 ^a
Normal Düzey	15(%37,5)	7(%53,8)	
Vitamin-E (mg/L)			
Düşük Düzey	2(%5,3)	0	1,000 ^b
Normal Düzey	36(%94,7)	11(%100)	
^a Pearson Ki-Kare Testi. ^b Fisher'in Kesinlik Testi			

Çalışmaya alınan KF hastalarının gastrointestinal sisteme dair tedavilerine baktığımızda; pankreatik enzim'i tarama ile tanı alan hastaların 42 (%82,4)'si kullanıyorken; tarama ile tanı almayan hastaların 14 (%14)'ü kullanmaktadır ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark yoktur ($p=0,333$). DEKAS/Multivitamin'i tarama ile tanı alan hastaların 42 (%82,4)'si kullanıyorken; tarama ile tanı almayan hastaların 14 (%14)'ü kullanmaktadır ve iki grup arasında istatistiksel anlamda fark yoktur ($p=0,333$). Ursodeoksikolik asit tarama ile tanı alan hastaların 11 (%21,6)'i kullanıyorken; tarama ile tanı almayan hastaların 1 (%5)'i kullanmaktadır ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur($p=0,158$). Formul mama'yı tarama ile tanı alan hastaların 31 (%60,8)'i kullanıyorken; tarama ile tanı almayan hastaların 11 (%55)'i kullanmaktadır ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,656$) (Tablo 22).

Tablo 22: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Gastrointestinal Sisteme Dair Tedavileri

Özellik (%)	Tarama ile Tanı Alan n(%)	Tarama ile Tanı Almayan n(%)	p
Pankreatik Enzim Kullanmıyor	9(%17,6)	6(%30)	0,333 ^b
Kullanıyor	42(%82,4)	14(%14)	
DEKAS/Multivitamin Kullanmıyor	9(%17,6)	6(%30)	0,333 ^b
Kullanıyor	42(%82,4)	14(%14)	
Ursodeoksikolik Asit Kullanmıyor	40(%78,4)	19(%95)	0,158 ^b
Kullanıyor	11(%21,6)	1(%5)	
Formul Mama Kullanmıyor	20(%39,2)	9(%45)	0,656 ^a
Kullanıyor	31(%60,8)	11(%55)	

^aPearson Ki-Kare Testi. ^bFisher'in Kesinlik Testi

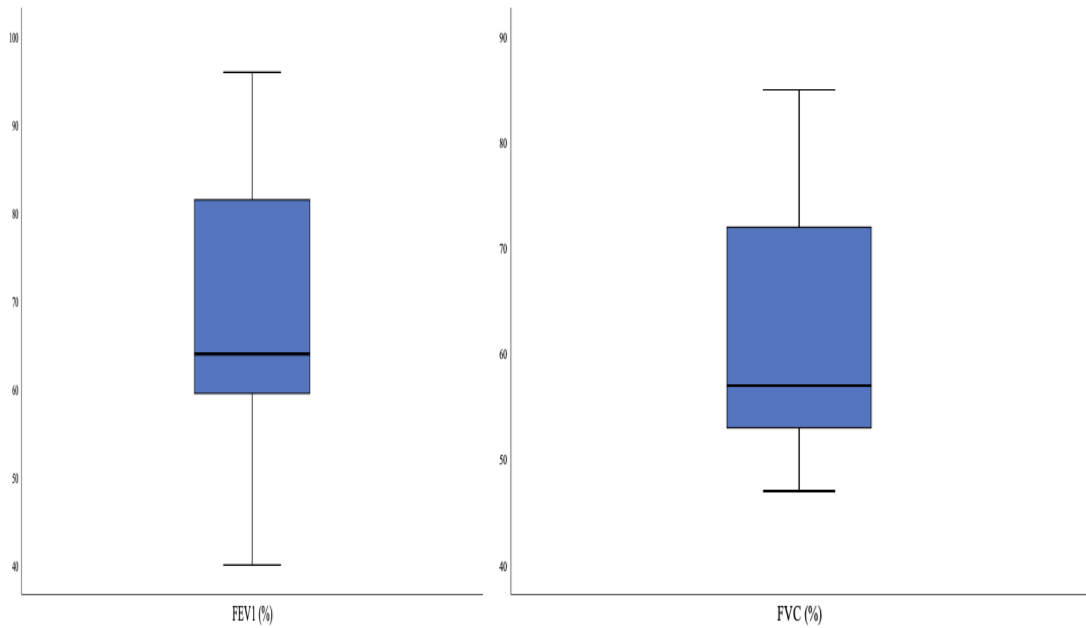
Çalışmaya katılan tüm hastalarda; Fekal Elastaz <200 (ug/g) olan 45 (%97,8)'i pankreatik enzim kullanıyorken, Fekal Elastaz ≥ 200 (ug/g) olan 11 (%45,8)'i pankreatik enzim kullanıyordu. Tarama ile tanı alan hastalarda; Fekal Elastaz <200 (ug/g) olan 38(%97,4)'i pankreatik Enzim kullanıyorken, Fekal Elastaz ≥ 200 (ug/g) olan 4(%33,3)'ü pankreatik enzim kullanıyordu. Tarama ile tanı almayan hastalarda; Fekal Elastaz <200 (ug/g) olan 7(%100)'si pankreatik enzim kullanıyorken, Fekal Elastaz ≥ 200 (ug/g) olan 7(%58,3)'si pankreatik enzim kullanıyordu (Tablo 23).

Tablo 23: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarında Fekal Elastaz Düzeyinin Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi Açısından Değerlendirilmesi

Özellik (%)	Fekal Elastaz <200 (ug/g)	Fekal Elastaz ≥200 (ug/g)	
Tüm Hastalar			
Pankreatik Enzim Kullanmıyor	1(%2,2)	13(%54,2)	
Pankreatik Enzim Kullanıyor	45(%97,8)	11(%45,8)	
Tarama ile tanı konulanlar			
Pankreatik Enzim Kullanmıyor	1(%2,6)	8(%66,7)	
Pankreatik Enzim Kullanıyor	38(%97,4)	4(%33,3)	
Tarama ile tanı konulmayanlar			
Pankreatik Enzim Kullanmıyor	0	5(%41,7)	0,106
Pankreatik Enzim Kullanıyor	7(%100)	7(%58,3)	

^bFisher'in Kesinlik Testi

Tarama ile tanı alan 7 hastanın FEV1 (%) medyan değeri 64 (57-86) iken; FVC (%) medyan değeri 57 (52-75)'dir. Tarama ile tanı almayan 1. Hastada ölçülen FEV1 (%) değeri 89; FVC (%) 80'dir (Şekil 10).



Şekil 10: Çalışmaya Katılan Hastaların FEV1(%) ve FVC(%) değerleri

Tarama ile tanı alan hastaların 21(%41,2)'i inhale antibiyotik kullanıyorken; tarama ile tanı almayan hastaların 2(%10)'si inhale antibiyotik kullanıyordur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,012$). Tarama ile tanı alan hastaların; 7 (% 13,7)'si hipertonic salin; 47(%92,2)'si rhDNAz; 5(%9,8)'i makrolid; 16(%31,4)'sı inhale steroid; 26(%51)'sı İn hale Bronkodilatatör; 1(%2)'i mekanik ventilasyon tedavisi almaktadır. Tarama ile tanı almayan hastaların; 18(%90)'i rhDNAz; 9(%45)'u inhale steroid; 11(%55)'i İn hale bronkodilatatör tedavisi almaktadır. Çalışmamızdaki 1 (%2) olgunun mekanik ventilasyon ihtiyacı varken hiçbir olgunun oksijen desteği ihtiyacı olmadı. Tarama ile tanı alan ve almayan hasta gruplarında hipertonic salin, rhDNAz, makrolid, inhale steroid, inhale bronkodilatatör; mekanik ventilasyon tedavileri açısından istatistiksel anlamlılık yoktur ($p=0,179;1,000;0,312;0,280;0,760;1,000$) (Tablo 24).

Tablo 24: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının Solunum Sistemine Dair Tedavileri

Özellik (%)	Tarama ile Tanı Alan n(%)	Tarama ile Tanı Almayan n(%)	p
İnhale Antibiyotik			
Kullanmıyor	30(%58,8)	18(%90)	0,012 ^a
Kullanıyor	21(%41,2)	2(%10)	
Hipertonik Salin			
Kullanmıyor	44(%86,3)	20(%100)	0,179 ^b
Kullanıyor	7(%13,7)	0	
rhDNAz			
Kullanmıyor	4(%7,8)	2(%10)	1,000 ^b
Kullanıyor	47(%92,2)	18(%90)	
Makrolid			
Kullanmıyor	46(%90,2)	20(%100)	0,312 ^b
Kullanıyor	5(%9,8)	0	
İnhale Steroid			
Kullanmıyor	35(%68,6)	11(%55)	0,280 ^a
Kullanıyor	16(%31,4)	9(%45)	
İnhaleBronkodilatatör			
Kullanmıyor	25(%49)	9(%45)	0,760 ^a
Kullanıyor	26(%51)	11(%55)	
Oksijen			
Kullanmıyor	51(%100)	20(%100)	
Kullanıyor	0	0	
Mekanik Ventilasyon			
Kullanmıyor	50(%98)	20(%100)	1,000 ^b
Kullanıyor	1(%2)	0	

^aPearson Ki-Kare Testi. ^bFisher'in Kesinlik Testi

Tarama ile tanı alan hastalarda karaciğer hastalığı açısından; 37 (%72,5)'sinde tutulum yokken, 10 (%19,6)'unda transaminaz yüksekliği; 4 (%7,9)'ünde hepatomegali mevcuttur. Tarama ile tanı almayan hastalarda 16 (%88,9)'sında tutulum yokken, 2 (%11,1)'sinde transaminaz yüksekliği; hepatomegali hiçbir hastada mevcut değildir ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,471$)(Tablo 25). Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde non tüberküloz mikobakteri üremesi ve Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) hastalıkları gibi komplikasyonlar izlenmemiştir. Çalışmayan katılan hiçbir hasta ölmedi ve hiçbir hastamıza akciğer ya da karaciğer nakli kararı alınmadı.

Tablo 25: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarında Gelişen Karaciğer Tutulumunun Değerlendirilmesi

Özellik (%)	Tarama ile Tanı Alan n(%)	Tarama ile Tanı Almayan n(%)	p ^b
KC Hastalığı			
Tutulum yok	37(%72,5)	16(%88,9)	0,471
Transaminaz Yüksekliği	10(%19,6)	2(%11,1)	
Hepatomegali	4(%7,9)	0	

KC: Karaciğer ^bFisher'in Kesinlik Testi

Çalışmaya alınan hastaları için; tarama ile tanı alanların BT sonucu 5(%9,8)'inde normal, 3(%5,9)'ünde peribronşial kalınlaşma, 4(%7,8)'ünde bronşektazi + peribronşial kalınlaşma vardır. Tarama ile tanı almayanların BT sonucu 5(%25)'inde normal, 2(%10)'sinde peribronşial kalınlaşma, 1(%5)'inde bronşektazi + peribronşial kalınlaşma vardır (Tablo 26).

Tablo 26: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozis Hastalarının BT Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Özellik (%)	Tarama ile Tanı Alan n(%)	Tarama ile Tanı Almayan n(%)
BT Sonucu		
Normal	5(%9,8)	5(%25)
Peribronşial Kalınlaşma	3(%5,9)	2(%10)
Bronşektazi + Peribronşial Kalınlaşma	4(%7,8)	1(%5)

Tarama ile tanı alan hastaların 31(% 60,8)'i KFTR Modölatör tedaviye uygun değilken; 20(%39,2)'si tedaviye uygundur. Tarama ile tanı almayan hastaların 13(% 65)'ü KFTR Modölatör tedaviye uygun değilken; 7(% 35)'si tedaviye uygundur. Tüm hastalarda tedaviye uygun olup ilaç kullanmayan 25 (%35,2) kişi varken; tedaviye uygun olup ilaç kullanan 2 (%2,8) kişi mevcuttur.

Araştırma kapsamında ankete cevap veren KF hastalarının ebeveynlerinin sosyodemografik özelliklerine baktığımızda; tarama ile tanı alan ve almayan hasta ebeveynlerinin; 23(%45,1) ve 10(%50)'u ≤ 30 yaş, 25(%49) ve 10(%50)'u 31-40 yaş, 3(%5,9) ve 0(%0) 'ı ≥ 41 yaş'tır. Tarama ile tanı alan hasta ebeveynlerinin 51(%100)'i evli, ebeveynlerinin eğitim durumu, 19(%37,3)'u ilkokul-ortaokul, 21(%41,2)'i lise-önlisans, 11(%21,6)'i lisans ve üzeriydi. Tarama ile tanı almayan hasta ebeveynlerinin 19(%95)'u evli, 1(%5)'i bekar, eğitim durumu, 8(%40)'i ilkokul-ortaokul, 9(%45)'i lise-önlisans, 3(%15)'ü lisans ve üzeriydi.

Ankete katılan katılımcıların tarama ile tanı alan hasta ebeveynlerinin 7(%13,7)'si çalışıyor; 4(%7,8)'ü düşük gelire, 45(%88,2)'i orta gelire, 2(%3,9)'si yüksek gelire sahiptir. Tarama ile tanı almayan hasta ebeveynlerinin 3(%15)'ü çalışıyor; 2(%10)'si düşük gelire, 16(%80)'si orta gelire, 2(%10)'si yüksek gelire sahiptir.

Tarama ile tanı alan hasta ebeveynlerinin 48(%94,1)'i çekirdek aile yapısında; 40(%78,4)'i 0-1 çocuğa, 11(%21,6)'i ≥ 2 çocuğa sahiptir. Tarama ile tanı almayan hasta ebeveynlerinin 17(%85)'i çekirdek aile yapısında; 8(%40)'i 0-1 çocuğa, 12(%60)'si ≥ 2 çocuğa sahiptir. Tarama ile tanı alan hastaların ebeveynlerinin 11(%21,6)'i sosyal destek alırken; 10(%19,6)'u ekonomik destek almaktadır. Tarama ile tanı almayan hastaların ebeveynlerinin 1(%5)'i sosyal destek alırken, 3(%15)'ü ekonomik destek almaktadır(Tablo 27).

Tablo 27: Ebeveynlerin Sosyodemografik Özellikleri

Özellik (%)	Tarama ile Tanı Alan n(%)	Tarama ile Tanı Almayan n(%)
Yaş		
≤30 yaş	23(%45,1)	10(%50)
31-40 yaş	25(%49)	10(%50)
≥41 yaş	3(%5,9)	0
Medeni Durum		
Evli	51(%100)	19(%95)
Bekar	0	1(%5)
Eğitim Durumu		
İlkokul-ortaokul	19(%37,3)	8(%40)
Lise-önlisans	21(%41,2)	9(%45)
Lisans ve üzeri	11(%21,6)	3(%15)
Çalışma Durumu		
Çalışıyor	7(%13,7)	3(%15)
Çalışmıyor	44(%86,3)	17(%85)
Gelir Durumu		
Düşük Gelir	4(%7,8)	2(%10)
Orta Gelir	45(%88,2)	16(%80)
Yüksek Gelir	2(%3,9)	2(%10)
Aile Yapısı		
Çekirdek Aile	48(%94,1)	17(%85)
Geniş Aile	3(%5,9)	3(%15)
Çocuk Sayısı		
0-1 çocuk	40(%78,4)	8(%40)
≥2 çocuk	11(%21,6)	12(%60)
Sosyal Destek		
Var	11(%21,6)	1(%5)
Yok	40(%78,4)	19(%95)
Ekonomik Destek		
Var	10(%19,6)	3(%15)
Yok	41(%80,4)	17(%85)

Tarama ile tanı alan ve tarama ile tanı almayan hasta ebeveynlerinin grupları arasında GAD-7 ölçeğine göre anksiyete puanı istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,142$).

Tarama ile tanı alan ve tarama ile tanı almayan hasta ebeveynlerinin grupları arasında PHQ9 ölçeğine göre depresyon puanı istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p=0,247$) (Tablo 28).

Tablo 28: Ebeveynlerde Değerlendirilen GAD7-PHQ9 Ölçeklerinin Sonuçları

Parametre (%)	Tarama ile Tanı Alan	Tarama ile Tanı Almayan	p ^b Değeri
GAD-7			
Asemptomatik	38(%76)	11(%55)	0,142
Hafif Düzey	8(%16)	6(%30)	
Orta düzey	4(%8)	2(%10)	
Şiddetli Düzey	0	1(%5)	
PHQ9			
Asemptomatik	34(%68)	9(%45)	0,247
Hafif Düzey	10(%20)	6(%30)	
Orta düzey	3(%6)	3(%15)	
Şiddetli Düzey	3(%6)	2(%10)	
^b Fisher'in Kesinlik Testi			

^bFisher'in Kesinlik Testi

Çalışmaya Alınan KF'li hasta ebeveynlerinde; GAD-7'de asemptomatik olanlar PHQ9 ölçeği sonucuna göre; 39(%79,6)'si asemptomatik, 8(%16,3)'ü hafif düzeyde, 1(%2)'i orta düzeyde, 1(%2)'i şiddetli düzeydedir. GAD-7'de hafif düzeyde olanlar PHQ9 ölçeği sonucuna göre; 4(%28,)ü asemptomatik, 6(%42,9)'sı hafif düzeyde, 3(%21,4)'ü orta, düzeyde, 1(%7,1)'i şiddetli düzeydedir. GAD-7'de orta düzeyde olanlar PHQ9 ölçeği sonucuna göre; 2(%33,3)'si hafif düzeyde, 2(%33,3)'si orta düzeyde, 2(%33,3)'si şiddetli düzeydedir. GAD-7'de şiddetli düzeyde olanlar PHQ9 ölçeği sonucuna göre; 1(%100)'i şiddetli düzeydedir. Ebeveynlere yapılan iki ölçeğin aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Gruplar arası anlamlı farkı GAD-7 ve PHQ9 ölçeklerinde asemptomatik olarak değerlendirilen grup oluşturmaktadır (Tablo 29).

Tablo 29: Çalışmaya Alınan Kistik Fibrozisli Hasta Ebeveynlerinde Değerlendirilen GAD7-PHQ9 Ölçeklerinin Sonuçları

GAD-7					
Parametre (%)	Asemptomatik	Hafif Düzey	Orta düzey	Şiddetli düzey	p ^b Değeri
PHQ9					
Asemptomatik	39(%79,6)	4(%28,6)	0	0	<0,001
Hafif Düzey	8(%16,3)	6(%42,9)	2(%33,3)	0	
Orta düzey	1(%2)	3(%21,4)	2(%33,3)	0	
Şiddetli Düzey	1(%2)	1(%7,1)	2(%33,3)	1(%100)	

^bFisher'in Kesinlik Testi

Tarama ile tanı konulan KF'li hasta ebeveynlerinde; yaş, medeni durum ve eğitim durumu GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,192$) ($p=1,000$) ($p=0,880$). Katılımcıların yaş, medeni durum ve eğitim durumu grupları arasında da PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,313$) ($p=1,000$) ($p=0,152$). Tarama ile tanı konulmayan KF'li hasta ebeveynlerinde; yaş durumu ve GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p=0,025$). Katılımcıların medeni durum ve eğitim durum grupları arasında GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=1,000$) ($p=0,679$). Tarama ile tanı konulmayan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; yaş, medeni durum ve eğitim durumu PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,291$) ($p=0,550$) ($p=0,879$) ($p=1,000$).

Tarama ile tanı konulan KF'li hasta ebeveynlerinde; çalışma ve gelir durumu GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,158$) ($p=0,540$). Tarama ile tanı konulan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; çalışma ve gelir durumu grupları arasında PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,865$) ($p=0,617$). Tarama ile tanı konulmayan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; çalışma ve gelir durumu GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,421$) ($p=0,886$). Tarama ile tanı konulmayan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; çalışma ve gelir durumu grupları arasında PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,137$) ($p=1,000$).

Tarama ile tanı konulan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; sosyal ve ekonomik destek durumu grupları arasında GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=1,000$) ($p=0,152$). Tarama ile tanı konulan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; sosyal destek durumu grupları arasında PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,353$). Katılımcıların ekonomik destek durumu grupları arasında PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark vardır ($p=0,047$). Tarama ile tanı konulmayan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; sosyal ve ekonomik destek durumu GAD-7 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,450$) ($p=0,711$). Tarama ile tanı konulmayan Kistik Fibrozisli hasta ebeveynlerinde; sosyal ve ekonomik destek durumu PHQ9 ölçeği sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,250$) ($p=0,550$).

5. TARTIŞMA

Kistik fibrozis; sıklıkla beyaz ırkta görülen ilerleyici çoklu sistem tutulumu ile seyreden ve çoğunlukla sık enfeksiyonlarla beraber kalıcı akciğer hasarına yol açan genetik bir hastalıktır. Çok sayıda çalışma, çocukların ve bakıcıların kronik hastalıkları ile psikolojik zorluklar açısından yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir. Erken tanı, hastaların yaşam kalitesini artırıp, morbidite ve mortaliteyi azalttığından dolayı önem arz etmektedir.

Kistik Fibrozis taraması günümüzde halen tartışılması devam edilmesine rağmen ABD ve birçok Avrupa ülkesinde yıllardır sürdürülmektedir. Ülkemizde de Ocak 2015 tarihi itibarıyla kistik fibrozis açısından topuk kanından immün reaktif tripsinojen (İRT) bakılması, yenidoğan tarama programı (YTP) kapsamına alınmıştır. Bununla birlikte, bazı bireylere, negatif tarama sonuçları olsa da KF ile uyumlu semptomları nedeni ile tanı konulabilir. Bu nedenle KF'nin klinik belirti ve bulguları klinisyenler tarafından iyi bilinmeli ve KF düşündürücü semptomlarla başvuran bebekler YTP sonuçlarından bağımsız olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızda YTP'nin başlangıç tarihi olan 2015 yılından bu zamana tanı almış KF hastalarımızın sonuçları sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen toplamda 71 adet KF tanısı alan hastanın; 51 (%71,8)'i tarama ile tanı almışken, 20 (%28,2)'si tarama ile tanı almamıştır.

Erken tanı ve gelişen tedavi yöntemleri ile KF tanılı olgularda yaşam süresi uzamıştır [114]. Amerikan Kistik Fibrozis Vakfı 2021 kayıtlarına göre öngörülen ortanca yaşam süresi 21,4 yıl olarak bildirilmiştir [115]. Merkezimizde takip ettiğimiz olguların ise medyan değeri 4 (2-6) yıl olarak saptanmıştır. Tarama ile tanı alan hastaların yaş medyan değeri 4 (2-6) yıl, tarama ile tanı almayanların yaş medyan değeri 5 (3-5) yıldır. Çalışmamızda ortanca yaşam süresinin küçük olması çalışmanın kesitsel bir araştırma olmasına bağlanmıştır.

Çalışma grubumuzda hastalarımızı cinsiyetlere göre değerlendirdiğimizde 38(%53,5)'i erkek 33(%46,5)'ü kızdı. E/K oranı 1,15 idi. Tarama ile tanı alan hastaların 21 (%41,2)'i kız 30 (%58,8)'u erkek; tarama ile tanı almayanların 12 (%60)'si kız, 8 (%40)'i erkekti. Hastaların cinsiyet ve tarama ile tanı alıp almama durumu açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. 2017 yılında

Arhan ve ark'nın Lutfi Kırdar EAH'de yaptığı bir çalışmada E/K oranı 1,6 olarak bulunmuştur [116]. Amerikan Kistik Fibroz Vakfı [115] 2021 yılında KF' li hastalardaki erkek/kız oranını 1,07 olarak belirtmiştir.

Türkiye' de akraba evliliğinin görülme sıklığı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 verilerine göre %24, İstanbul için %22 olarak belirlenmiştir [117]. Çetinkaya ve ark[118] tarafından yapılan çalışmada ise %39,7 tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda bu oran %38 bulundu. Tarama ile tanı almayan grupta ise akraba evliliği oranı daha yüksek saptandı (%33,3).

Neonatal tarama programının asıl hedefi hastaların en geç 1 aylıkken teşhis ve tedaviye başlanmasını amaçlamaktadır. Avrupa Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2020 yılı verilerine göre, bebeklerin KF tanı alma ortalama yaşının 3,6 ay olduğunu göstermektedir [119]. Büyüksahin ve arkadaşlarının [118] yaptığı çalışmada tarama pozitif hastalarının tanı yaş (ay) medyan değeri 1,1(0,9-2,4), tarama negatif hastaların tanı yaş(ay) medyan değeri 5 (3-6) olarak saptanmıştır. Kanada'da NBS olan grup için medyan tanı yaşı(ay) 0,7(0,03-60,5), NBS olmayan grup için medyan tanı yaşı 4,9(0,03-52,4) aydı [120]. Hastalarımızı tanı aldıkları yaş değerlendirildiğinde tarama ile tanı alanlarının tanı yaşı medyan değeri 2(1-4), tarama ile tanı almayanların tanı yaşı medyan değeri 10(6,25-36) olarak saptanmıştır. Yine de YTP tarafından atlanan ancak daha sonra KF tanısı konan hastaların ortalama yaşı, YTP aracılığıyla KF tanısı konan hastalardan önemli ölçüde daha yüksekti. İki grubun tanı yaşı medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur. Tarama ile tanı alan hastaların 38(%74,5)'inin tanı yaşı 1-3 ay, tarama ile tanı almayan hastaların 1(%5)'ini oluşturmaktadır. Bu bulgular göz önüne alındığında, ülkemizde YTP'nin daha erken tanıya yol açacağını ve dolayısıyla hastalarımızın sağkalımını artıracığı düşünülmektedir.

Yenidoğan taramasından önce, kistik fibrozis tanısı hastaların semptomlarının ortaya çıkıp hastalıkla ilgili belirti verme zamanına kadar uzadığından birçok hastada kalıcı büyüme ve beslenme yetersizlikleri ile sonuçlanıyordu [121]. Bebek Gözlem ve Beslenme Çalışması (BONUS), YTP uygulamasından bu yana KF'li bebeklerde büyüme eksikliğinin yaşamın ilk yılında kilonun normalleşmesi ile beslenme durumunda önemli bir iyileşmenin meydana geldiğini ama bununla birlikte, büyüme geriliği devam ettiğini saptamıştır. Benzer şekilde Kanada kayıtlarına dayalı bir

raporda, NBS grubu, boy ve kilo bakımından önemli ölçüde daha iyi genel büyüme göstermiştir [120]. Bizim çalışmamızda da başvuru anında tarama ile tanı almayan ve semptomları geliştikten sonra tanı alan hastalarımızın büyüme geriliğinin olduğu, son durumlarına bakıldığında ise tedavi ile bu iki grup arasındaki farkın ortadan kalktığı, hastaların boy ve kilo z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmadığı görülmüştür. Gruplar arasında son durumda fark olmamasının diğer nedenleri hasta sayımızın azlığı ya da tarama ile tanı alan hastaların hastalık derecelerinin daha kötü olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Hastalarımızın boy, kilo için ortanca z skorunu 2020 ECFSPR yıllık raporu ile karşılaştırdığımızda, bu düşük skorlar, hastalarımızın beslenme durumlarını takip etmeye özen göstermemiz ve ihtiyaç duydukları anda gerekli beslenme desteğini vermemiz gerektiğini gösteren çok güçlü kanıtlar sunmaktadır.

Kistik fibrozis birçok sistemi etkileyen kronik bir hastalık olması nedeniyle çok farklı klinik şikayetlerle hastaneye başvuruabilirler. Çalışmaya alınan KF hastalarının tanı anında semptomlar açısından değerlendirilmesine baktığımızda tarama pozitif olanların 20(%39,2)'si asemptomatikken, Negatif tarama grubunda, aile taramasında asemptomatik bir hasta teşhis edildi ve istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü.

KF'li hastaların iki aylıktan önce doğrulanmış bir tanıdan maksimum fayda sağladığı birçok çalışma mevcuttur [122]. Çalışmaya alınan KF hastalarının klinik başlangıç aylarının değerlendirilmesine baktığımızda; gruplar arasında solunum ve gis semptomları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Avustralya'da yapılan bir çalışma, bebeklerde tanı anında (6 hafta ila 30 ay) zorlu ekspirasyon ile ölçülen akciğer fonksiyonunun normal olduğunu, ancak daha büyük bebeklerde azaldığını gösterdi; bu da KF'de akciğer fonksiyonunun korunması için en erken zamanda tedaviye başlanması gerekliliğini bize göstermektedir. [123]. Bizim çalışmamızda tarama pozitif hastaların 13(%25,5)'ünde akciğer bulgusu varken, tarama ile tanı almayan hastaların 13(%65)'inde akciğer bulgusu vardı ve istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. Bulgularımız, YTP'nin akciğer hastalığı ortaya çıkmadan tedaviye başlamak için bir fırsat penceresi sunduğunu göstermektedir.

Lim ve ark. [124] tarafından YTP sonrası yapılan çalışmada NBS negatif grupta başvuru anında büyüme gelişme geriliği şikayetlerinin NBS pozitif gruba göre anlamlı yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde büyüme gelişme geriliği tarama negatif grupta istatistiksel açıdan anlamlı saptandı.

Aynı zamanda tarama negatif hastaların, tarama pozitif hastalara oranla ilk başvuru şikayeti olan diyarede istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu. Erken zamanda tespit edilmiş gis tutulumuna yönelik tedavilerin erken başlanması öneme ait çok önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

Psödo-Bartter sendromu (PBS), böbrek patolojisi olmaksızın metabolik alkaloz ile birlikte hiponatremik, hipokloremik dehidratasyondan oluşan KF'nin bilinen bir komplikasyonudur [125]. İlk verilere göre ulusal kayıt sisteminde de en sık görülen komplikasyon PBS'dir [126]. Ülkemizde PBS prevalansının yüksek olması, sıcak hava koşulları katkısı veya genetik faktörler de bir sebep olabilir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Eyüpoğlu ve ark.[127] 2020 yılında yaptığı bir çalışmada yenidoğan taraması ile tanı alan hastalarda PBS sıklığını daha düşük saptandı. Bizim hastalarımızda gruplararası PBS atakları arasında istatistiksel açıdan anlamlılık gözlenmedi.

Mekonyum ileusu genellikle KF'nin en erken klinik belirtisidir ve hastaların yaklaşık %15 ila %20'sinde görülür [119]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın yalnızca %8,4'ünde mekonyum ileusu vardı ve tarama pozitif ve negatif hastalarımızda sıklık açısından fark olmadığı görüldü.

KF için YTP, Türkiye'de 1 Ocak 2015 tarihinde Sağlık Bakanlığı tarafından iki tekrarlı immünoreaktif tripsinojen (IRT/IRT) testi kullanılarak uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda gruplar arasında hastaların IRT-1(ng/m) ve IRT-2 (ng/m) medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur. Benzer olarak Paracchini ve arkadaşlarının [128] yaptığı çalışmada IRT' nin 4 grubu (sağlıklı, taşıyıcı, CRMS, klasik KF) birbirinden ayırmada düşük tahmin gücü olduğu ancak KF' leri taşıyıcı ya da sağlamlardan ayırmada tahmin gücünün yüksek olduğu bulunmuştur. Doğumda alınan ilk kan örneğindeki IRT seviyesi, CF genotipine bağlı olarak farklılık gösterse de çok çeşitli bireysel varyasyonlar meydana gelebileceğini de vurgulamıştır.

KF tanısında altın standart olarak kabul edilen ter klorür testinin deneyimli bir ekip tarafından doğru uygulanması ve yorumlanması çok önemlidir. Büyükşahin ve ark. [118] yaptığı çalışmada tarama pozitif grupta ter testi değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [129]. Bizim çalışmamızda da gruplar arası kantitatif yöntemle ölçülen ter testi medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur. Ancak tarama pozitif ve negatif hastaların kantitatif yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) ölçümü ile IRT-1(ng/m) ve IRT-2(ng/m) test sonuçları ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon bulunmamaktadır.

Hastalarımızın hepsine genotiplendirme yapılmasına rağmen sonuçlarına baktığımızda; 2 mutasyonu bilinen 62(%87,3) hasta, tek mutasyonu bilinen 4(%5,6) hasta, mutasyonu bilinmeyen 5(%7,1) hasta mevcuttu. Türkiye'nin ulusal kayıt sistemi 2021 verilerinde hastaların %95,3 'üne genotiplendirme yapılmış %78,8 hastada iki mutasyon saptandı, %10,8 hastada bir mutasyon, %10,8 hastada mutasyon saptanmamıştır [130]. Bizim çalışmamızda, çoğu Avrupa ülkesinin aksine hastaların yalnızca %7'si F508del homozigottu. Test edilen aleller arasında en yaygın alel frekansı, yalnızca %20'lik bir alelik frekansla F508del olarak benzer özellikler taşımaktaydı. Tarama pozitif grupta F508del genetik mutasyonu 20 hastada saptanırken, tarama negatif grupta 4 hastada saptanmıştır ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Doğru ve ark. yaptığı çok merkezli çalışmada F508del alel frekansı %28 bulunmuştur [126]. Kayıtlarımızda diğer yaygın mutasyonlar N1303K, G542X, G85E, 2183AA- >G ve 2789+ 5G idi. >A, %7,04 ile %2,82 arasında düşük alel frekanslarına sahiptir. Kuzey Avrupa ülkelerine göre toplumumuzda Delta F508 mutasyonu daha az sıklıkta görülürken, nadir bazı mutasyonların saptanması Türk toplumundaki heterojen yapıdan kaynaklanıyor olabilir. Bu farklı genotipik özellikler nedeniyle ülkemizde KF'li hastaların mutasyon analizinin tekrar gözden geçirilip genişletilmesi çok büyük önem teşkil etmektedir [131].

Çalışmamızda tarama ile tanı alan ve almayan hastaların servis ve yoğun bakım medyan değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Hastalarımızı tanı anındaki şikayet ve bulgularına göre asemptomatik olanlar ile herhangi bir bulgu veya komplikasyonu gelişmiş olan (septomatik) hastaları izlem süreleri içinde incelediğimizde serviste yatış açısından anlamlı bir fark göremedik. Her iki grupta da

benzer bulgular saptadık. Başvuru anında semptomatik olanların ortalama yoğun bakım yatış sayısı medyan değeri ile asemptomatik olanların ortalama yoğun bakım yatış sayısı arasında anlamlı fark izlendi. Rıdvan ve ark.[132] yaptığı uzmanlık tezinde yine benzer sonuçlar gözlenmektedir. Bu veri de bize hastaları asemptomatik dönemde henüz bir bulgu vermemişken yakaladığımız takdirde aileye vereceğimiz erken dönemde bilgilendirme ve erken teşhis ile başlanan destek tedavileri hastaların hastaneye yatış ihtiyacını belirgin şekilde azaltacağını göstermektedir.

Hastaların izlem sürecinde balgam kültürlerinin üreme açısından kıyasladığımızda tarama ile tanı alan hastaların 43(%84,3)'ünde *Staphylococcus aureus* mevcutken; 31(%60,8)'inde MSSA; 12(%23,5)'inde MRSA mevcuttur. Tarama ile tanı almayan hastaların 9(%45)'unda SA mevcutken; 5(%25)'inde MSSA; 4(%20)'ünde MRSA mevcuttur. Hastaların izlem sürecinde solunum yolu kültürlerinin üreme açısından kıyasladığımızda tarama ile tanı alan ve almayan gruplar arasında solunum yolunda SA üremesi istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ancak duyarlılık açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Amerika Kistik Fibrozis Vakfı verilerinde ise; olguların %63,8'sinde SA, %28'sinde PA, %18'sinde MRSA üremesi saptanmıştır. Bu sonuçlardaki anlamlı düşüşün eradikasyon tedavisin etkileri olarak düşünülmektedir [133]. Çalışmamızda tarama ile tanı alan hastaların 7(%13,7)'inde Klebsiella Pnömonia mevcutken; tarama ile tanı almayan hastaların 1(%5)'inde Klebsiella Pnömonia mevcuttur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir. Tarama ile tanı alan hastaların 25(%49)'inde PA tarama ile tanı almayan hastaların 3(%15)'ünde PA üremiştir ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlemlendi. Farrel çalışması, bizim çalışmamıza benzer şekilde tarama pozitif grubunda PA'nın daha sık bulunduğunu göstermiştir [134]. YTP ayrıca psödomonas kolonizasyonundan önce hastalara tanı koyma ve kronik kolonizasyonu önleme veya erteleme fırsatı da sağlar [135]. Mak ve ark. [136] yaptığı çalışmada NBS grupta PA'nın daha sık olmasına karşı non NBS grupta SA sıklığını anlamlı saptamıştır. Birkaç çalışma, YTP'den sonra psödomonasların edinilmesi için daha uzun bir medyan süre göstermiştir [136, 137].

KF'li hastaların pankreaslarında yetersizlik olduğu için, emilimleri için ortamda yağ bulunması koşulu olan vitaminlerin düzeylerinde yetersizlik oluşabilir ve ek olarak verilmeleri gerekebilir[74]. Tarama ile tanı alan hastaların 39(%76,6)'unda fekal elastaz (ug/g) düşük düzeyde; tarama ile tanı almayan hastaların 7(%36,8)'sinde fekal elastaz (ug/g) düşük düzeyde saptanmış olup iki grup arasında fekal elastaz (ug/g) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmüştür. Tarama ile tanı alan hastaların erken dönemde fekal elastaz düşüklüğü nedeni ile destek tedavilerinin başlanmış olmasının hayati öneme sahip olduğu düşünülmüştür. Olguların gruplar arası fekal yağ (g/24 saat), Vitamin-A (ng/mL), Vitamin-D (ng/mL) ve Vitamin-E (mg/L) düzeyleri açısından aralarında istatistiksel anlamlılıklar bulunmamaktadır (p=1,000;0,175;0,299;1,000). 2014 yılında Vernooij-van Langen ve ark.[122] yaptığı bir çalışmada klinik tanı grubunda %87'sinde pankreas yetersizken YTP grubunda KF bebeklerinin %75'i pankreas yetersizdi. Yine A ve E vitaminleri her iki grupta düşük seviyelerde bulunmuştur. Kistik fibrozis hastalarında pankreatik yetmezlik tanısı klinik olarak konmaktadır. Pankreatik fonksiyonları değerlendirmek için fekal elastaz, pankreatik elastaz ve serum tripsinojen ölçümü yapılabilir. Literatüre göre pankreas yetmezliği kistik fibrozis hastalarında yenidoğan döneminde % 40-50, bir yaşında ise %85-90 oranında bildirilmiştir [138]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %98,5 sinin fekal elastazına bakılmıştır. Fekal elastaz sonucu çalışılan hastalarımızın %65,7'sinde düşük saptandı ve bununla birlikte hastalarımızın yeterli kilo alamama, malnütrisyon bulguları gibi ilave nedenlerden dolayı %80'i pankreatik enzim replasmanı almaktadır. Hacettepe'nin 73 olgunun dahil edildiği çalışmada YTP pozitif grubun pankreatik yetmezlik oranı %74,2 iken YTP negatif grubun %63,6 olarak saptandı [118].

Kistik fibrozis tedavisi altta yatan nedenin tedavisi, KFTR protein fonksiyonlarının düzeltilmesine yönelik tedavi gibi kapsamlı ve çok yönlü bir tedavidir. ABD KF 2021 verilerine göre olguların pankreatik enzim replasmanının %83,1, %88,4 dornaz alfa tedavisi ve %70 hipertonic salin %56,4 azitromisin aldığı bildirilmiştir. 2021 Ulusal KF yıllık raporuna göre hastaların %15,1 inhale antibiyotik, %26,5 inhaler bronkodilatör, %14,9 inhaler kortikosteroid, %,85,4 pankreatik enzim %15,9 urseodeoksikolik asit, %80,7 multivitamin desteği aldığı bildirilmiştir. Dicle üniversitesinin yaptığı çalışmada antibiyoterapi dışında aldıkları tedaviler incelendiğinde %64.4'ünün dornaz alfa kullandığı, %55.9'unun pankreatik enzim

replasman tedavisi aldığı, %62.7'sinin multivitamin desteği aldığı, %33.9'unun inhaler kortikosteroid ve inhaler beta 2 agonist kullandığı, %18.6'sının tuz desteği aldığı ve %47.5'inin enteral beslenme desteği aldığı saptandı [132]. Bizim çalışmamızda hastalarımızın şimdiye kadar aldıkları tedaviler incelendiğinde tarama ile tanı alan hastaların 21(%41,2)'i inhale antibiyotik kullanıyorken; tarama ile tanı almayan hastaların 2(%10)'si inhale antibiyotik kullanıyordur ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. Tarama ile tanı alan hastaların; 7 (% 13,7)'si hipertonic salin; 47(%92,2)'si rhDNAz; 5(%9,8)'i Makrolid; 16(%31,4)'sı İn hale Steroid; 26(%51)'sı inhale bronkodilatör; 1(%2)'i mekanik ventilasyon tedavisi almaktadır. Tarama ile tanı almayan hastaların; 18(%90)'i rhDNAz; 9(%45)'u inhale Steroid; 11(%55)'i inhale bronkodilatör tedavisi almaktadır. Tarama ile tanı alan ve almayan hasta gruplarında hipertonic salin, rhDNAz, makrolid, inhale steroid, inhale bronkodilatör; mekanik ventilasyon tedavileri açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda da genel olarak literatüre benzer bulgular saptanmıştır.

Bizim çalışmamızdaki yaş sınırının düşük olması nedeniyle solunum fonksiyon testleri ile karşılaştırma yapılamadı. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz olguların hiçbirinde saptanmadı. Avrupa Kistik Fibrozis Epidemiyolojik Kayıtlarında (ERCF) ise ABPA'nın genel prevalansı %7,8 olarak bildirilmiştir [139]. Çalışmamızdaki 1 (%1,4) olgunun, aralıklı non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı varken hiçbir olgunun oksijen desteği ihtiyacı olmadı. Ulusal Kistik Fibrozis Vakfı 2021 verilerine göre, %3,29 olgunun non invazif mekanik ventilatör ihtiyacı, %2,6 olgunun oksijen ihtiyacı olduğu bildirilmiştir [130]. Bu bulgu da yine yaş ortalamasının düşük olması ve hasta sayımızın daha düşük olması ile açıklanabilmektedir.

Kistik fibrozisli olgularda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni halen solunum sistemine bağlı komplikasyonlardır. Çalışmamızda olguların akciğer tomografilerinde; peribronşial kalınlaşma, bronşiektazi bulguları değerlendirilmiştir. Tarama ile tanı alanların ve almayanların BT sonuçları benzer saptandı. 2014 yılında Hollanda'da yapılan bir çalışmada [122] klinik tanı konulan gruptaki bebeklerde, akciğerlerin anormal oskültasyonu ve göğüs röntgenlerindeki akciğer enfeksiyonu, ateletazi ve bronşiektazi NBS grubuna göre daha yüksek bulundu. Galler/Batı Midlands çalışması [140], bir NBS ve CD kohortu arasında hiçbir fark göstermedi.

Farrell ve ark. çalışmasında CD grubu, tanı sırasında NBS grubuna göre daha kötü göğüs röntgeni bulgularına sahipti [134].

Kistik fibrozis olgularında karaciğer tutulumuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk görülebilir (155-157). Olguların %23,1'inde karaciğer hastalığı, bunların %17,3'ünde transaminaz yüksekliği, %5,8'inde hepatomegali mevcuttur. Tarama ile tanı alan hastalarda karaciğer hastalığı açısından; 10(%19,6)'unda transaminaz yüksekliği; 4(%7,9)'ünde hepatomegali mevcuttur. Tarama ile tanı almayan hastalarda 2(%11,1)'sinde transaminaz yüksekliği mevcuttur ve iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. UKSS 2021 verilerine göre hastaların %10'unda karaciğer hastalığı saptandığı bunların %8'inde transaminaz yüksekliği gözlenmektedir.

Son olarak, CFTR modülatör tedavileri, yüksek maliyetleri ve bu ilaçlara aday olan hasta sayısı hakkında yetersiz bilgi nedeniyle Türkiye'de henüz geri ödenme kapsamına alınmamıştır. Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan tüm hastalarımızın %35,2'si tedaviye uygun olup ilaç kullanmayıp yalnızca %2,8 'si bu tedaviden faydalanabilmektedirler.

KF üzerine yürütülen en büyük psikolojik tarama çalışması olan The International Depression Epidemiological Study (TIDES)'de [141], KF'li çocukların depresyon oranlarının iki kat olduğunu ve KF'li çocukların ebeveynlerinin geniş toplum örneklemelerindeki depresyon oranlarından 2-3 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle Uluslararası Kistik Fibrozis Ruh Sağlığı Komitesi (ICMH)[142], KF'li bireylerin ve bakıcılarının rutin depresyon ve anksiyeteyi taramak ve tedavi etmek için çalışmalarını sürdürmektedir. Bizim çalışmamızda demografik özelliklerin hiçbirisi, depresyon veya anksiyetenin prediktifi olarak tanımlanmadı. Hastaların ebeveynlerin %10'unda, (tarama pozitif %8 ve tarama negatif %15) orta-ağır depresif belirtiler görülmüştür. Hasta ebeveynlerinin %15,7'sinde, (tarama pozitif %12 ve tarama negatif %25) orta-şiddetli anksiyete belirtileri görülmüştür. Tarama ile tanı alan ve tarama ile tanı almayan hasta ebeveynlerinin grupları arasında GAD-7 ölçeğine göre anksiyete puanı ve PHQ9 ölçeğine göre depresyon puanı istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Ebeveynlere yapılan iki ölçeğin aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Gruplar arası anlamlı farkı GAD-7 ve PHQ9

ölçeklerinde asemptomatik olarak değerlendirilen grup oluşturmaktadır. Marmara üniversitesi'nin yetişkin KF ve bakıcılarına yönelik yaptığı tek merkezli çalışmada annelerin orta-şiddetli depresif belirtilerini %33,7, orta-şiddetli anksiyete belirtilerini %21,8 olarak saptamışlardır [143]. Çoklu lineer regresyon analizinde bildirilen depresyon ve anksiyete semptomlarının prevalansını değerlendiren başka bir çalışmada [144], sadece öngörülen FEV1'in PHQ-9 depresyon skorları ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve sosyodemografik veya klinik faktörün GAD-7 anksiyete skorları ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Merelle ve ark. [145] 55 çocuğun ebeveynlerinin psikolojik durumu hakkında geriye dönük olarak yaptığı çalışmada erken tanı alan ebeveynlerin geç tanı alan döneme göre daha az olumsuz deneyim yaşandığını saptamış ve erken teşhis konulan çocukların ebeveynleri, teşhisin doğrulanmasından önce geriye dönük olarak tıp mesleğine daha fazla güven duymuştur. Sonuç olarak depresyon ve anksiyete KF ebeveynlerinde yaygındı. Bu sonuçlar, KF ebeveynleri için depresyon/anksiyete taraması ve psikososyal desteğin önemini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda, yenidoğan tarama programı kapsamında İRT (+) saptanıp hastanemizde kistik fibrozis tanısı alan ve tarama programı ile topuk tarama testi negatif olan kistik fibrozis tanısı alan toplamda 71 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular tarama pozitif KF (grup I), tarama negatif KF (grup II) olarak 2 gruba ayrıldı.

- Kistik fibrozis hastalarının yaş medyan değeri 4(2-6) ay, tarama ile tanı alan hastaların yaş medyan değeri 4(2-6) ay , tarama ile tanı almayanların yaş medyan değeri 5(3-5) aydır.
- Kistik fibrozis tanısı alan hastalarımızı cinsiyetlere göre değerlendirdiğimizde 33(%46,5)'ü kız, 38(%53,5)'i erkekti. E/K oranı 1.15'tir. Hastaların cinsiyet ve tarama ile tanı alıp almama durumu açısından aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,153$).
- Olguların 27(%38)'sinde anne baba arasında akraba evliliği saptandı. Hastaların 7(%9,8)'inde kardeşte kistik fibrozis öyküsü mevcuttu.
- Tarama pozitif KF (grup I) hastalarının tanı yaşı medyan değeri ile tarama negatif KF (grup II) arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).
- Gruplar arasında güncel boy ve kilo z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,712$) ($p=0,843$).
- Tarama pozitif grubunda başvuru anında asemptomatik olma durumu anlamlı bulunurken; diyare, solunum bulgusu, büyüme gelişme geriliği diğer grupta anlamlı olarak saptandı ($p=0,004$) ($p=0,002$) ($p<0,001$) ($p=0,029$).
- Tarama ile tanı alan hastaların gastrointestinal sistem semptomları başlangıç ayı medyan değeri ve tarama ile tanı almayan hastaların medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,482$).
- Tarama ile tanı alan hastaların solunum sistemi semptomları başlangıç ayı medyan değeri ve tarama ile tanı almayan hastaların medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,266$).
- Kistik Fibrozis hastalarının tanı yaşları ile klinik başlangıç ayları arasındaki ilişkiye istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,641$) ($p=0,523$) ($p=0,328$) ($p=0,358$).

- IRT testi pozitif, kistik fibrozis tanısı konulan asemptomatik 21 hastamız vardı. Bu hastaların ilk solunum şikayetlerinin başlama ayı ortalama 10,4 ay, gis bulgularının ortalama başlama ayı 11,5 ay bulundu. Asemptomatik başlangıçlı kistik fibrozis hastalarının tanı yaşları ile klinik başlangıç ayları arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,943$) ($p=0,564$)
- Tarama ile tanı alan hastaların IRT-1(ng/m) ve IRT-2 (ng/m) medyan değeri tarama ile tanı almayan hastaların değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p<0,001$) ($p<0,001$).
- Ter testi (mmol/L) pozitif olan hastalarda değer tarama ile tanı alan hastaların IRT-1(ng/m) medyan değeri, tarama ile tanı almayan hastaların IRT-1(ng/m) ve IRT-2 (ng/m) medyan değeri medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,004$) ($p<0,001$).
- Tarama ile tanı alan hastaların, kantitatif yöntemle ölçülen ter testi (mmol/L) medyan değeri ile tarama ile tanı almayan hastaların ter testi (mmol/L) medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,036$)
- Çalışmaya alınan Kistik Fibrozis hastalarının genotiplendirme sonuçlarında; 2 mutasyonu bilinen 62(%87,3) hasta, tek mutasyonu bilinen 4(%5,6) hasta, mutasyonu bilinmeyen 5(%7,1) hasta mevcuttur. Delta F508 mutasyon sıklığı %20 bulundu. Tüm hastalar içerisinde delta F508 olan ve olmayanların tarama ile tanı konulma durumu açısından aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,124$).
- Tarama ile tanı alan hastaların servise ve yoğun bakım ünitesine yatış sayısı medyan değeri ile tarama ile tanı almayan hastaların medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,556$) ($p=0,564$).
- Çalışmaya alınan hastaların; asemptomatik olanların servis yatış sayısı medyan değeri semptomatik olanlara göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,057$). Asemptomatik olanların yoğun bakım yatış sayısı medyan değeri ile semptomatik olanların yoğun bakım yatış sayısı medyan değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. ($p<0,001$).
- Solunum yolu kültürlerinde olgularımızın tarama pozitif ve negatif hastaların SA ve PA üremeleri aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturdu ($p<0,001$) ($p=0,008$). SA duyarlılık ve Klebsiella Pnömonia üremesi açısından

iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,328$) ($p=0,427$).

- Tarama ile tanı alan ve almayan hastaların gruplar arasında fekal elastaz (ug/g) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttur ($p=0,002$). Hastaların fekal yağ (g/24 saat), Vitamin-A (ng/mL), Vitamin-D (ng/mL) ve Vitamin-E (mg/L) düzeyleri açısından aralarında istatistiksel anlamlılıklar saptanmadı ($p=1,000;0,175;0,299;1,000$).
- Kistik fibrozisi hastalarının şimdiye kadar aldıkları tedaviler incelendiğinde tarama ile tanı alan ve almayan hastaların inhale antibiyotik kullanımının iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0,012$). Tarama ile tanı alan ve almayan hasta gruplarında hipertonic salin, rhDNAz, makrolid, inhale steroid, inhale bronkodilatör, mekanik ventilasyon tedavileri açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,179;1,000;0,312;0,280;0,760;1,000$).
- Tarama pozitif hastaların karaciğer hastalığı açısından 4(%7,9)'ünde hepatomegali varken tarama negatif hastaların hiçbirinde hepatomegali mevcut değildir ve iki grup arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,471$).
- Tarama pozitif hastaların BT sonucu; 4(%7,8)'ünde bronşektazi + peribronşial kalınlaşma varken tarama negatif hastaların 1(%5)'inde bronşektazi + peribronşial kalınlaşma mevcuttur.
- Tarama pozitif hastaların 20(%39,2)'si tedaviye uygunken, tarama negatif hastaların 7(%35)'si tedaviye uygundur. Tüm hastalarda tedaviye uygun olup ilaç kullanan 2(%2,8) kişi mevcuttur.
- Kistik fibrozisli çocuk annelerinin kaygı düzeylerinin, annelerin yaşı ve eğitim durumu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.
- Tarama pozitif ve tarama negatif hastaların ebeveynlerinin grupları arasında GAD-7 ölçeğine göre anksiyete puanı ve PHQ9 ölçeğine göre depresyon puanı istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,142$) ($p=0,247$)
- Ebeveynlere yapılan iki ölçeğin aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Gruplar arası anlamlı farkı GAD-7 ve PHQ9 ölçeklerinde asemptomatik olarak değerlendirilen grup oluşturdu.

7. KAYNAKLAR

- [1] **Özçelik U., Karakoç, Yüksel H., Yılmaz Ö. ve Gürcan N.** (2015). Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Kistik Fibrozis Taraması Ter Testi Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
- [2] **Havermans, T., Colpaert, K., & Dupont, L. J.** (2008). Quality of life in patients with Cystic Fibrosis: association with anxiety and depression. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 7(6), 581–584.
- [3] **Goldbeck, L., Fidika, A., Herle, M., & Quittner, A. L.** (2014). Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD003148.
- [4] **Busch R.** (1990). On the history of cystic fibrosis. *Acta Universitatis Carolinae. Medica*, 36(1-4), 13–15.
- [5] **Nixon H. H.** (1953). Meconium ileus; a report of a successfully treated case and a study of the surgical aspects of a series of 14 cases. *The British journal of surgery*, 41(166), 184–188.
- [6] **Dı Sant'agnese, P. A., Darling, R. C., Perera, G. A., & Shea, E.** (1953). Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*, 12(5), 549–563.
- [7] **Quinton P. M.** (1999). Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiological reviews*, 79(1 Suppl), S3–S22.
- [8] **Garrod, A. and W. Hurlley.** (1968) Congenital family steator-electrolyte movement in exocrine tissues. *Lancet*, 2: p. 455-460.
- [9] **Farber, S.** (1945) Some organic digestive disturbances in early life. *J Mich Med Soc*, 44: p. 587.
- [10] **Gibson, L.E. and R.E. Cooke.** (1959). A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23(3): p. 545-9.
- [11] **Crossley, J.R., R.B. Elliott, and P.A. Smith.** (1979). Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet*, 1(8114): p. 472-4.

- [12] **Riordan, J. R., Rommens, J. M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., & Chou, J. L.** (1989). *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. *Science* (New York, N.Y.), 245(4922), 1066–1073.
- [13] **Yurdakök M.** (2017). *Yurdakök Pediatri: Kistik Fibrosis*, ed. Y. M. : Güneş Tıp Kitabevi. 2885-96.
- [14] **Gadsby, D. C., Vergani, P., & Csanády, L.** (2006). The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*, 440(7083), 477–483.
- [15] **Cutting G. R.** (2015). Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nature reviews. Genetics*, 16(1), 45–56.
- [16] **Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., Howenstine, M., McColley, S. A., Rock, M., Rosenfeld, M., Sermet-Gaudelus, I., Southern, K. W., Marshall, B. C., & Sosnay, P. R.** (2017). Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*, 181S, S4–S15.e1.
- [17] **De Boeck, K., Wilschanski, M., Castellani, C., Taylor, C., Cuppens, H., Dodge, J., Sinaasappel, M., & Diagnostic Working Group** (2006). *Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms*. *Thorax*, 61(7), 627–635.
- [18] **Parad, R. B., & Comeau, A. M.** (2005). Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *The Journal of pediatrics*, 147(3 Suppl), S78–S82.
- [19] **Groves, T., Robinson, P., Wiley, V., & Fitzgerald, D. A.** (2015). Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *The Journal of pediatrics*, 166(6), 1469–74.e743.
- [20] **Ren, C. L., Borowitz, D. S., Gonska, T., Howenstine, M. S., Levy, H., Massie, J., Milla, C., Munck, A., & Southern, K. W.** (2017). Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *The Journal of pediatrics*, 181S, S45–S51.e1.
- [21] **Ren, C. L., Desai, H., Platt, M., & Dixon, M.** (2011). Clinical outcomes in infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

- (CFTR) related metabolic syndrome. *Pediatric pulmonology*, 46(11), 1079–1084.
- [22] **Munck, A., Bourmaud, A., Bellon, G., Picq, P., Farrell, P. M., & DPAM Study Group** (2020). Phenotype of children with inconclusive cystic fibrosis diagnosis after newborn screening. *Pediatric pulmonology*, 55(4), 918–928.
- [23] **O'Sullivan, B. P., & Freedman, S. D.** (2009). Cystic fibrosis. *Lancet* (London, England), 373(9678), 1891–1904.
- [24] **Hamosh, A., FitzSimmons, S. C., Macek, M., Jr, Knowles, M. R., Rosenstein, B. J., & Cutting, G. R.** (1998). Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *The Journal of pediatrics*, 132(2), 255–259.
- [25] **Stewart, C., & Pepper, M. S.** (2016). Cystic fibrosis on the African continent. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(7), 653–662.
- [26] **Mehta, G., Macek, M., Jr, Mehta, A., & European Registry Working Group** (2010). Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 9 Suppl 2, S5–S21.
- [27] **Koç, İ., & Eryurt, M. A.** (2017). *The causal relationship between consanguineous marriages and infant mortality in Turkey*. *Journal of biosocial science*, 49(4): p. 536-555.
- [28] **Sun, L., Rommens, J. M., Corvol, H., Li, W., Li, X., Chiang, T. A., Lin, F., Dorfman, R., Busson, P. F., Parekh, R. V., Zelenika, D., Blackman, S. M., Corey, M., Doshi, V. K., Henderson, L., Naughton, K. M., O'Neal, W. K., Pace, R. G., Stonebraker, J. R., Wood, S. D., ... Strug, L. J.** (2012). Multiple apical plasma membrane constituents are associated with susceptibility to meconium ileus in individuals with cystic fibrosis. *Nature genetics*, 44(5), 562–569.
- [29] **Bobadilla, J. L., Macek, M., Jr, Fine, J. P., & Farrell, P. M.** (2002). Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Human mutation*, 19(6), 575–606.
- [30] **Moskowitz, S. M., Chmiel, J. F., Stern, D. L., Cheng, E., Gibson, R. L., Marshall, S. G., & Cutting, G. R.** (2008). Clinical practice and genetic

counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 10(12), 851–868.

- [31] **CFTR Mutation Classes.** (2017), Accessed on December 2, 2021. from <https://www.cff.org/research-clinical-trials/types-cftr-mutations>.
- [32] **Antunovic, S. S., Lukac, M., & Vujovic, D.** (2013). Longitudinal cystic fibrosis care. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 93(1), 86–97.
- [33] **Kristidis, P., Bozon, D., Corey, M., Markiewicz, D., Rommens, J., Tsui, L. C., & Durie, P.** (1992). Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *American journal of human genetics*, 50(6), 1178–1184.
- [34] **Stolzenburg, L. R., Yang, R., Kerschner, J. L., Fossum, S., Xu, M., Hoffmann, A., Lamar, K. M., Ghosh, S., Wachtel, S., Leir, S. H., & Harris, A.** (2017). Regulatory dynamics of 11p13 suggest a role for EHF in modifying CF lung disease severity. *Nucleic acids research*, 45(15), 8773–8784.
- [35] **Bartlett, J. R., Friedman, K. J., Ling, S. C., Pace, R. G., Bell, S. C., Bourke, B., Castaldo, G., Castellani, C., Cipolli, M., Colombo, C., Colombo, J. L., Debray, D., Fernandez, A., Lacaille, F., Macek, M., Jr, Rowland, M., Salvatore, F., Taylor, C. J., Wainwright, C., Wilschanski, M., ... Gene Modifier Study Group** (2009). Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*, 302(10), 1076–1083.
- [36] **Kliegman R. M., St. Geme J., Schor N.** (2021). *Nelson Textbook of Pediatrics: Cystic fibrosis.*(p. 9.021-9.023).
- [37] **Collawn, J. F., & Matalon, S.** (2014). CFTR and lung homeostasis. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 307(12), L917–L923.
- [38] **Cohen, T. S., & Prince, A.** (2012). Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nature medicine*, 18(4), 509–519.
- [39] **Griese, M., Kappler, M., Gaggar, A., & Hartl, D.** (2008). Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *The European respiratory journal*, 32(3), 783–795.
- [40] **Sly, P. D., Gangell, C. L., Chen, L., Ware, R. S., Ranganathan, S., Mott, L. S., Murray, C. P., Stick, S. M., & AREST CF Investigators** (2013).

Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 368(21), 1963–1970.

- [41] **Davis, P.** (1993). *Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis*. *Lung biology in health and disease*, 64: p. 193-218.
- [42] **Mall, M., Grubb, B. R., Harkema, J. R., O'Neal, W. K., & Boucher, R. C.** (2004). Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosis-like lung disease in mice. *Nature medicine*, 10(5), 487–493.
- [43] **Smith, J. J., Travis, S. M., Greenberg, E. P., & Welsh, M. J.** (1996). Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell*, 85(2), 229–236.
- [44] **Cantin, A. M., Hanrahan, J. W., Bilodeau, G., Ellis, L., Dupuis, A., Liao, J., Zielenski, J., & Durie, P.** (2006). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function is suppressed in cigarette smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(10), 1139–1144.
- [45] **Swiatecka-Urban, A., Moreau-Marquis, S., Maceachran, D. P., Connolly, J. P., Stanton, C. R., Su, J. R., Barnaby, R., O'toole, G. A., & Stanton, B. A.** (2006). *Pseudomonas aeruginosa* inhibits endocytic recycling of CFTR in polarized human airway epithelial cells. *American journal of physiology. Cell physiology*, 290(3), C862–C872.
- [46] **Grassmé, H., Jendrossek, V., Riehle, A., von Kürthy, G., Berger, J., Schwarz, H., Weller, M., Kolesnick, R., & Gulbins, E.** (2003). Host defense against *Pseudomonas aeruginosa* requires ceramide-rich membrane rafts. *Nature medicine*, 9(3), 322–330.
- [47] **Becker, K. A., Riethmüller, J., Zhang, Y., & Gulbins, E.** (2010). The role of sphingolipids and ceramide in pulmonary inflammation in cystic fibrosis. *The open respiratory medicine journal*, 4, 39–47.
- [48] **Stalvey, M. S., Muller, C., Schatz, D. A., Wasserfall, C. H., Campbell-Thompson, M. L., Theriaque, D. W., Flotte, T. R., & Atkinson, M. A.** (2006). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator deficiency exacerbates islet cell dysfunction after beta-cell injury. *Diabetes*, 55(7), 1939–1945.
- [49] **Walkowiak, J., Sands, D., Nowakowska, A., Piotrowski, R., Zybert, K., Herzig, K. H., & Milanowski, A.** (2005). Early decline of pancreatic

- function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(2), 199–201.
- [50] **Stauffer, K., Halilbasic, E., Trauner, M., & Kazemi-Shirazi, L.** (2014). Cystic fibrosis related liver disease--another black box in hepatology. *International journal of molecular sciences*, 15(8), 13529–13549.
- [51] **Jouret, F., & Devuyst, O.** (2009). CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 457(6), 1227–1236.
- [52] **Neyzi O., Ertuğrul T.** (2020). *Pediyatri: Alt Solunum Yolları ve Hastalıkları*. Vol:2,(p:95).
- [53] **Castellani, C., Linnane, B., Pranke, I., Cresta, F., Sermet-Gaudelus, I., & Peckham, D.** (2019). Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 40(6), 701–714.
- [54] **Wells, J., Rosenberg, M., Hoffman, G., Anstead, M., & Farrell, P. M.** (2012). A decision-tree approach to cost comparison of newborn screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics*, 129(2), e339–e347.
- [55] **Wagener, J. S., Sontag, M. K., Sagel, S. D., & Accurso, F. J.** (2004). Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 10(6), 500–504.
- [56] **Rock, M. J., Mischler, E. H., Farrell, P. M., Bruns, W. T., Hassemer, D. J., & Laessig, R. H.** (1989). Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. *Pediatric pulmonology*, 6(1), 42–48.
- [57] **Cheillan, D., Vercherat, M., Chevalier-Porst, F., Charcosset, M., Rolland, M. O., & Dorche, C.** (2005). False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin?. *Journal of inherited metabolic disease*, 28(6), 813–818.
- [58] **Kharrazi, M., Yang, J., Bishop, T., Lessing, S., Young, S., Graham, S., Pearl, M., Chow, H., Ho, T., Currier, R., Gaffney, L., Feuchtbaum, L., & California Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium** (2015). Newborn Screening for Cystic Fibrosis in California. *Pediatrics*, 136(6), 1062–1072.

- [59] **Sontag, M. K., Lee, R., Wright, D., Freedenberg, D., & Sagel, S. D.** (2016). Improving the Sensitivity and Positive Predictive Value in a Cystic Fibrosis Newborn Screening Program Using a Repeat Immunoreactive Trypsinogen and Genetic Analysis. *The Journal of pediatrics*, 175, 150–158.e1.
- [60] **Stern R. C.** (1997). The diagnosis of cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*, 336(7), 487–491.
- [61] **Watson, M. S., Cutting, G. R., Desnick, R. J., Driscoll, D. A., Klinger, K., Mennuti, M., Palomaki, G. E., Popovich, B. W., Pratt, V. M., Rohlf, E. M., Strom, C. M., Richards, C. S., Witt, D. R., & Grody, W. W.** (2004). Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 6(5), 387–391.
- [62] **Yilmaz, E., Erdem, H., Özgüç, M., Coşkun, T., Özçelik, U., Göçmen, A., & Özalp, I.** (1995). Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human heredity*, 45(3), 175–177.
- [63] **Türk Toraks Dergisi** (2011). *Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi* (12:2, p. 140)
- [64] **Daftary, A., Acton, J., Heubi, J., & Amin, R.** (2006). Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 5(2), 71–76.
- [65] **Oberwaldner B.** (2000). Physiotherapy for airway clearance in paediatrics. *The European respiratory journal*, 15(1), 196–204.
- [66] **Lee, A. L., Smith, R., Burr, L., Chang, A. B., Holmes-Liew, C. L., King, P., Middleton, P., Morgan, L., Smith, D., Thomson, R., Waterer, G., Wong, C., & McAleer, R.** (2023). 'Teach me how to look after myself': What people with bronchiectasis want from education in a pulmonary rehabilitation setting. *The clinical respiratory journal*, 17(1), 59–69.
- [67] **Dodd, M. E., & Prasad, S. A.** (2005). Physiotherapy management of cystic fibrosis. *Chronic respiratory disease*, 2(3), 139–149.
- [68] **Arıkan H, K.Ç., Çakmak A, Özkal Ö.** (2016). *Kistik Fibroziste Pulmoner Rehabilitasyon*. *Journal of Physiotherapy and Rehabilitation-Special Topics*. 2016. 2:2:22-8.
- [69] **Kalamara, E. I., Ballas, E. T., Pitsiou, G., & Petrova, G.** (2021). Pulmonary rehabilitation for cystic fibrosis: A narrative review of current

literature. Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace, 91(2), 10.4081/monaldi.2021.1501.

- [70] **Kraynack, N. C., Gothard, M. D., Falletta, L. M., & McBride, J. T.** (2011). Approach to treating cystic fibrosis pulmonary exacerbations varies widely across US CF care centers. *Pediatric pulmonology*, 46(9), 870–881.
- [71] **Flume, P. A., O'Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel, P. J., Jr, Willey-Courand, D. B., Bujan, J., Finder, J., Lester, M., Quittell, L., Rosenblatt, R., Vender, R. L., Hazle, L., Sabadosa, K., Marshall, B., & Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee** (2007). Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176(10), 957–969.
- [72] **Parkins, M. D., & Elborn, J. S.** (2011). Tobramycin Inhalation Powder™: a novel drug delivery system for treating chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Expert review of respiratory medicine*, 5(5), 609–622.
- [73] **Türk Toraks Dergisi.** (2011). *Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi: Kistik Fibrozisli Hastalarda Beslenme*(12:2, p. 100)
- [74] **Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.** (2017). Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi.
- [75] **Halfhide, C., Evans, H. J., & Couriel, J.** (2005). Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003428.
- [76] **Larsen, G. L., Barron, R. J., Landay, R. A., Cotton, E. K., Gonzalez, M. A., & Brooks, J. G.** (1980). Intravenous aminophylline in patients with cystic fibrosis. Pharmacokinetics and effect on pulmonary function. *American journal of diseases of children*(1960),134(12),1143–1148.
- [77] **Dezateux, C., & Crichton, A.** (2000). Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD001505.
- [78] **Wagner, T., & Burns, J. L.** (2007). Anti-inflammatory properties of macrolides. *The Pediatric infectious disease journal*, 26(1), 75–76.
- [79] **Balfour-Lynn, I. M., Lees, B., Hall, P., Phillips, G., Khan, M., Flather, M., Elborn, J. S., & CF WISE (Withdrawal of Inhaled Steroids**

- Evaluation) Investigators** (2006). Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 173(12), 1356–1362.
- [80] **Dauletbaev, N., Viel, K., Behr, J., Loitsch, S., Buhl, R., Wagner, T. O., & Bargon, J.** (1999). Effects of short-term inhaled fluticasone on oxidative burst of sputum cells in cystic fibrosis patients. *The European respiratory journal*, 14(5), 1150–1155.
- [81] **Stallings, V. A., Stark, L. J., Robinson, K. A., Feranchak, A. P., Quinton, H., Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, & Ad Hoc Working Group** (2008). Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*, 108(5), 832–839.
- [82] **Avdeev, S.N., A.G.** (2020). Noninvasive lung ventilation in acute respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease. *Chuchalin, Ter Arkh*, 72(3): p. 59-65.
- [83] **Grieco, D. L., Maggiore, S. M., Roca, O., Spinelli, E., Patel, B. K., Thille, A. W., Barbas, C. S. V., de Acilu, M. G., Cutuli, S. L., Bongiovanni, F., Amato, M., Frat, J. P., Mauri, T., Kress, J. P., Mancebo, J., & Antonelli, M.** (2021). Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive care medicine*, 47(8), 851–866.
- [84] **Flight, W. G., Shaw, J., Johnson, S., Webb, A. K., Jones, A. M., Bentley, A. M., & Bright-Thomas, R. J.** (2012). Long-term non-invasive ventilation in cystic fibrosis -- experience over two decades. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 11(3), 187–192.
- [85] **Hodson, M. E., Madden, B. P., Steven, M. H., Tsang, V. T., & Yacoub, M. H.** (1991). Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients--a potential bridge to transplantation. *The European respiratory journal*, 4(5), 524–527.
- [86] **Faro, A., Mallory, G. B., Visner, G. A., Elidemir, O., Mogayzel, P. J., Jr, Danziger-Isakov, L., Michaels, M., Sweet, S., Michelson, P., Paranjape, S., Conrad, C., Waltz, D. A., & American Society of**

- Transplantation** (2007). American Society of Transplantation executive summary on pediatric lung transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 7(2), 285–292.
- [87] **Aurora, P., Carby, M., & Sweet, S.** (2008). Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. Current opinion in pulmonary medicine, 14(6), 589–594.
- [88] **Aurora P.** (2004). When should children be referred for lung or heart-lung transplantation?. Pediatric pulmonology. Supplement, 26, 116–118.
- [89] **Borowitz, D. S., Grand, R. J., & Durie, P. R.** (1995). Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. The Journal of pediatrics, 127(5), 681–684.
- [90] **Balistreri W. F.** (1997). Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 24(5), 573–589.
- [91] **Debray, D., Kelly, D., Houwen, R., Strandvik, B., & Colombo, C.** (2011). Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 10 Suppl 2, S29–S36.
- [92] **Özen H.** (2001). *Çocuklarda gastroösofageal reflü*. Hacettepe T, 32(208-14).
- [93] **Boczar, M., Sawicka, E., & Zybert, K.** (2015). Meconium ileus in newborns with cystic fibrosis - results of treatment in the group of patients operated on in the years 2000-2014. Developmental period medicine, 19(1), 32–40.
- [94] **Houwen, R. H., van der Doef, H. P., Sermet, I., Munck, A., Hauser, B., Walkowiak, J., Robberecht, E., Colombo, C., Sinaasappel, M., Wilschanski, M., & ESPGHAN Cystic Fibrosis Working Group** (2010). Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 50(1), 38–42.
- [95] **Kirks D. R.** (1995). Air intussusception reduction: "the winds of change". Pediatric radiology, 25(2), 89–91.

- [96] **Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz, D., Robinson, K. A., Rosenfeld, M., Davis, S. D., Sabadosa, K. A., Spear, S. L., Michel, S. H., Parad, R. B., White, T. B., Farrell, P. M., Marshall, B. C., & Accurso, F. J.** (2009). Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 155(6 Suppl), S73–S93.
- [97] **Borowitz, D., Baker, R. D., & Stallings, V.** (2002). Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 35(3), 246–259.
- [98] **Walker, S. A., & Gozal, D.** (1998). Pulmonary function correlates in the prediction of long-term weight gain in cystic fibrosis patients with gastrostomy tube feedings. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 27(1), 53–56.
- [99] **Lahiri, T., Hempstead, S. E., Brady, C., Cannon, C. L., Clark, K., Condren, M. E., Guill, M. F., Guillerman, R. P., Leone, C. G., Maguiness, K., Monchil, L., Powers, S. W., Rosenfeld, M., Schwarzenberg, S. J., Tompkins, C. L., Zemanick, E. T., & Davis, S. D.** (2016). Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*, 137(4), e20151784.
- [100] **Guimarães, E. V., Schettino, G. C., Camargos, P. A., & Penna, F. J.** (2012). Prevalence of hyponatremia at diagnosis and factors associated with the longitudinal variation in serum sodium levels in infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 161(2), 285–289.
- [101] **Maqbool, A., & Stallings, V. A.** (2008). Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 14(6), 574–581.
- [102] **Aris, R. M., Renner, J. B., Winders, A. D., Buell, H. E., Riggs, D. B., Lester, G. E., & Ontjes, D. A.** (1998). Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Annals of internal medicine*, 128(3), 186–193.
- [103] **Schwarzenberg, S. J., Hempstead, S. E., McDonald, C. M., Powers, S. W., Wooldridge, J., Blair, S., Freedman, S., Harrington, E., Murphy, P. J., Palmer, L., Schrader, A. E., Shiel, K., Sullivan, J., Wallentine, M., Marshall, B. C., & Leonard, A. R.** (2016). Enteral tube feeding for

individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 15(6), 724–735.

- [104] **Middleton, P. G., & Taylor-Cousar, J. L.** (2021). Development of elxacaftor - tezacaftor - ivacaftor: Highly effective CFTR modulation for the majority of people with Cystic Fibrosis. *Expert review of respiratory medicine*, 15(6), 723–735.
- [105] **Ramsey, B. W., Davies, J., McElvaney, N. G., Tullis, E., Bell, S. C., Dřevínek, P., Griese, M., McKone, E. F., Wainwright, C. E., Konstan, M. W., Moss, R., Ratjen, F., Sermet-Gaudelus, I., Rowe, S. M., Dong, Q., Rodriguez, S., Yen, K., Ordoñez, C., Elborn, J. S., & VX08-770-102 Study Group** (2011). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *The New England journal of medicine*, 365(18), 1663–1672.
- [106] **Taylor-Cousar, J. L., Munck, A., McKone, E. F., van der Ent, C. K., Moeller, A., Simard, C., Wang, L. T., Ingenito, E. P., McKee, C., Lu, Y., Lekstrom-Himes, J., & Elborn, J. S.** (2017). Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *The New England journal of medicine*, 377(21), 2013–2023.
- [107] **Taylor-Cousar, J. L., Mall, M. A., Ramsey, B. W., McKone, E. F., Tullis, E., Marigowda, G., McKee, C. M., Waltz, D., Moskowitz, S. M., Savage, J., Xuan, F., & Rowe, S. M.** (2019). Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. *ERJ open research*, 5(2), 00082-2019.
- [108] **Davies, J. C., Moskowitz, S. M., Brown, C., Horsley, A., Mall, M. A., McKone, E. F., Plant, B. J., Prais, D., Ramsey, B. W., Taylor-Cousar, J. L., Tullis, E., Uluer, A., McKee, C. M., Robertson, S., Shilling, R. A., Simard, C., Van Goor, F., Waltz, D., Xuan, F., Young, T., ... VX16-659-101 Study Group** (2018). VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *The New England journal of medicine*, 379(17), 1599–1611.
- [109] **Sonneville, F., Ruffin, M., Coraux, C., Rousselet, N., Le Rouzic, P., Blouquit-Laye, S., Corvol, H., & Tabary, O.** (2017). MicroRNA-9 downregulates the ANO1 chloride channel and contributes to cystic fibrosis lung pathology. *Nature communications*, 8(1), 710.

- [110] **Corapcioglu, A., & Ozer, G. U.** (2004). Adaptation of revised Brief PHQ (Brief-PHQ-r) for diagnosis of depression, panic disorder and somatoform disorder in primary healthcare settings. *International journal of psychiatry in clinical practice*, 8(1), 11–18.
- [111] **Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B.** (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*, 16(9), 606–613.
- [112] **Sarı, Y.E., Kökoğlu B., Balcıoğlu H., Bilge U.**(2016). *Turkish reliability of the patient health questionnaire-9*. Biomedical Research.
- [113] **Konkan R, Şenormancı Ö., Güçlü O, Aydın E, Sungur M. Z.** (2013). *Yaygın anksiyete bozukluğu-7 (yab-7) testi türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenilirliği. , Nöro Psikiyatri Arşivi.*(p. 53-58)
- [114] **Bell, S. C., Mall, M. A., Gutierrez, H., Macek, M., Madge, S., Davies, J. C., Burgel, P. R., Tullis, E., Castaños, C., Castellani, C., Byrnes, C. A., Cathcart, F., Chotirmall, S. H., Cosgriff, R., Eichler, I., Fajac, I., Goss, C. H., Drevinek, P., Farrell, P. M., Gravelle, A. M., ... Ratjen, F.** (2020). The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(1), 65–124.
- [115] **Cystic Fibrosis Foundation.** (2021) Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: Annual Data Report to the Center Directors.
- [116] **Arhan S.** (2019). *Kistik Fibrozisli Hastalarımızın Demografik, Kistik Fibrozisli Hastalarımızın Demografik, Klinik Ve Laboratuar Özelliklerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi* (Uzmanlık tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi).
- [117] **Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü.** (2019). *2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve Tübitak, Ankara, Türkiye.*
- [118] **Nayir Buyuksahin, H., Emiralioglu, N., Ozsezen, B., Ademhan Tural, D., Sunman, B., Guzelkas, I., Tezel, B., Dayangaç Erden, D., Yalçın, E., Dogru, D., Ozcelik, U., & Kiper, N.** (2022). Cystic fibrosis newborn screening: Five-year experience from a tertiary care center. *Pediatric pulmonology*, 57(2), 403–410.

- [119] **ECFSPR Annual Report.** (2020), *ECFS Patient Registry Annual Data Report.* (p. 23)
- [120] **Mak, D. Y., Sykes, J., Stephenson, A. L., & Lands, L. C.** (2016). The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 15(3), 302–308.
- [121] **Farrell, P. M., Lai, H. J., Li, Z., Kosorok, M. R., Laxova, A., Green, C. G., Collins, J., Hoffman, G., Laessig, R., Rock, M. J., & Splaingard, M. L.** (2005). Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough!. *The Journal of pediatrics*, 147(3 Suppl), S30–S36.
- [122] **Vernooij-van Langen, A. M., Gerzon, F. L., Loeber, J. G., Dompeling, E., & Dankert-Roelse, J. E.** (2014). Differences in clinical condition and genotype at time of diagnosis of cystic fibrosis by newborn screening or by symptoms. *Molecular genetics and metabolism*, 113(1-2), 100–104.
- [123] **Sly, P. D., Brennan, S., Gangell, C., de Klerk, N., Murray, C., Mott, L., Stick, S. M., Robinson, P. J., Robertson, C. F., Ranganathan, S. C., & Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF)** (2009). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(2), 146–152.
- [124] **Lim, M. T., Wallis, C., Price, J. F., Carr, S. B., Chavasse, R. J., Shankar, A., Seddon, P., & Balfour-Lynn, I. M.** (2014). Diagnosis of cystic fibrosis in London and South East England before and after the introduction of newborn screening. *Archives of disease in childhood*, 99(3), 197–202.
- [125] **Kintu, B., & Brightwell, A.** (2014). Episodic seasonal Pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. *Paediatric respiratory reviews*, 15 Suppl 1, 19–21.
- [126] **Dogru, D., Çakır, E., Şişmanlar, T., Çobanoğlu, N., Pekcan, S., Cinel, G., Yalçın, E., Kiper, N., Şen, V., S Şen, H., Ercan, Ö., Keskin, Ö., B Eltan, S., Al Shadfan, L. M., Yazan, H., Altıntaş, D. U., Şaşıhüseyinoğlu, Ş., Sapan, N., Çekiç, Ş., Çokuğraş, H., ... Özçelik, U.** (2020). Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatric pulmonology*, 55(2), 541–548.

- [127] **Sismanlar Eyuboglu, T., Dogru, D., Çakır, E., Cobanoglu, N., Pekcan, S., Cinel, G., Yalçın, E., Kiper, N., Sen, V., Selimoglu Sen, H., Ercan, O., Keskin, O., Bilgic Eltan, S., Alshadfan, L., Yazan, H., Altıntaş, D. U., Sasihuseyinoglu, A. S., Sapan, N., Cekic, S., Cokugraş, H., ... Ozcelik, U.** (2020). Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 55(8), 2011–2016.
- [128] **Paracchini, V., Seia, M., Raimondi, S., Costantino, L., Capasso, P., Porcaro, L., Colombo, C., Coviello, D. A., Mariani, T., Manzoni, E., Sangiovanni, M., & Corbetta, C.** (2012). Cystic fibrosis newborn screening: distribution of blood immunoreactive trypsinogen concentrations in hypertrypsinemic neonates. *JIMD reports*, 4, 17–23.
- [129] **De Boeck K.** (2020). Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992), 109(5), 893–899.
- [130] **Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları ve Kistik Fibrozis Derneği.** (2022). *Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2021 Yılı Verileri*.
- [131] **Onay, T., Topaloglu, O., Zielenski, J., Gokgoz, N., Kayserili, H., Camcioglu, Y., Cokugras, H., Akcakaya, N., Apak, M., Tsui, L. C., & Kirdar, B.** (1998). Analysis of the CFTR gene in Turkish cystic fibrosis patients: identification of three novel mutations (3172delAC, P1013L and M1028I). *Human genetics*, 102(2), 224–230.
- [132] **Doğan, R.** (2018). *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kistik Fibrozis Merkezinde Yenidoğan Tarama Programı İle Tanı Alan Kistik Fibrozis Hastalarının Değerlendirilmesi* (Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi).
- [133] **Langton Hewer, S. C., & Smyth, A. R.** (2017). Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD004197.
- [134] **Farrell, P. M., Li, Z., Kosorok, M. R., Laxova, A., Green, C. G., Collins, J., Lai, H. C., Rock, M. J., & Splaingard, M. L.** (2003). Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(9), 1100–1108.

- [135] **Frederiksen, B., Lanng, S., Koch, C., & Høiby, N.** (1996). Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatric pulmonology*, 21(3), 153–158.
- [136] **Dijk, F. N., McKay, K., Barzi, F., Gaskin, K. J., & Fitzgerald, D. A.** (2011). Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Archives of disease in childhood*, 96(12), 1118–1123.
- [137] **Farrell, P. M., Shen, G., Splaingard, M., Colby, C. E., Laxova, A., Kosorok, M. R., Rock, M. J., & Mischler, E. H.** (1997). Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 100(5), E2.
- [138] **Bronstein, M. N., Sokol, R. J., Abman, S. H., Chatfield, B. A., Hammond, K. B., Hambidge, K. M., Stall, C. D., & Accurso, F. J.** (1992). Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*, 120(4 Pt 1), 533–540.
- [139] **Mastella, G., Rainisio, M., Harms, H. K., Hodson, M. E., Koch, C., Navarro, J., Strandvik, B., & McKenzie, S. G.** (2000). Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. The European respiratory journal*, 16(3), 464–471.
- [140] **Chatfield, S., Owen, G., Ryley, H. C., Williams, J., Alfaham, M., Goodchild, M. C., & Weller, P.** (1991). Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Archives of disease in childhood*, 66(1 Spec No), 29–33.
- [141] **Quittner, A. L., Goldbeck, L., Abbott, J., Duff, A., Lambrecht, P., Solé, A., Tibosch, M. M., Bergsten Brucefors, A., Yüksel, H., Catastini, P., Blackwell, L., & Barker, D.** (2014). Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*, 69(12), 1090–1097.
- [142] **Quittner, A. L., Abbott, J., Georgiopoulos, A. M., Goldbeck, L., Smith, B., Hempstead, S. E., Marshall, B., Sabadosa, K. A., Elborn, S., International Committee on Mental Health, & EPOS Trial Study Group**

(2016). 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*, 71(1), 26–34.

- [143] **Mursaloğlu, H. H., Yılmaz Yeğit, C., Ergenekon, A. P., Gökdemir, Y., Eralp, E. E., Karakoç, F., Nasr, S. Z., & Karadağ, B. T.** (2021). Screening of depression and anxiety in adolescents with cystic fibrosis and caregivers in Turkey by PHQ-9 and GAD-7 questionnaires. *Pediatric pulmonology*, 56(6), 1514–1520.
- [144] **Quon, B. S., Bentham, W. D., Unutzer, J., Chan, Y. F., Goss, C. H., & Aitken, M. L.** (2015). Prevalence of symptoms of depression and anxiety in adults with cystic fibrosis based on the PHQ-9 and GAD-7 screening questionnaires. *Psychosomatics*, 56(4), 345–353.
- [145] **Mérelle, M. E., Huisman, J., Alderden-van der Vecht, A., Taat, F., Bezemer, D., Griffioen, R. W., Brinkhorst, G., & Dankert-Roelse, J. E.** (2003). Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics*, 111(2), 346–350.

8. EKLER

EK-A: Ebeveynlerin Demografik Özellikleri

EBEVEYNLERİN SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

HASTA NO:

- ☐ YAŞ: 30 yaş ve altı
31-40 yaş arası
40 yaş ve üstü
- ☐ CİNSİYET: Kadın
Erkek
- ☐ MEDENİ DURUM: Evli
Bekar
- ☐ EĞİTİM DURUMU: İlkokul- Ortaokul
Lise-Önlisans
Lisans ve Üzeri
- ☐ ÇALIŞMA DURUMU: Çalışıyor
Çalışmıyor
- ☐ GELİR DURUMU : Düşük Gelir (Asgari Ücret altı)
Orta Gelir (Asgari ücret üstü)
Yüksek Gelir
- ☐ AİLE TİPİ : Çekirdek aile
Geniş aile

- ÇOCUK YAŞI: 6 ay -2 yaş
3 yaş- 6 yaş
- ÇOCUK TANI YAŞI: 0-6 ay
6 ay -2 yaş
2 yaş ve üzeri
- SAHİP OLUNAN KARDEŞ SAYISI: 0 kardeş
2 kardeş ve üstü
- HASTANE YATIŞI : Var
Yok
- SOSYAL DESTEK: Var
Yok
- EKONOMİK DESTEK:Var.
Yok

EK-B: GAD-7 Ölçeği

GAD-7				
Geçen 2 hafta süresince, aşağıdaki sorunlardan ne sıklıkla rahatsız oldunuz? (Cevabınızı "✓" işaretiyle gösteriniz)	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Kendini sinirli, kaygılı veya çok gergin hissetme	0	1	2	3
2. Kaygılarını durduramama veya kontrol edememe	0	1	2	3
3. Farklı şeylerden çok fazla endişelenme	0	1	2	3
4. Gevşemede güçlük çekme	0	1	2	3
5. Sakince oturamayacak kadar kendini huzursuz hissetme	0	1	2	3
6. Kolayca kızma ve asabîleşme	0	1	2	3
7. Sanki çok kötü bir şey olacakmış gibi bir korku duyma	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T ____ = ____ + ____ + ____)

Pfizer Inc.in sağladığı eğitim ödeneği ile Dr. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İzinsiz kopyalanabilir, tercüme edilebilir, teşhir edilebilir ve dağıtılabılır.

EK-C: PHQ-9 Ölçeği

HASTA SAĞLIK ANKETİ-9 (PHQ-9)				
Son 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti? (Cevabınızı "✓" işaretiyle gösteriniz)	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlerin yarısından fazlasında	Hemen hemen her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak	0	1	2	3
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek	0	1	2	3
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uymak	0	1	2	3
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması	0	1	2	3
5. İştahsızlık veya çok fazla yemek	0	1	2	3
6. Kendinizi kötü hissetmeniz — veya kendinizi başarısız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz	0	1	2	3
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz	0	1	2	3
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız	0	1	2	3
9. Ölmüş olsanız daha iyi olacağınız veya bir şekilde kendinize zarar verme düşünceleri	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____
=Total Score: _____

Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?

Hiç zorluk yaratmadı	Orduka zorluk yarattı	Çok zorluk yarattı	Aşırı derecede zorluk yarattı
☐	☐	☐	☐

Pfizer Inc.'in sağladığı eğitim ödeneği ile Dr. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. İzinsiz kopyalanabilir, tercüme edilebilir, tehir edilebilir ve dağıtılabilir.