

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

**KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİBİ, TEK  
MERKEZ DENEYİMİ**

**DR. ONUR KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2025**

**KONYA, 2025**

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

**KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİBİ, TEK  
MERKEZ DENEYİMİ**

**DR. ONUR KAYA**

**ORCID: 0009-0008-9233-2921**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. SEVGİ PEKCAN**

**KONYA, 2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen tım Necmettin Erbakan Őniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Őđretim Őyelerine,

Berber alıŐtıđım mesai arkadaŐlarıma,

Her zaman yanımnda olan annem Őerife KAYA ve babam Mahmut KAYA'ya, ablalarım Nur ÇEVİK ve Nuray KAYA'ya, teŐekkürlerimi sunuyorum.

Mayıs 2025

Dr. Onur KAYA

## ÖZET

### KİSTİK FİBROZİSLİ HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİBİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ,

DR. ONUR KAYA, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

**Amaç:** Kistik Fibrozis (KF), vücutta birçok organın epitel hücrelerinde bulunan ve iyon taşınımından sorumlu olan bir proteini kodlayan Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör (KFTR) geninde oluşan mutasyonlara bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu araştırmada; çocukluk ve yetişkinlik dönemini kapsayan hasta grubunun izlem süresince karşılaşılan sağlık sorunları, klinik özellikleri ve hastalığın gidişatını etkileyen unsurlar değerlendirilerek, bu faktörler arasındaki ilişkilerin daha net biçimde anlaşılması, hastalığın uzun vadeli etkilerine dair bilgi edinilmesi ve hastaların yaşam standartlarını yükseltmeye yönelik çözüm önerileri sunulması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde izlenip tedavi edilen 156 KF hastasının demografik verileri ile laboratuvar ve klinik bulguları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Araştırmaya, mutasyon analizi ve ter testi sonuçları doğrultusunda tanı kriterlerini karşılayan ve demografik bilgileri, klinik özellikleri ile laboratuvar verileri düzenli ve eksiksiz şekilde takip dosyalarına kaydedilmiş olan hastalar dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların 74'ü (%47,4) erkek, 82'si (%53,6) kızdı ve ortalama tanı yaşı 3 ay olarak belirlendi. Takip süresinin ortancası 96 ay idi. Olguların 70'inde (%44,9) en az bir kez *Pseudomonas aeruginosa*, 31'inde (%19,9) ise en az bir kez *Staphylococcus aureus* üremesi tespit edildi. En sık başvuru nedenleri yenidoğan tarama programı ile yönlendirilme, PBS ve kardeş öyküsü olarak kaydedildi. Mutasyon analizlerinde en sık gözlenen varyant %37,8 oranıyla F508del olup, bunu %11,5 oranıyla N1303K izledi. Hastaların ortalama FEV1 yüzdesi 89, FVC yüzdesi 65,2 ve FEF 25–75 hacmi 2,24 litre olarak saptandı. Beslenme durumu ile FEV1/FVC oranı arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,020$ ); bu farkın, beslenme durumu yetersiz olan hastalarda FEV1/FVC oranının normal beslenme durumuna sahip hastalara göre daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Çalışmamızda MI olanlarda, olmayanlara göre FEV1/FVC oranı ve FEV1

yüzdesi olmayanlardan anlamlı ve daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,005$ ;  $p=0,020$ ). Hayatlarının herhangi bir döneminde kronik kolonizasyon gelişen hasta sayısı 48 olup, bu sayı, toplam hasta grubunun %30,8'ini oluşturmaktadır. *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan hastalarda FEV1 hacmi, FEV1 yüzdesi ve FEF 25–75 değerleri, üremesi olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ayrıca, hastaların yaşı ile *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı arasında anlamlı düzeyde yüksek korelasyon bulunmuştur ( $r=0,748$ ;  $p<0,001$ ). Modülatör tedavi alan 33 hasta mevcuttu. Bu hastalarda modülatör tedavi öncesi %48,5'inin, tedavi sonrası ise %45,5'inin beslenme durumu yetersizdi. Modülatör tedavi öncesi hastaların %36,4'ünde, sonrasında ise %21,6'sında kronik kolonizasyon olduğu belirlendi ( $p=0,063$ ). Ayrıca, modülatör tedavi sonrası FEV1, FVC ve FEF 25–75 değerlerinde modülatör tedavi öncesine kıyasla anlamlı artış, ter testi sonuçlarında ise anlamlı düşüş gözlemlendi (sırasıyla  $p<0,05$ ;  $<0,001$ ).

**Sonuç:** Hastaların erken tanı almasının yanında nütrisyonel durum ve kültür üreme durumlarının yakın takip edilip gerekli tedavilerinin yapılması hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerine olumlu etki edecektir.

**Anahtar kelimeler:** Kistik fibrozis, beslenme durumu, kolonizasyon, solunum fonksiyon testi

## ABSTRACT

### LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS, A SINGLE CENTER EXPERIENCE,

DR. ONUR KAYA, SPECIALIZATION THESIS, KONYA, 2025

**Aim:** Cystic Fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited disease that develops due to mutations in the Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) gene, which encodes a protein responsible for ion transport in epithelial cells of many organs in the body. In this study, it was aimed to evaluate the health problems encountered during the follow-up period, clinical characteristics and factors affecting the course of the disease in the patient group covering childhood and adulthood, to understand the relationships between these factors more clearly, to obtain information about the long-term effects of the disease and to offer solutions to improve the living standards of patients.

**Methods:** In this study, we retrospectively evaluated the demographic data, laboratory and clinical findings of 156 CF patients who were followed up and treated in the Pediatric Chest Diseases Outpatient Clinic of the Department of Pediatrics, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine. Patients who met the diagnostic criteria based on mutation analysis and sweat test results and whose demographic data, clinical characteristics and laboratory data were regularly and completely recorded in the follow-up files were included in the study.

**Results:** Seventy-four (47.4%) of the patients were male and 82 (53.6%) were female, and the mean age at diagnosis was 3 months. The median follow-up period was 96 months. *Pseudomonas aeruginosa* was grown at least once in 70 (44.9%) and *Staphylococcus aureus* was grown at least once in 31 (19.9%) of the cases. The most common reasons for presentation were referral to the newborn screening program, PBS and sibling history. In mutation analysis, the most common variant was F508del with a rate of 37.8%, followed by N1303K with a rate of 11.5%. The mean FEV<sub>1</sub>, FVC and FEF 25-75 volumes were 89, 65.2 and 2.24 liters, respectively. There was a significant difference between nutritional status and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio ( $p=0.020$ ); this difference was determined to be due to the lower FEV<sub>1</sub>/FVC ratio in patients with inadequate nutritional status compared to patients with normal nutritional status. In our study, the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and FEV<sub>1</sub> percentage were significantly lower in patients with MI compared to those without MI ( $p=0.005$ ;

p=0.020, respectively). The number of patients who developed chronic colonization at any point in their lives was 48, constituting 30.8% of the total patient group. FEV1 volume, FEV1 percentage and FEF 25-75 values were significantly lower in patients with *Pseudomonas aeruginosa* growth compared to those without growth (p<0.05). In addition, a significantly high correlation was found between the age of the patients and the age at first growth of *Pseudomonas aeruginosa* (r=0.748; p<0.001). There were 33 patients who received modulator therapy. The nutritional status of 48.5% of these patients before and 45.5% after modulator therapy was inadequate. Chronic colonization was found to be present in 36.4% of patients before and 21.6% after modulator therapy (p=0.063). In addition, a significant increase in FEV1, FVC and FEF 25-75 values and a significant decrease in sweat test results were observed after modulator therapy compared to before modulator therapy (p<0.05; <0.001, respectively).

**Conclusion:** In addition to early diagnosis, close follow-up of nutritional status and culture growth and necessary treatment will have a positive effect on the quality of life and life expectancy of the patients.

**Keywords:** Cystic fibrosis, nutritional status, colonization, pulmonary function testing

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa no

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar .....	x
ŞEKİLLER .....	xiv
KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Tanım .....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	3
2.3. Genetik .....	3
2.4. Kistik fibrozis patofizyolojisi .....	6
2.5. Klinik bulgular .....	10
2.6. Kistik fibroziste mikrobiyoloji.....	14
2.7. Tanı.....	15
2.8. KF’de Komplikasyonlar .....	23
2.9. Tedavi .....	26
2.10. Prognoz.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma Türü ve Evreni.....	32

<b>3.2.Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri .....</b>	<b>32</b>
<b>3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları.....</b>	<b>32</b>
<b>3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....</b>	<b>33</b>
<b>3.5. Çalışmanın Etik Boyutu.....</b>	<b>34</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>77</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>98</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>104</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>125</b>

## TABLolar

### Sayfa no

Tablo 1: KFTR proteini kanal aktivitesi ile KF fenotip ilişkisi .....	4
Tablo 2: Ülkemizde izlenen KFTR mutasyon çeşitleri .....	6
Tablo 3: Farklı yaş gruplarında izlenen klinik bulgular .....	11
Tablo 4: KF hastalığı tipik klinik bulguları .....	16
Tablo 5: KF tanı kriterleri .....	17
Tablo 6: Ter testi ve sonuçlarının yorumlanması .....	21
Tablo 7: Yağda eriyen vitaminler için önerilen günlük dozlar .....	30
Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri .....	36
Tablo 9: Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet özellikleri .....	36
Tablo 10: Hastalara yapılan cilt alerjen testi ve özellikleri.....	37
Tablo 11: Hastaların cinsiyete göre tanı yaşlarının karşılaştırılması.....	37
Tablo 12: Hastalarda kardeş öyküsü varlığı ile bazı özelliklerin karşılaştırılması ..	38
Tablo 13: KF'li hastaların eğitim, evlilik, gelir ve ebeveynlerinin eğitim durumu ....	38
Tablo 14: Hastaların başvuru yakınmalarına ait özellikler .....	39
Tablo 15: Hastaların PBS olma durumu, atak sıklığı ve atak yaşına dair özellikler	40
Tablo 16: Hastalarda PBS varlığı ile bazı özelliklerin karşılaştırılması.....	40
Tablo 17: Hastalarda PBS varlığı ile akrabalık, son durum ve persantil özelliklerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 18: Hastaların ter testi sonuçlarına ait özellikler .....	42
Tablo 19: Hastaların beslenme durumuna ait özellikler .....	43

Tablo 20: Hastaların ilk ve son başvuru esnasında beslenme durumlarına dair özellikler.....	43
Tablo 21: Hastaların sahip oldukları mutasyonların allel yüzdesi ve allel sınıflamasına ait özellikler.....	44
Tablo 22: Hastalarda son duruma göre mutasyon dağılımı .....	45
Tablo 23: Mutasyon sınıflaması ile hastaların beslenme, kolonizasyon, FEV1/FVC ve FEV1 değerlerinin karşılaştırılması .....	46
Tablo 24: Hastalarda PBS olan ve olmayan hastalarda mutasyonların dağılımı .....	47
Tablo 25: Hastalarda bronşektazi varlığına göre mutasyonların dağılımı.....	48
Tablo 26: Hastaların üst ve alt solunum sistemine ait özellikleri .....	49
Tablo 27: Nazal polip varlığı ile ter testi, FEV1/FVC-FEV1, reverzibilite sonuçlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 28: Bronşektazi olan ve olmayan hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 29: ABPA olan ve olmayan hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması ..	51
Tablo 30: Hastalarda bronşektazi varlığı ile beslenme durumu, çomak parmak ve LCI sonucunun karşılaştırılması .....	52
Tablo 31: Hastaların LCI ile FEV1 değerinin karşılaştırılması .....	52
Tablo 32: Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına ait özellikler .....	53
Tablo 33: Hastaların beslenme durumu ile FEV1/FVC oranının karşılaştırılması ..	54
Tablo 34: Hastaların gastrointestinal sistem özellikleri .....	55
Tablo 35: Hastalarda KCFT sonucu ile beslenme durumu ve karaciğer yağlanmasının karşılaştırılması .....	56

Tablo 36: Hastalarda pankreatik yetmezlik ve pankreatit varlığına göre mutasyonların dağılımı.....	57
Tablo 37: Hastaların endokrin sistem özellikleri .....	58
Tablo 38: Hastaların diğer sistem bulgularına ait özellikler .....	58
Tablo 39: Hastalarda anemi varlığı ile beslenme durumu, çomak parmak varlığı ve FEV1/FVC-FEV1 sonuçlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 40: Hastalarda APPK varlığına göre mutasyonların dağılımı.....	60
Tablo 41: APPK varlığı ile ter testi sonucunun .....	60
Tablo 42: APPK varlığına göre beslenme durumunun dağılımı .....	61
Tablo 43: Hastalarda hipotalbüminemi varlığı ile beslenme durumunun karşılaştırılması.....	61
Tablo 44: IRT pozitifliği ile ter testi, persentil, fekal elastaz sonuçlarının kıyaslanması .....	62
Tablo 45: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ilk üreme yaşı ile hastaların yaş ve kronik kolonize olma yaşının korelasyonu.....	62
Tablo 46: Hastaların kronik kolonizasyon ve kültür üremelerine ait özellikler .....	63
Tablo 47: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> üremesine göre hastaların beslenme, kolonizasyon, FEV1/FVC ve FEV1, FEF 25-75 değerlerinin karşılaştırılması .....	64
Tablo 48: <i>Staphylococcus aureus</i> üremesi olanlar ile olmayanlar arasında persentil dağılımı ve FEV/FVC ile FEV1 değerlerinin karşılaştırılması .....	65
Tablo 49: Kronik kolonizasyon varlığı ile beslenme durumu ve solunum fonksiyon test sonuçlarının karşılaştırılması .....	66
Tablo 50: PBS Atak sıklığı ile kronik kolonizasyon varlığının karşılaştırılması.....	66

Tablo 51: PBS kronik kolonizasyon varlığı ile atak sıklığının karşılaştırılması.....	67
Tablo 52: Takipte olan hastalar ile olmayanlar arasında bazı özelliklerin karşılaştırılması.....	68
Tablo 53: MI olan ve olmayan hastaların ter testi, fekal elastaz sonuç ve beslenme özellikleri ile bronşektazi varlığının karşılaştırılması.....	69
Tablo 54: DİOS varlığı ile ter testi, fekal elastaz sonuç ve pankreatik yetmezlik varlığının karşılaştırılması.....	70
Tablo 55: Multivitamin alan ve almayan hastaların beslenme durumu, osteopeni, osteoporoz varlığının karşılaştırılması.....	70
Tablo 56: Dornaz alfa alan ve almayan hastaların yaşlarının karşılaştırılması.....	70
Tablo 57: Hastaların tedavilerine ilişkin özellikler .....	71
Tablo 58: Modülatör tedavi alan ve almayan hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması.....	72
Tablo 59: Modülatör tedavi alan ve almayan hastalarda kolonizasyon varlığı ve üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	73
Tablo 60: Modülatör tedavi öncesi ve sonrası bazı değerlerin karşılaştırılması.....	74
Tablo 61: Hastaların son durumu ile bazı özellik ve test sonuçlarının karşılaştırılması.....	75
Tablo 62: Hastaların son durumuna göre hayatında en az 1 defa Pseudomonas ve/veya bakteri üremesi olan hastalarda üreyen bakteri türünün dağılımı.....	76

## ŞEKİLLER

### Sayfa no

Şekil 1: Plazma zarında KFTR'nin alan organizasyonu .....	4
Şekil 2: KFTR mutasyonlarının proteinin sentezlenmesine ve kanal aktivitesine göre gruplandırılması .....	6
Şekil 3: KF'de akciğer tutulumunun patofizyolojisi .....	8
Şekil 4: Semptomatik olan hastada KF tanı algoritması.....	18
Şekil 5: Yenidoğan tarama testi sonrası yönlendirme algoritması.....	19
Şekil 6: Tarama pozitif ter testi ara değer olan tanı şüpheli hasta izlem şeması.....	20
Şekil 7: KF hastalarının takip süreçlerine göre dağılım şeması .....	35
Şekil 8: Yaş gruplarına göre beslenme yetersizliği ve 18 yaş üstü hastalarda düşük VKİ oranı.....	88

## KISALTMALAR

ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz
APPK	: Akuajenik palmoplantar keratoderma
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP	: Adenozintrifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CFSPID	: KF tarama pozitif-şüpheli tanı
CRMS	: KFTR ilişkili metabolik sendrom
ECFS	: Avrupa kistik fibrozis topluluğu
FEV1	: Birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi
FVC	: Zorunlu vital kapasite
GGT	: Gama-glutamil transferaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
HS	: Hipertonik salin
IRT	: İmmün reaktif tripsinojen
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
KF	: Kistik fibrozis
KFTR	: Kistik fibrozis transmembran regülatör
LCI	: Lung klerens indeks
MI	: Mekonyum ileusu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSD	: Membrane spanning domain
NBD	: Nucleotide binding domain

NIMV	: Non-invaziv mekanik ventilasyon
NPD	: Nazal potansiyel farkı
NTM	: Tüberküloz dışı <i>Mikobakteriler</i>
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PBS	: Pseudo-Bartter sendromu
R	: Düzenleme bölgesi
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TDT	: Tüberkülin deri testi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

KF, Dr. Andersen tarafından 1938 yılında tanımlanmıştır. Beyaz ırkta otozomal resesif genetik geçiş gösteren en yaygın genetik bozukluklardan biridir. KFTR olarak isimlendirilen ve bu proteini kodlayan gende oluşan mutasyon hastalığa sebep olmaktadır. KFTR kanal proteini olup elektrolitlerin transportunu ve mukosilyer aktiviteyi düzenleyici göreve sahiptir. Yedinci kromozom üzerinde q22-31 bölgesinde yer alır (Elborn 2016). KF, dünya çapında en az 100.000 kişiyi etkilediği düşünülen monogenik bir hastalıktır (Shteinberg ve ark. 2021). Solunum yolu epiteli, safra kanalı, pankreas, ince barsak epiteli, karaciğer, ter bezlerinde ve üreme organlarında bulunan KFTR proteini ve bu proteinde oluşan mutasyonla organlardaki ve yapılardaki epitelde klor taşınmasındaki bozuklukların meydana gelmesi ile sonuçlanır (Kliegman ve ark. 2011). Hastalarda oluşan genetik mutasyonun türüne göre hastaların semptomları, şikayetlerin meydana gelme zamanı ve klinik ilerleyişi farklılıklar göstermektedir. Hastalığın seyri sırasında meydana gelebilecek en ağır komplikasyon enfeksiyonların nüks etmesi sonucu oluşan akciğer harabiyetidir. Akciğer tutulumu mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en dikkat çeken unsurdur (Spoonhower ve Davis 2016).

KF'ye bağlı sonuçlarda iyileşme görülmesi ile hastalığın erken saptanmasının doğrudan bağlantılı olduğu bilindiğinden, ülkelerin hemen hemen hepsinde bu hastalığın erken tanısı amacıyla yenidoğan bebekler taranmaktadır. Türkiyede 2015 yılının ocak ayından itibaren başlatılan KF'nin erken saptanması için yenidoğan bebeklerde uygulanan tarama testi alınan topuk kanı örneğinde IRT (İmmun Reaktif Tripsinojen) düzeyi ölçülmelidir (Ersu ve Çakır 2017). İlk IRT değeri 90µg/L üzerinde olan bebekler 2 hafta sonra ikinci basamak IRT ölçümü için çağrılmakta, IRT-2 değeri 70µg/L üzerinde ise KF yenidoğan taraması pozitif kabul edilmekte ve ter testi yapan merkeze sevk edilmelidir (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024a).

Avrupa da en çok uygulanan bir diğer tarama testi ise IRT/DNA tarama yöntemidir. Avrupa Kistik Fibrozis Topluluğu [European Cystic Fibrosis Society (ECFS)] bu tarama programında kullanılacak mutasyon çeşitlerini belirlemiştir. Bu tarama metodu kullanımı sonrası KF tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan fakat KF tanısının da tam olarak ekarte edilemediği bazı hastalar olduğu görülmüştür. ECFS, 2015 yılında mutasyon sonucu ve/veya ter testinin sonucu ile tanının netlik kazanmamasından dolayı belirsizliği ortadan

kaldırmak amacıyla KF tarama pozitif-şüpheli tanı [Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID)] ve olası CFSPID tanı kriterleri oluşturmuşlardır (Sontag ve ark. 2016).

KF hastalığının tedavi yöntemlerindeki temel hedef hastaların yaşam süreleri ve yaşam kalitelerini arttırmaktır. Bunlara ek olarak nutrisyonel desteğin sağlanabilmesi ve buna uygun büyüme ve gelişmenin sürdürülebilmesi, uygun egzersiz tedavileri ile solunum yollarında biriken sekresyonların çıkartabilmesi hastalarda oluşan pankreatik enzim yetmezliği ve nüks eden enfeksiyonların etkin şekilde tedavi edilebilmesidir (Spoonhower ve Davis 2016).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takibi ve tedavisi yapılmakta olan 156 KF hastasının, klinik ve labaratuvar bulguları demografik özellikleri retrospektif olarak incelenip, hastaların sahip oldukları mutasyon çeşitleri, tanı alma yaşları, nutrisyonel parametreleri, verilen tedaviden fayda görmeleri ile çeşitli klinik durumların gözden geçirilip değerlendirilmesi ve birbirleriyle arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım

Otozomal resesif genetik geçişli bir hastalık olan KF, KFTR'deki mutasyonlardan kaynaklanır. KF'li kişiler, pulmoner, endokrin, gastrointestinal, pankreas, safra ve üreme sistemlerini etkileyen çok çeşitli tıbbi rahatsızlıklar yaşarlar (Polgreen ve Comellas 2022).

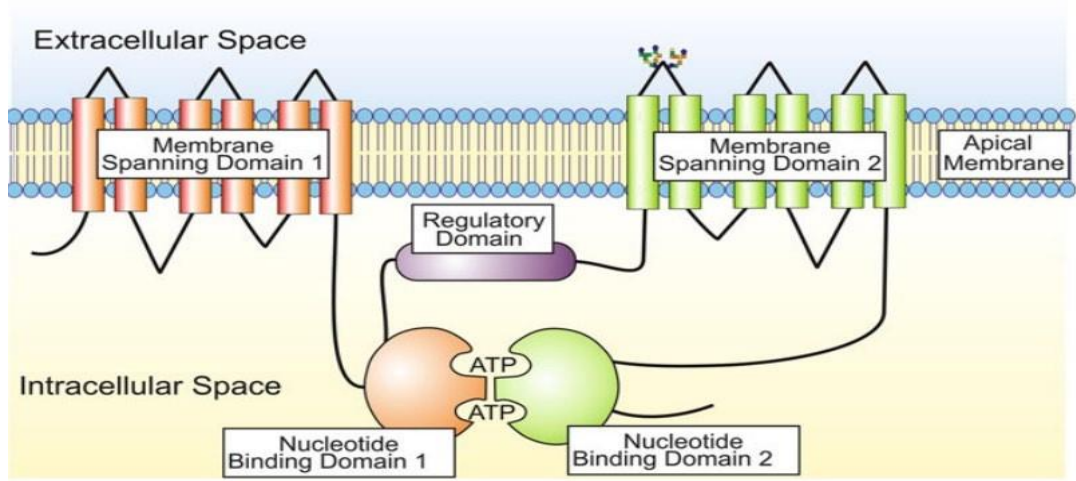
### 2.2. Epidemiyoloji

KF, Kafkas ırkının en sık görülen otozomal resesif kalıtsal genetik hastalığıdır. İnsidansı 2500-3500 yenidoğanda birdir. Avrupa ve Avrupa kökenli topluluklarda diğer topluluklara göre daha sık görülür. Ülkemizde KF insidansı diğer Avrupa topluluklarına benzer şekilde 3400 canlı doğumda birdir. Taşıyıcıların yüzdesi etnik kökenlere göre değişmekle birlikte, Kuzey Avrupa'da 25'te bir, Aşkenazi Yahudileri arasında 29'da bir, Hispanik Amerikalılar arasında 46'da bir ve Afrika kökenli Amerikalılar arasında 65'te birdir (Erdoğan ve ark. 2021).

### 2.3. Genetik

KF, çoğunlukla KFTR içindeki 508. amino asidin (Phe508del, deltaF508) çıkarılmasıyla oluşur, fakat onlarca ek KFTR varyantının KF'ye yol açtığı ve genomdaki birçok varyantın KF patolojisine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Sanders ve ark. 2021).

KFTR proteini yapısal olarak, iki adet Membran Geçiş bölgesi Bölge [Membrane Spanning Domain (MSD)], iki adet nükleotid bağlı bölge [Nucleotide Binding Domain (NBD)] ve bir düzenleme bölgesi [Regülatör Domain (R)] ihtiva etmektedir (Randak ve Welsh 2003). KFTR, temel olarak klorür taşıma işlevine sahiptir aynı zamanda bikarbonat ve bazı anyonlarında transportunu sağlar. Mekanizma siklik adenosin monofosfat (cAMP) tarafından düzenlenir (Bowen ve Hull 2015 ). KFTR proteininin plazma membranı içindeki yapısı Şekil 1'de görülmektedir (Bradbury 2016).



**Şekil 1:** Plazma zarında KFTR'nin alan organizasyonu

KFTR'deki NBD bölgesine bağlanan ATP (adenozintrifosfat) hidrolizi gerçekleşir ve R bölgesinin fosforlanması sonucunda kanalın açılıp kapanma işlevi gerçekleşmiş olur. Bu kanalın çalışmasında oluşan patolojik durumlar KF hastalığında farklı fenotiplerin oluşmasına sebebiyet vermektedir. KFTR proteini kanal aktivitesi ile KF fenotip ilişkisi Tablo 1'de gösterilmiştir (Clain ve ark. 2005).

**Tablo 1:** KFTR proteini kanal aktivitesi ile KF fenotip ilişkisi

KFTR Aktivitesi %	KF Fenotipi
1	Klasik KF hastalığı
4,5	İlerleyen özellikteki akciğer hastalığı
5	Ter testi parametrelerinde değişiklik
10	Erkeklerde infertilite (Konjenital bilateral vasdeferens agenezisi)

KFTR proteininin sentezi, katlanması, taşınması, yerleşmesi ve doğru fonksiyon göstermesi basamaklarındaki hatalara göre mutasyon tipleri sınıflandırıldığında toplamda yedi sınıf tanımlanmıştır (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

**Sınıf I:** grubunda yer alan mutasyonlar sonucunda KFTR mRNA ve proteini sentezlenemez. Büyük delesyon ya da insersiyonlar bu gruba girmektedir. (Örnek: dele2,3(21 kb) ve 1717-1G→A) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

**Sınıf II:** grubunda yer alan mutasyonlarda KFTR proteini yanlış katlanır ve hücre içi trafik bozulur, protein hücre membranına yerleşim gösteremez ve klor kanalı aktivitesi gerçekleşmez. (Örnek: F508del, N1303K, 1677delTA) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

**Sınıf III:** grubunda KFTR proteini sentezlenir ve hücre yüzeyine yerleşir. Fakat mutasyon kanal açılmasını engellediği için kanal aktivitesi gerçekleşmez (Örnek: G551D, S549R, D1152H) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

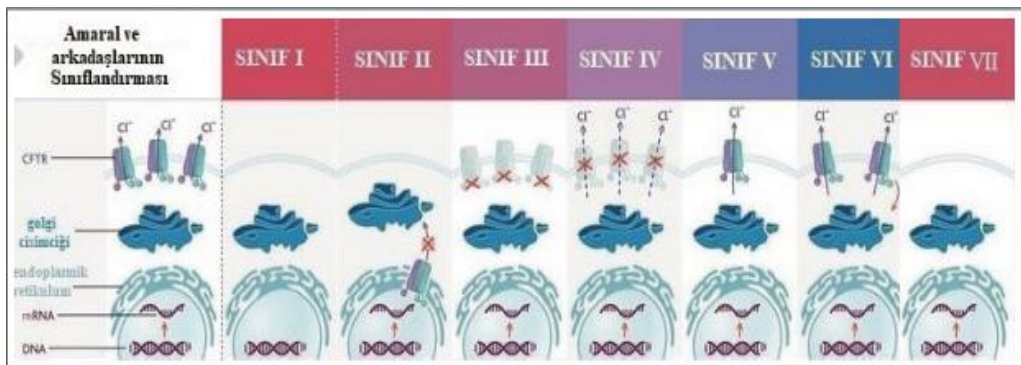
**Sınıf IV:** mutasyonları sonucunda, protein doğru katlanamamaktadır ancak KFTR protein sentezi etkilenmez. Sentezlenen protein membrana yerleştikten sonra klor iyonu geçirgenliği azalır (Örnek: R347P, R334W, D110H) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

**Sınıf V:** mutasyonlar sonucunda doğru uzunlukta ancak az oranda KFTR proteini hücre membranına ulaşır. Bundan dolayı gerekenden daha az sayıda klor iyonu epitel hücre sitoplazmasına taşınmış olur (Örnek: 2789+5G-A, 3849+10kbC>T, IVS8 5T) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

**Sınıf VI:** mutasyonlar sonucunda protein stabilitesi etkilenir ve yarı ömrü daha kısa olan KFTR proteini sentezlenir (Örnek: 4326delTC, 4279insA, Q1412X) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

**Sınıf VII:** mutasyonları dur kodonunun oluşumuna neden olup; klor kanal aktivitesi olmayan hatalı uzunlukta KFTR proteini sentezlenmektedir (Örnek: G542X, W1282X) (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024b).

KFTR mutasyon sınıfları şekil 2’de gösterilmiştir (Castellani ve ark. 2018).



**Şekil 2:** KFTR mutasyonlarının proteinin sentezlenmesine ve kanal aktivitesine göre gruplandırılması

Türkiyede en yaygın KFTR mutasyonu %28 allel frekansı ile F508del olup; bunu sırasıyla N1303K, G542X, 1677delTA, G85E, 2183AA>G ve 2789+5G>A mutasyonları izlemektedir. Bu mutasyonların allel frekansları %4,9 ile %2,9 arasında değişmektedir. Ülkemizde sık görülen KFTR mutasyon çeşitleri Tablo 2’de gösterilmiştir (Dogru ve ark. 2020).

**Tablo 2:** Ülkemizde izlenen KFTR mutasyon çeşitleri

Mutasyonlar	Sıklığı %
delF508	28
N1303K	4,9
G542X	4,5
1677delTA	4
G85E	3,7
2183AA- >G	3,2
2789+ 5G>A	2,9
M470V	2,5
E92K	2,3
D110H	1,8
W1282X	1,8
D1152H	1,6
R347P	1,6
L997F	1,3
R334W	1,1

#### 2.4. Kistik fibrozis patofizyolojisi

KF, KFTR genindeki bir mutasyondan sonucunda meydana gelir. Bu gen tarafından üretilen KFTR proteini, klor ve sodyum iyonlarının epitel hücre zarları boyunca hareketini düzenler. Genin bir veya her iki kopyasında mutasyon oluştuğunda, iyon transportu bozulur ve vücutta kalın mukus birikmesine sebep olarak solunum yetmezliğine ve birçok başka sistemik tıkanıklık ve anormalliğe sebebiyet verir. Azalmış mukosilyer klirens ve

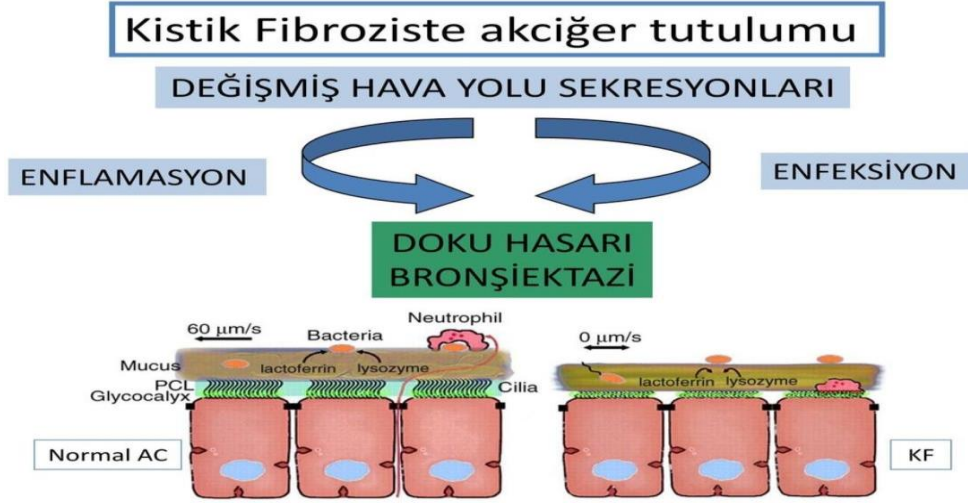
değişmiş iyon taşınmasının birleşimi, solunum yollarında bakteriyel kolonizasyon oluşumuna neden olur, en sık rastlanan etken olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* ve *Staphylococcus aureus*'dur. Bu patojenler kuvvetli bir inflamatuvar yanıtı sebep olur. Sonuç olarak, kronik enfeksiyon ve bu tekrarlayan inflamatuvar yanıt hava yolu tahribatına yol açabilir (Brown ve ark. 2017).

KF, KFTR genindeki varyantlar sebebiyle monogenik bir hastalık olarak tanınmasına rağmen, KF'li hastalarda aşırı bir klinik heterojenlik tanımlanmıştır. Ekzokrin pankreas yetmezliği dışında, KFTR varyantları ile hastalık fenotipleri arasında çok az ilişki olabilmektedir. Çevresel faktörler bu heterojeniteye katkıda bulunabilir ve akciğer fonksiyonundaki değişkenliğin neredeyse %50'sini oluşturur. Ek olarak benzer KFTR varyantlarına sahip ve aynı ortamı paylaşan (örneğin kardeşlerde), KFTR varyantları tarafından açıklanmayan ve yalnızca kısmen çevresel faktörler tarafından açıklanan oldukça değişken klinik bulgular olabilmektedir (Mésinè ve ark. 2022).

#### **2.4.1. Akciğer tutulumu patogenezi**

KF doğal seyrine ilişkin, akciğer sağlığını iyileştiren ve bu hastalığa sahip bireylerin yaşam sürelerini artıran tedavi yaklaşımları gelişmiştir. Akciğer hastalığı KF hastalarında morbidite ve mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedir. Çalışmalarda, iyon-su taşımacılığındaki hava yolu epitel kusurlarının susuz mukus, bozulmuş mukus temizliği ve mukusun hava yolu yüzeylerine yapışmasına yol açtığını gösterilmektedir. Ayrıca, hava yolu tıkanıklığı, enfeksiyon ve inflamasyonun ana yerleri haline gelen ve ardından bronşektazi gelişimine yol açan endobronşiyal mukus plakları ve tıkaçlarının oluşumu da mukus salgısında bir artış olduğunu göstermektedir. Akciğer tutulumu genellikle aralıklı alevlenmelerle ilerleyicidir. Agresif tedavi yönetimi akciğer hastalığının ilerlemesini engellemez. Solunum yetmezliği ortaya çıkar ve ölümün ana nedenidir (Turcios 2020).

KF'de akciğerdeki hasara neden olan mekanizma Şekil 3'te gösterilmiştir (Knowles ve Boucher 2002).



**Şekil 3:** KF’de akciğer tutulumunun patofizyolojisi

Fizyolojik sınırlarda proteazlar hem hücre içi hem de hücre dışı bakterilerin yok edilmesinde önemli işlevlere sahiptir ancak KF’li bireylerde proteaz ile antiproteaz arasında var olan dengenin bozulması sebebiyle akciğerlerde hasarlanmalar meydana gelir ve bu sebeple amfizem ve bronşektazi tablosuna gidişat hızlanır (Griese ve ark. 2008).

#### 2.4.2. Pankreas tutulumu patogenezi

Pankreas yetmezliği, KF’li bir bireydeki spesifik KFTR mutasyonu ile yakından ilişkilidir. KFTR mutasyonları protein amino asit dizisini etkiler ve sonuç olarak ekzokrin epitel hücrelerinin apikal membranında çok az veya işlevsel olmayan bir KFTR oluşur. KFTR mutasyonları bilinen veya öngörülen moleküler mekanizmalarına göre yedi farklı sınıfa ayrılır. Bu anlamda, Sınıf I, II ve III hastalığa neden olan varyantlar KFTR fonksiyonuyla çok az ilişkilidir veya ilişkisi yoktur. Daha şiddetli bir fenotiple bağlantılıdır. Özellikle, Sınıf I grubunda etkili bir protein sentezi yoktur ve apikal membranda işlevsel bir KFTR bulunmaz. Sınıf IV, V ve VI varyantları, genellikle yaşamın erken dönemlerinde korunmuş ekzokrin pankreas fonksiyonu ile ilişkili olan KFTR fonksiyonuna sahiptir (Dos Anjos ve ark. 2022).

Pankreasta ekzokrin dokunun ilerleyici atrofisiyle birlikte zimojen sentez kapasitesi azalır ve oluşan tıkaçlar, duktal metaplazinin etkisiyle daha fazla musin içerir. Sonuç olarak, KFTR bozukluğunun nihai etkileri sıklıkla pankreas kanalında tıkanma ve zimojen birikimi şeklinde ortaya çıkar; bu durum fibroinflatuar süreçleri tetikleyerek parankimal yapıda hasara yol açar (McKay ve Ooi 2022).

KF'deki ekzokrin pankreas yetmezliğinin, adacık disfonksiyonunda önemli, henüz tam olarak anlaşılmamış bir rol oynayan makrofaj aktivasyonuna ve inflamasyonuna yol açtığını ileri sürmektedirler. Sitokin aracılı proinflamatuvar yolların kronik pankreatit oluşumuna ve interlökin-1 $\beta$  ve interferon- $\gamma$  dahil sitokinlerin insülin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (Shaw 2024).

#### **2.4.3. Karaciğer hastalığının patogenezi**

Hepatositte bulunmayan KFTR safra epitelinin apikal membranında bulunur. KFTR'nin görevlerinden birisi de safra akışı ve safranın alkalileşmesidir. KFTR klorür ve bikarbonat salgılanması yoluyla su ve çözünen madde hareketini kontrol eder. KF'de karaciğer hastalığının patogenezi ile ilgili teorilerden birisi, işlevsiz KFTR'nin daha düşük bikarbonat konsantrasyonlarına sahip kalın ve yapışkan safrayı meydana getirmesi ve bunun da kanallarda mikroskobik safra tıkanıklığına sebep olarak iltihaplanmaya ve safra kanalı fibrozuna sebep olmasıdır. KF'de karaciğer hastalığının oluşmasına katkıda bulunabilecek diğer faktörler içerisinde submukozal bezlerden musinlerin anormal salgılanması ve glisinle konjuge safra asitlerinin artmasıdır. KF'de karaciğer hastalığının bir diğer önemli mekanizması, KF'den dolayı değişmiş bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak iltihabının karaciğer hastalığının oluşumuna katkıda bulunduğunu öne süren bağırsak-karaciğer eksen teorisi (Leung ve Yimlamai 2017). Bu mekanizmanın metabolik anormal fonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığının ilerlemesine katkı sağladığı gösterilmiştir (Flass ve ark. 2015). Bağırsak inflamasyonu KF'li çocuklarda yaygındır (Schwarzenberg ve ark. 2023). Siroza doğru ilerleme hızlı olabilmekle birlikte yıllar ila on yıllar sürebilir (Sokol ve Durie 1999).

Yetersiz nutrisyon, esansiyel yağ asidi eksikliği de KF'den dolayı karaciğer hastalığına katkıda bulunabilecek diğer faktörler arasında bulunmaktadır (Aldámiz ve ark. 2009). KF'li çocuklarda siroz dışı portal hipertansiyonun belirgin fenotipi (nodüler rejeneratif hiperplazi ve obliteratif portal venopati ile karakterize), henüz mekanik olarak ispat edilmemiş vasküler patogenezi düşündürmektedir (ONeill ve ark. 2023).

#### **2.4.4. Renal tutulum patogenezi**

Kistik fibrozda metabolik alkaloz gelişebilir. Başlıca mekanizması, distal nefronda hem pendrin hem de KFTR aracılığıyla beta ara hücrelerinden bikarbonat salgılanmasının bozulmasıdır (Berg ve ark. 2020).

Pendrin tarafından bikarbonat karşılığında kullanılan klorür de KFTR aracılığı ile salgılanır. KFTR mutasyonu olan hastalar bu kanal aracılığıyla bikarbonat ve klorür salgılanması inaktive olur. Bu durum hastalarda renal bikarbonat atılımını önemli miktarda azaltır (Berg ve ark. 2022).

#### **2.4.5. Barsak tutulumu patogenezi**

Mekonyum ileusu (MI), terminal ileum seviyesinde ince bağırsağın yoğun mekonyumla tıkanması sonucu oluşan bir yenidoğan hastalığıdır. Prenatal taşıyıcı testinin yaygınlaşması ve ultrasonla MI'nın prenatal tespiti, komplikasyonların azalmasını sağlar (Carlyle ve ark. 2012). KF'li hastaların yaklaşık %10'u MI'lı yenidoğan olarak klinik bulgu verir; çoğu durumda, bu hastalarda yetersiz KFTR üretimi veya katlanmasıyla ilişkili KFTR mutasyonları vardır (Fakhoury ve ark. 1992).

Daha öncesinde "mekonyumileus eşdeğeri" olarak bilinen distal intestinal obstrüksiyon sendromu, yoğun bağırsak içeriğinin ileoçekumun akut tam veya kısmi tıkanmasıyla karakterizedir (Colombo ve ark. 2011).

#### **2.5. Klinik bulgular**

KF'de tipik semptomlar ve belirtiler arasında tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, pankreas yetmezliği ve yüksek ter klorür seviyeleri bulunur. Fakat, birçok hasta hafif veya atipik semptomlar gösterebilir, olağan özelliklerden yalnızca birkaçı mevcut olsa bile KF olma olasılığına ön planda tutulmalıdır (Ratjen ve Döring 2003). Farklı yaş gruplarında izlenen klinik bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024c).

**Tablo 3:** Farklı yaş gruplarında izlenen klinik bulgular

Yenidoğan dönemi	Süt çocukluğu dönemi	Çocukluk dönemi	Adölesan/erişkin
Öksürük, vizing, takipne, retraksiyon	Sık üst solunum yolu enfeksiyonu	Tekrarlayan sinüzit, nazal polip	Sinüzit
Akciğer grafisinde havalanma fazlalığı	Tekrarlayan bronşiyolit/akciğer enfeksiyonu	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	Nazal polip
Segmenter ve lobar atelektazi	Öksürük, hırıltı, balgam	Üst loblarda bronşektazi/atelektazi	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
Bronşiyolit benzeri tablo	Tekrarlayan veya kronik ishal	Tedaviye dirençli astım	Bronşektazi
Mekonyum ileusu, mekonyum tıkaç sendromu, ileal atrezi	Yağlı, pis kokulu gaita	Göğüs ön arka çapında artma	Hemoptizi
Uzamış sarılık	Rektal prolapsus, invajinasyon	Parmaklarda çomaklaşma	ABPA
Kilo alamama	Büyüme geriliği	KF'e spesifik mikroorganizmaların izolasyonu	Solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet
	Ciltte tuzlu tat	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu	Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
	Sıcak çarpması, dehidratasyon	İdiopatik, tekrarlayan, kronik pankreatit	Pankreatik yetmezlik
	Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz	Kolestazis, biliyer siroz	Gecikmiş puberte
	Hipoproteinemi, ödem	Sklerozan kolanjit	Konjenital bilateral vas deferens yokluğuna ikincil azospremi

KF klinik bulguları arasında akuajenik palmoplantar keratoderma (APPK) isimli nadir görülen bir dermatozda mevcuttur. Kısa süreli ılık suya maruz kalma ile ilişkili avuç içlerinde yeni başlayan geçici yarı saydam beyazımsı papüller ve simetrik ödemli

kırıksıklıklarla bulgu verir. Bildirilen vakaların yaklaşık %80'i KF hastaları ve %25'i KF taşıyıcılarıdır (Torres ve ark. 2021).

### **2.5.1. Prenatal dönem**

Bazı KF vakaları yapılan doğum öncesi ultrasonografide hiperekojen bağırsak dahil anormal bulgularla ön fikir verir. KF riski, mekonyum peritonitine (fetal periton boyunca dağıntık kalsifikasyonlar görülür), bağırsak genişlemesine veya safra kesesinin olmamasına dair klinik bulgularla desteklenir (Vincoff ve ark. 1999).

### **2.5.2. Yenidoğan dönemi**

Postpartum akciğerler etkilenmemiş olarak izlenebilmekle birlikte doğum sonrası kısa bir süre içerisinde inflamasyon ve enfeksiyon durumu oluşabilir. Bu durumda öksürük, solunum sıkıntısı, hırıltı ve retraksiyon gibi klinik bulgular görülebilir. Akciğer direk grafisinde ise pnömoni bulguları, atelettaziler ve havalanmada farklılıklar gözlemlenebilir (Kliegman ve ark. 2011). MI'nın görülme sıklığı yaklaşık %10'dur ve yenidoğan döneminde en erken izlenen bulgulardan birisidir (Wallis 2019).

Uzamış neonatal sarılık KF'li hastalarda yaklaşık %10 oranında görülür. Sarılık, sekonder intrahepatik safra stazı ile birlikte, artan yoğunluktaki safradan kaynaklanan ekstrahepatik safra tıkanıklığından kaynaklanmaktadır (Lykavieris ve ark. 1996).

### **2.5.3. Süt çocukluğu ve çocukluk dönemi**

Süt çocukluğu döneminde hastalar MI, solunum semptomları, malabsorpsiyona bağlı malnütrisyon, rektal prolapsus gibi klinik semptomlarla tanı alabilir. Malabsorpsiyona sekonder hipoproteinemi, elektrolit kaybı, anemi, dermatit, büyüme gelişme geriliği görülür. Bunlara esansiyel yağ asitleri, çinko, vitaminler ve proteinlerdeki eksikliklerde dahildir (Accurso ve ark. 2005). Hipoproteinemi, KF hastalarında kwashiorkor gelişimine sebep olup yüzde ödem oluşturabilir. Oyuncak bebek benzeri yüz, hipoproteinemi ile komplike olmuş KF hastalarının çok nadir rastlanan bir klinik bulgudur (Kose ve ark. 2008). Dermatit, KF'li hastalarda çinko eksikliğiyle uyumlu olan akrodermatitis enteropatika ile klinik bulgu verebilir (Bellini ve ark. 2024).

KF çocukluk döneminde üst solunum yollarını yüksek olasılıkla etkiler ve hastalarda sinüzit, nazal polipozis malnütrisyon ve mukosel gibi çeşitli klinik belirtiler gözlenir. *Pseudomonas aeruginosa* tarafından üst ve alt solunum yolu kolonizasyonları

arasındaki ilişki henüz tam olarak ilişkilendirilmemiştir (Hansen ve ark. 2012). Bronşiyal epitelde KFTR fonksiyonunun eksikliği ayrıca artan inflamatuvar yanıt ve doğal savunma mekanizmalarının azalmış aktivitesiyle de ilgilidir. Bu da akciğerin enfeksiyonunu ve kronik bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştırır (Khan ve ark. 1995).

KF hastalarının birçoğunda sinüs hastalığı gelişir (Wucherpfennig ve ark. 2023). Nazal/sinüs poliplerinin klinik bulguları, fizik muayenede asemptomatik bir bulgu olabilmekle birlikte, rinore burun tıkanıklığı, burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, horlama, obstrüktif uyku apnesi, hiponazal konuşma, epistaksis, hiposmi/anosmi, yüz ağrısı veya baş ağrısı, üst dişlerde ağrı, alın ve yüzde basınç hissi, diplopi ve burun piramidinin genişlemesi gibi hafif veya şiddetli semptomlara kadar karşımıza çıkabilir (DiMango ve ark. 2021; Stapleton ve ark. 2022).

Pankreas yetmezliği KF'nin en yaygın gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonudur ve hastaların yaklaşık %85'ini hayatlarının bir döneminde etkiler (Taylor ve ark. 2015). Bu tür komplikasyonlardan birisi de KF ilişkili diyabet olarak adlandırılan ve herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen diyabettir (Rachel ve ark. 2022).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), genel popülasyona göre KF'li bireylerde daha sık karşılaşılr (Sabati ve ark. 2010). KF'li bireylerde reflüye neden olan başlıca mekanizma, alt özofageal sfinkterin geçici gevşeme disfonksiyonudur (Pauwels ve ark. 2012).

PBS, böbrek patolojisi olmaksızın hiponatremik, hipokloremik dehidratasyon ve metabolik alkalozdan oluşan KF'nin bilinen bir komplikasyonudur. Genellikle bebeklik döneminde ve ılıman iklime sahip ülkelerde rapor edilmiştir. PBS oluş mekanizmasına dair bazı açıklamalar mevcuttur. Özellikle sıcak ortamlarda terden aşırı tuz ve klorür kaybı, genellikle bebeklerde yetersiz tuz alımı, kusma, ishal gibi gastrointestinal kayıplara katkıda bulunan klinik tablolar metabolik sorunları ağırlaştırabilir. Psödo Bartter sendromu KF hastalarının %10'unda rapor edilmiştir. KFTR'nin en sık görülen komplikasyonlarından birisidir (Eyuboglu ve ark. 2020).

#### **2.5.4. Adölesan ve erişkin dönemi**

Adölesan ve erişkinlik dönemlerinde KF ile başvuran hastalarda atipik bulgular saptanma olasılığı daha fazladır (Rodman ve ark. 2005). Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve kronik pankreatit hikayesi, erkeklerde infertilite öyküsü, sistemik bir sorunun olduğunu gösterir (Barry ve Simmonds 2023). KF'de diyabet yaygınlığı %2 iken ergenlerde %20'ye erişkinlerde ise %33 ila %50'ye çıkmaktadır (Olesen ve ark. 2020).

KF'li hastalarda kemik mineral yoğunluğu azalmıştır (osteopeni ve osteoporoz) ve kırık ve kifoskolyoz görülme sıklığı artmıştır. Tüm yaş gruplarında KF'li hastaların %30'una kadar ve KF'li yetişkinlerin %75'ine kadar kemik yoğunluğunda klinik olarak anlamlı azalmalar mevcuttur (Grey ve ark. 2008; Aris ve ark. 2005).

## 2.6. Kistik fibroziste mikrobiyoloji

*Staphylococcus aureus*, KF'li çocukların hava yollarında hayatın erken safhasında sıklıkla tespit edilir (Ryan ve ark. 2014). *Staphylococcus aureus*, genellikle aerobik şartlarda yaşayan, aynı zamanda fakültatif anaerob özellikte gösterebilen gram pozitif bir koktur(Goss ve Muhlebach 2011). Sıklıkla insan cildinde komensal olduğu kabul edilir. Genellikle ön burun deliklerinde ve deri kıvrımlarından bulunur. *Staphylococcus aureus* 'taki temel virülans faktörleri arasında nekrotizan akciğer enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (Labandeira-Rey ve ark. 2007).

*Pseudomonas aeruginosa*, gram-negatiftir ve KF'li hastalarda önemli bir patojendir (Blanchard ve Waters 2019). Kronik enfeksiyon, hızlı akciğer fonksiyonunda bozulma ve daha erken ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (Pamukcu ve ark. 1995).

*Burkholderia cenocepacia*, hızlı akciğer fonksiyonunda bozulma oluşturur (Whiteford ve ark. 1995). Akciğer naklinden önce ve sonra artmış mortalite ile ilişkilendirildiği için KF'de önemli bir etkidir (Murray ve ark. 2008).

*Stenotrophomonas maltophilia*'nın KF hastalarında sıklığı %30'a kadar çıkmıştır (Demko ve ark. 1998). *Stenotrophomonas Maltophilia* enfeksiyonu olmayan hastalarla kıyaslandığında daha düşük bazal akciğer fonksiyonuna sahip olma eğilimindedirler (Goss 2004). Bu etkeni taşıyan hastalar üç kat daha yüksek ölüm veya akciğer nakli riskine sahiptir (Waters ve ark. 2013).

KF'li hastalarda *Achromobacter xylosoxidans* solunum yolu enfeksiyonlarının %42'sini oluşturur (Spilker ve ark. 2013). KF'li hastaların solunum yollarında bulunan

başlıca anaerobik etkenlerden bazıları *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium* ve *Actinomyces*'tir (Tunney ve ark. 2008).

*Prevotella*, *Veillonella*, Yapılan çalışmalarda iki yaşından küçük KF hastalarında, daha sık saptanır (Zemanick ve ark. 2017). *Propionibacterium* ortalama üç yaş altındaki hastalarda daha sık saptanırken, *Actinomyces* ise 6-18 yaş arasındaki KF hastalarında alınan kültürde daha sık üretilir (Frayman ve ark. 2017).

KF çocuklarda viral enfeksiyonlar yetişkinlere göre daha sık saptanır (Goffard ve ark. 2014). Bu bireylerde pulmoner alevlenmeler sırasında viral enfeksiyonların genel yaygınlığının %13 ila %60 arasında olduğu tahmin edilmiştir (Asner ve ark. 2012). KF'li hastalarda en fazla saptanan virüsler *solunum sinsityal virüsü*, *insan rinovirüsü*, *influenza* tipleri *A* ve *B* ve *parainfluenza* virüsüdür (Smyth ve ark. 1995).

*Aspergillus* ve *Candida* türleri, KF hastalarında solunum yolunda en sık üreyen mantarlardır (Bakare ve ark. 2003). *Aspergillus* türlerinin elde edilmesi asemptomatik kolonizasyonu yansıtır ve alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)'u temsil edebilir. ABPA, astım benzeri semptomlarla birlikte, pozitif *Aspergillus* deri testi ve yüksek serum IgE düzeyi oluşturur (Agarwal ve ark. 2013). *Candida* spp. ile kronik enfeksiyonun daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu saptanmıştır (Chotirmall ve ark. 2010).

## **2.7. Tanı**

KF tanısı, laboratuvar veya genetik doğrulama ile uyumlu klinik belirtilere dayanır (Stern 1997). Ter testi, laboratuvar doğrulamasının temelini oluşturur, ancak bazı durumlarda spesifik mutasyonlar, nazal potansiyel farkı (NPD), IRT dışkı fekal yağı veya pankreas enzim salgılanması için yapılan testler hastaların tanı almasında yol göstericidir (Farrell ve ark. 2017).

### **2.7.1. Prenatal tanı**

İntrauterin dönemde yapılan ultrasonografide, özellikle genişlemiş bağırsak ansları ve safra kesesi yokluğu, ikinci trimesterde ekojenik bağırsağın görüntülenmesi KF belirtisi olabilir (Duguépéroux ve ark. 2012).

### **2.7.2 Yenidoğan taraması**

IRT, tripsinin öncüsüdür. KF ve pankreas yetmezliği olan bebeklerde, pankreas enzimlerinin salınımı bozulur. Kan dolaşımından aktif formuna dönüşemeyen IRT kolayca salınamaz. Bu nedenle, Pankreas yetmezliği olmasa bile KF'li bebeklerin birçoğu radyoimmunoassay veya enzim bağlantılı immünoassay ile ölçülebilen IRT seviyelerine kanda yüksek saptanır (Wagener ve ark. 2004). KF için tipik klinik bulgular tablo 4'te gösterilmiştir (Chen ve ark. 2021).

**Tablo 4:** KF hastalığı tipik klinik bulguları

---

**Solunum yolu**

Kronik prodüktif öksürük  
Sinüzit  
Burun polipozisi  
Bronşiolit/astım  
Solunum yollarının *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu  
Solunum yollarının stafilokok enfeksiyonu  
Bronşektazi  
Atipik mikobakteriyel enfeksiyon  
Alerjik bronkopulmoner aspergilloz

---

**Gastrointestinal bulgular**

Pankreas yetmezliği  
Distal intestinal obstrüksiyon sendromu  
Mekonyumileusu  
Kistik fibrozla ilişkili diyabet  
Tekrarlayan pankreatit  
Yenidoğanlarda uzun süreli sarılık  
Portal hipertansiyonlu safra sirozu  
Yağ asidi ve çinko eksikliği ile birlikte akrodermatitisenteropatika'ya benzeyen dermatit  
Rektal prolapsus  
Fetal yaşamda volvulus

---

**Genitoüriner**

Kadınlarda doğurganlığın azalması  
İki taraflı vas deferens yokluğu  
Erkek kısırlığı

---

**Tuz Kaybı Sendromları**

Akut tuz kaybı, kronik metabolik alkaloz

---

**Diğer**

Psödötümörserebri  
Osteoporoz

---

KF tanı kriterleri tablo 5 de gösterilmiştir (Farrell ve ark. 2017).

**Tablo 5:** KF tanı kriterleri

---

**Aşağıdakilerden en az biri:**

KF'nin tipik fenotipik özelliklerinden bir veya daha fazlası  
Kronik akciğer hastalığı  
Kronik sinüzit  
Karakteristik gastrointestinal ve beslenme anormallikleri  
Tuz kaybı sendromları  
Obstrüktif azoospermi  
Kardeşte KF öyküsü  
Pozitif yenidoğan tarama testi

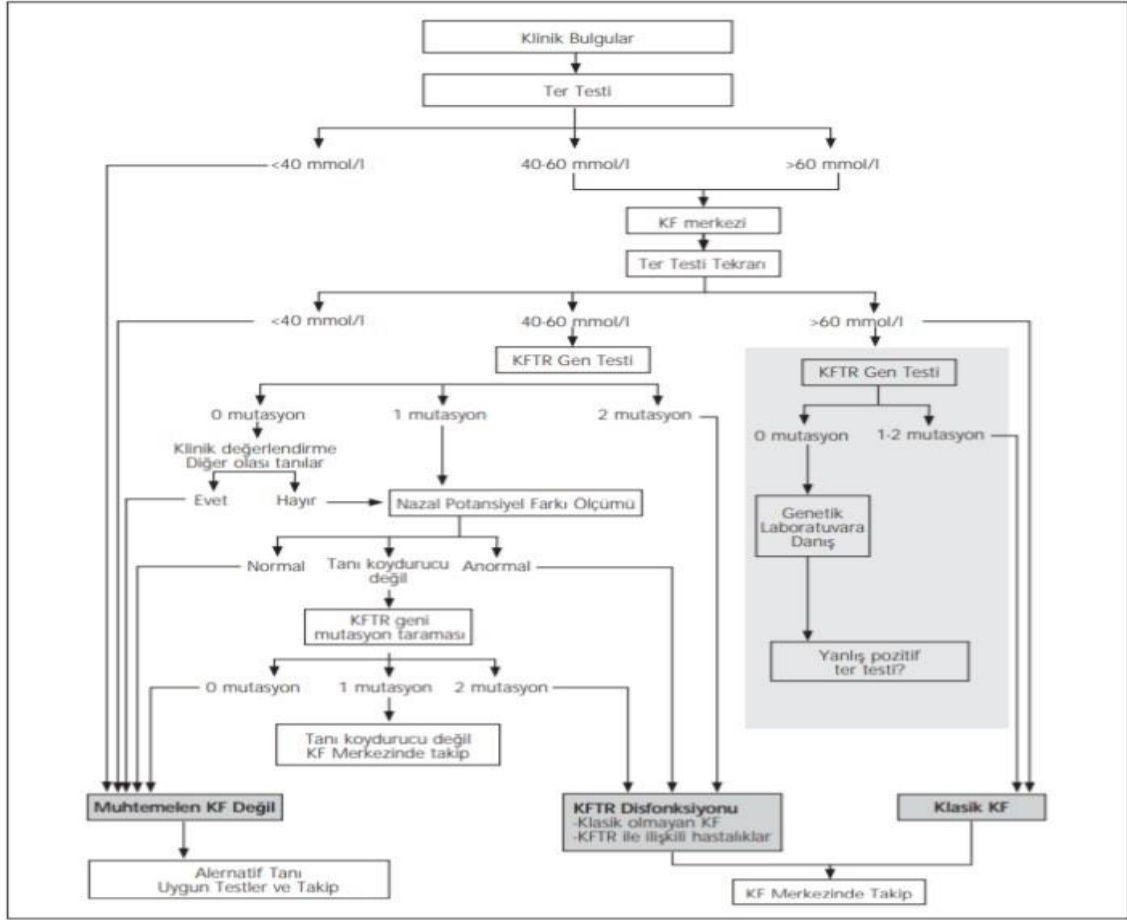
---

**Artı aşağıdakilerden en az biri:**

Yükselmiş ter klorür konsantrasyonu  
Ayrı alellerde KF'ye neden olduğu bilinen iki KFTR gen mutasyonu  
KF için tipik olan NPD testlerindeki anormallikler

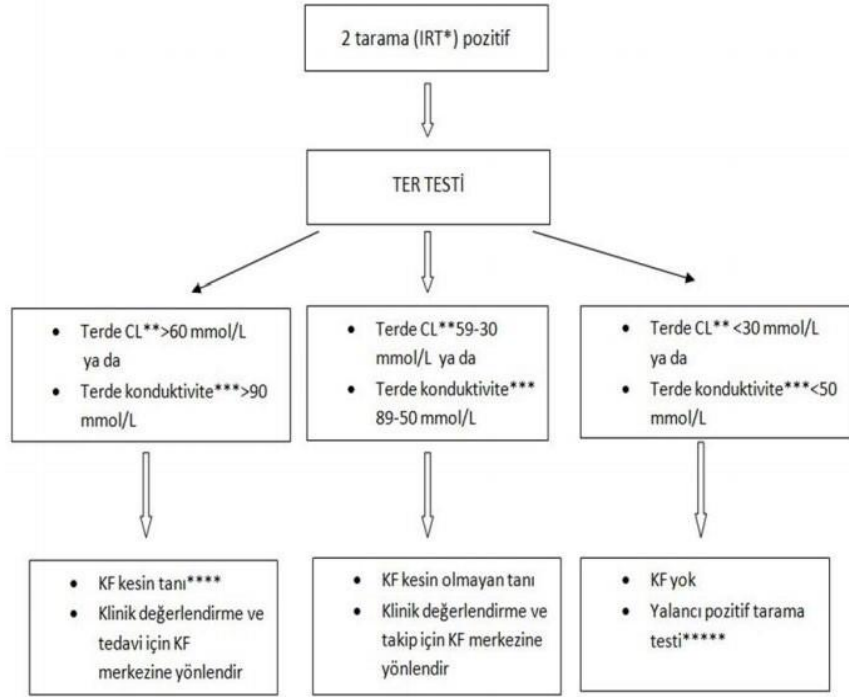
---

Şekil 4'te ailede KF öyküsü olan ve/veya KF semptomlarına sahip hastalarda izlenecek tanı algoritma şeması gösterilmiştir (De Boeck ve ark. 2006)



**Şekil 4:** Semptomatik olan hastada KF tanı algoritması

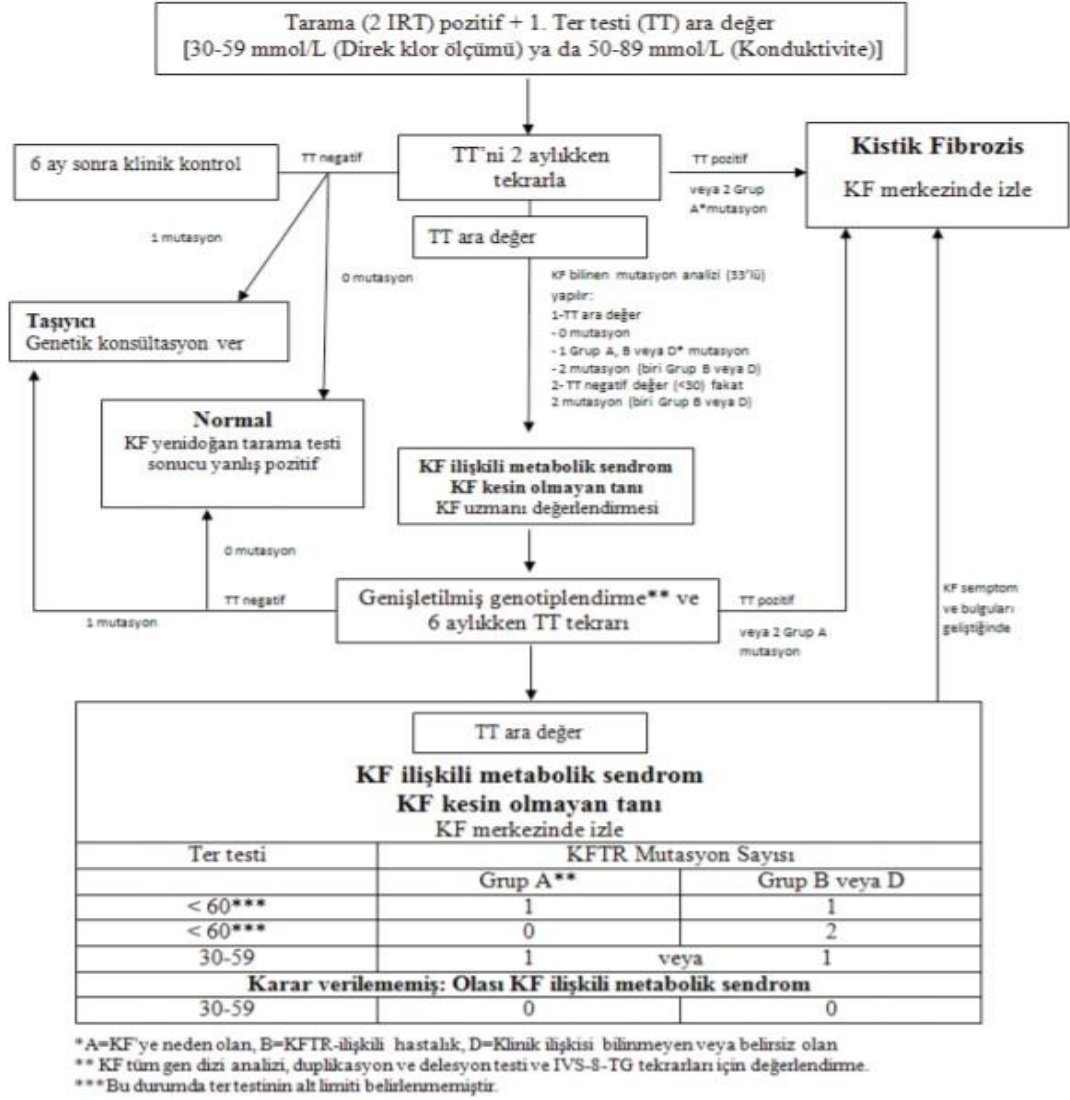
Pozitif KF yenidoğan tarama sonuçlarına sahip bebeklerin KF hastası olup olmadıklarını saptamak için ter klorür testinden geçirilmelidir (Farrell ve ark. 2008). Yenidoğan tarama testi yapılan hastalar gereklilik halinde ter testi için yönlendirilir. Yenidoğan taraması yapılan hastaların yönlendirilme şeması Şekil 5'te gösterilmiştir (T.C Sağlık Bakanlığı 2017a).



**Şekil 5:** Yenidoğan tarama testi sonrası yönlendirme algoritması.

\*IRT: İmmun reaktif tripsinojen. \*\*Terde bakılan direkt klor düzeyi sonucu. \*\*\*Terde testinde bakılan konduktivite (İletkenlik) sonucu. \*\*\*\*Yapılabiliriyorsa 2 ayrı ter testinde pozitif sonuç gereklidir. \*\*\*\*\*Yenidoğan tarama testi negatif sonuçlanan veya yenidoğan tarama testi sonucu pozitif çıkmasına rağmen ter testi sonucu negatif sonuçlanan kişilerde yaşamın sonraki periyotlarında KF olma ihtimali olduğundan dolayı, ileri dönemlerde KF ile uyumlu klinik bulgulara sahip hastalar bu şekilde ele alınıp değerlendirilmelidir.

Tarama testi pozitif olup KF tanısı şüpheli, ilk ter testi sonucu ara değer gelen hastaların izlem şeması ve "KF ilişkili metabolik sendrom-KF kesin olmayan tanı" tanımlanması Şekil 6'da gösterilmiştir (T.C Sağlık Bakanlığı 2017b).



Şekil 6: Tarama pozitif ter testi ara değer olan tanı şüpheli hasta izlem şeması

### 2.7.3. Tarama testi pozitif olup KF tanı şüphesi olan hastalar

KFTR İlişkili Metabolik Sendrom [CFTR Related Metabolic Syndrome (CRMS)] yenidoğanlarda KF taraması sonrasında belirsiz tanı alan bebekleri ve çocukları tanımlayan bir terimdir ve ve Avrupa'da isimlendirilmesi CFSPID'dir. Pozitif yenidoğan taraması olan bebeklerin %3 ila %4'ünde tanısı bu şekilde koyulmaktadır (Farrell ve ark. 2017). Bu hastaların izlem ve tanı şeması Şekil 6'da gösterilmiştir. Bu hastaların prognozu net olarak bilinmemektedir. Bu sebeple net bir tanı değildir. KF merkezlerinde takipleri yapılması gereken bu hastaların bir kısmı asemptomatik seyrederek. Bu hastaların bir kısmı ilerleyen dönemlerde KF ilişkili hastalık olarak değişim gösterirken bir kısmı da tipik KF hastalığına

dönüşebilir. Hastaların bu tanıyı alma oranı, uygulanan tarama testi çeşidi ve toplumun demografik özellikleriyle ilişkilidir (Groves ve ark. 2015; Ren ve ark. 2015).

#### 2.7.4. Ter testi

KF'nin ekartasyonu için ölçülen ter klorür değeri 30 mmol/L'den az olmalıdır. Altmış mmol/L'den büyük değerler KF için tanısal değere sahiptir. Otuz ila altmış mmol/L arasındaki ara değerler olası KF şüphesidir ancak tanısal değildir. Bu hastalarda KF olasıdır ancak test tekrar edilmelidir ve daha ileri tetkikler yapılmalıdır. Yenidoğanlar yeteri kadar ter salgılayamaz ve ilerleyen dönemlerde testin tekrarı gerekebilir. Yenidoğan taraması pozitif çıkan bebeklere yaşamlarının ikinci gününden itibaren test yapılabilir. Ancak çocuğun on günlük olmasını beklemek daha doğrudur. Prematüre bebeklerde test yapılabilmesi için, mümkünse 2000 gram ağırlığa ulaşması ve düzeltilmiş gebelik haftasının 36 haftadan büyük olması gerekir. Bu testin daha doğru sonuç vermesini sağlar (Zubair ve ark. 2025).

Ter testi pratik uygulamalarında kantitatif yöntem ve konduktivite yöntemi kullanılabilir. Kantitatif yöntemde Gibson Cooke tekniği uygulanır. Ter Elektrik akımı ile ön kolda bırakılan bir ped üzerine toplanır ve bu sayede terde klor düzeyi ölçülür. Konduktivite yöntem ise Macroduct tekniği ile yapılır. Kapiller tüplerde elektrik akımı yardımıyla ter toplanır. Bu ölçümle terde klorile birlikte sodyum, bikarbonat, potasyum ve laktat birlikte ölçülür. İki ayrı yöntemle bakılan ter testi sonuçlarının yorumlanması Tablo-6'da gösterilmiştir (Leniček Krleža ve ark. 2022).

**Tablo 6:** Ter testi ve sonuçlarının yorumlanması

Yöntem	Yaş grupları	Ter testi negatif	Ara değer (Test tekrarı gerekir)	Ter testi pozitif (KF tanısını destekler)
Terde klor ölçümü	Her yaş grubu	$\leq 29$ mmol/L	30-59 mmol/L	$\geq 60$ mmol/L
Terde konduktivite ölçümü	Her yaş grubu	$< 50$ mmol/L	50-89 mmol/L	$\geq 90$ mmol/L

Ter testinde yanlış pozitif sonuçlar nadir görülür. Ancak bazı durumlarda yanlış olarak yükselir. Uygunsuz test tekniği, atopik dermatit, tedavi edilmeyen adrenal yetmezlik, glikojen depo hastalığı, panhipopituitarizm, kalıtsal nefrojenik diabetes insipidus, hipotiroidizm, pankreatit, yetersiz beslenme, mukopolisakkaridoz, ektodermal

displazi, prostaglandin E1 infüzyonu alma; bu durumlarda ter testinde anormal yüksek sonuçlar çıkabilir (Zubair ve ark. 2025).

### **2.7.5. Nazal potansiyel farkı ölçümü**

Ter klorür ve DNA testi sonuçları kesin sonuç vermeyen hastalarda, NPD ölçümü KFTR disfonksiyonunu ileri düzeyde değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (Sermet ve ark. 2010). İki bölme (kan/bazal ve lümen hava yolu/apikal) arasındaki trans-epitelyal iyon taşınması, membranın polarizasyonuna (hücre içi tarafta negatif ve hücre dışı tarafta pozitif) sebep olarak bir transmembran elektrik potansiyeli oluşturur. Bu, burun epitelinin mukozasıyla alt konka boyunca temas halinde bir iletken köprü aracılığıyla yerleştirilen bir elektrotun (hücrelerin dışında keşif elektrodu) ve ön koldaki deri altı bölmeyle yerleştirilen diğer elektrotun (hücrelerin içinde referans elektrodu) voltaj farkının değerlendirilmesiyle yüksek empedanslı bir voltmetre kullanılarak ölçülür (Sermet ve ark. 2021).

### **2.7.6. Genetik Mutasyon analizi**

KFTR geni boyunca dağılmış 1167 adet mutasyon saptanmıştır (KFTR'nin Klinik ve Fonksiyonel Yorumlanması 2024). Fazla mutasyon mevcut olduğu için genetik tarama yapılırken tüm mutasyon çeşitlerine değil de o toplumda daha sık izlenen mutasyonlar çalışılır. Bu durumdan ötürü yapılan genetik taramalarda mutasyon saptanmaması KF hastalığını ekarte ettirmez (Castellani ve ark. 2008).

### **2.7.7. Akciğer etkilenmesinin değerlendirilmesi**

KF'likilerde, akciğer fonksiyon testlerinde anormal sonuçlarla karşılaşılabilir. Akut akciğer alevlenmelerinde Solunum fonksiyon testi (SFT) bozukluk olabilir. Bilgiler semptomlardaki değişikliklerle birlikte hastalığın seyri sırasında elde edilir (Schechter ve ark. 2018). Akciğer klirens indeksi Hava yolu disfonksiyonunun daha erken tanımlanmasının ve geri döndürülemez yapısal hava yolu değişikliklerinin önlenmesinde kullanılan bir metoddur. Bebeklerden yetişkinlere kadar tüm yaş gruplarını içeren çalışmalarda mevcuttur (Horsley ve ark. 2008).

İmpuls osilometri altı yaşından büyük çocuklarda kullanılabilir proksimal ve distal hava yollarını etkileyen hastalıkların tanımlanmasını sağlar. KF gibi periferik hava yolunu etkileyen hastalıklarda kullanılabilen ve herhangi bir spirometri bozukluğu olmadan değişiklikleri tespit eden bir test olarak kabul edilir (Kartal Öztürk ve ark. 2021).

Akciğer parankimi ve hava yollarındaki morfolojik değişikliklerin yüksek ayrıntısı ve üç boyutlu rekonstrüksiyon olanakları ile bilgisayarlı tomografi (BT), KF hastalarında tanı ve takip için güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. KF akciğer hastalığındaki tipik morfolojik bulgulardan olan bronşektazi, mukus tıkaçı gibi akciğer patolojileri BT ile erken evrelerde tesbit edilebilir (Bischoff ve ark. 2020). Ancak BT çekimi sırasında maruz kalınan radyasyon, özellikle çocuklarda ve ergenlerde kullanımını sınırlar. Geleneksel pulmoner manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT'ye geçerli bir alternatiftir ve KF hastalarında tedaviyi yönlendirmek için yeterli bilgilerin birçoğunu sağlar (Gräfe ve ark. 2023).

### **2.7.8. Pankreas etkilenmesinin değerlendirilmesi**

Çocuklarda ekzokrin pankreas yetmezliği pankreas enzimlerinin ve bikarbonatın yetersiz salgılanmasıyla karakterize olup, sindirim bozukluğuna ve besin emiliminin bozulmasına yol açar. Bu durum büyümeyi ve gelişmeyi önemli ölçüde bozarak yetersiz beslenmeye, gelişmemeye ve yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunur. Ekzokrin pankreas yetmezliği prevalansı, altta yatan nedene göre değişir ve KF'li hastaların %85 kadarında görülebilir (Pandey ve ark. 2025).

### **2.7.9. KF ilişkili bozukluklar**

Bu hastalık grubu KF tanısı için gerekli kriterleri tam olarak karşılayamaz ve KFTR işlevinde anormallik olup tek bir organ veya sistem tutulumu olur. Bu tür hastalığı taşıyan hasta gruplarında KFTR mutasyonu görülme oranı fazladır. Bu hastalıklar; Kronik rinosinüzit, diffüzpanbronşiyolit, yaygın bronşektazi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, akut veya tekrarlayan pankreatit, İzole obstrüktif azospermi olarak başlıklandırılabilir (Ren ve ark. 2017).

## **2.8. KF'de Komplikasyonlar**

### **2.8.1. Solunum yollarındaki komplikasyonlar**

Kronik rinosinüzit ve nazal polipler, KF hastalarının yaklaşık %40'ında görülmektedir. Bu durumlar, üst solunum yollarında bakteriyel kolonizasyona ve kronik inflamasyona yol açar. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenler, sinüslerde kolonize olabilir ve alt solunum yollarına yayılabilir (Kang ve ark. 2015).

KF'ye bağlı oluşan akciğer hastalığı, ilerleyici bronęektazi oluşması ve şiddetli hava yolu obstrüksiyonu ve bozulmuş akciğer fonksiyonu ile karakterizedir. KF'ye bağlı akciğer hastalığı oluşumunda, genotip, mukus bileşimi ve hareketindeki anormallikler, kronik inflamasyon ve kronik hava yolu enfeksiyonu dahil olmak üzere birden çok içsel ve dışsal faktör rol oynar. Tüm KF hastalarında hemoptizi, pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon, kronik hipoksik ve hiperkapnik solunum yetmezliği olmak üzere pulmoner komplikasyonlar açısından risk artmıştır. Akciğer hastalığının ilerlemesiyle birlikte bu komplikasyonların gelişme riski artar (Garcia ve Flume 2019).

KF'li hastaların hava yollarını *Aspergillus fumigatus* kolonize edebilir. Bu patojene karşı başlatılan immünolojik reaksiyonların neden olduğu inflamatuvar sürece ABPA denir. Yaygın klinik bulęuları arasında tedaviye dirençli astım, geçici ve kısa süreli pulmoner opasiteler ve bronęektazi bulunur. Hastaların fiziki muayenesinde Oskültasyonda, polifonik sesler en sık görölen bulęulardan birisidir ve kaba ral az duyulur. Pulmoner hipertansiyon ve solunum yetmezliğinin klinik belirtileride ortaya çıkabilir (Agarwal ve ark. 2020).

### **2.8.2. Endokrin komplikasyonlar**

KF hastalarının takiplerinde diyabet, kemik hastalığı, kısa boy, ergenlik gecikmesi, hipogonadizm de dahil olmak üzere endokrin komorbiditeler önemli rol oynar. KF'ye bağlı diyabet gelişmesindeki temel mekanizma pankreasta insülin salgılayan beta hücrelerinin disfonksiyone olmasındır. Bir diğer mekanizma ise insülin direncidir. Diyabet ile ilgili komplikasyonlar HbA1c ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile takip edilir. HbA1c her yaştan hastada klinik pratikte kullanılabilirken, OGTT 10 yaşından büyük hastalara uygulanır. Tanısı diyabet tanı kriterleri ile konur. KF'ye bağlı diyabet gelişmesi durumunda gereklilik halinde insülin kullanılır (Kelly ve ark. 2022).

KF ergenlerde ve yetişkinlerde sık görölen bir komplikasyonlardan birisi de kemik hastalığı. Çocukluktan ergenliğe kadar olan süreçte kemik mineral yoğunluğunun aralıklarla ölçölmesi ve takip edilmesi, yetişkin KF hastalarında KF ile ilişkili kemik hastalığını en aza indirmek için gerekli önlemlerdir. Kemik sağlığını korumak amacıyla genel yaklaşımlar arasında yeterli nutrisyon, özellikle kalsiyum, D ve K vitaminlerinin diyetle alımı, hipogonadizm gibi kemik dansitesini düşüren sekonder nedenlerinin

önleminin alınması, ağırlık taşıma egzersizlerinin pratik yaşamda uygulanması ve kemiğe toksik ilaçlardan kaçınılması yer alır (Putman ve ark. 2019).

KF'li çocuklarda ve ergenlerde kısa boy ve gelişim sorunları sık görülür. Malabsorbsiyon, yetersiz beslenme, kronik enflamasyon ve karın ağrısı kaynaklı anoreksiya sebepler arasında yer alır. Hastalarda ayrıca yüksek enerji harcaması, düşük hidroklorik asit salgısı seviyeleri nedeniyle bağırsakta besin emiliminin azalması, pankreas yetmezliğine sekonder karbonhidrat yağ ve proteinlerin yetersiz alımı yağda eriyen vitaminlerin alımında azalma büyüme olumsuz etkileyen durumlar arasında rol oynar. Bu hastalarda gecikmiş ergenlik, altta yatan hastalıktan kaynaklanan yetersiz beslenmeyle bağlantılı olmaktadır. Kronik inflamasyon ve kortikosteroidlere dayalı uzun süreli tedaviler de puberte gecikmesine sebep olan etkenler arasında sayılmaktadır. KF hipogonadizm ve erkek kısırlığı ile ilişkili hastalıklardan birisidir. KF'li hastalarda sperm üretimi vardır ve histolojik olarak normal testislere sahiptir, ancak Obstrüktif nedenlere bağlı %98 oranında kısırlık olduğunu saptanmıştır. Özellikle vas deferenslerin konjenital bilateral yokluğu ve seminal veziküllerin yokluğu veya atrofisi etiyolojide rol oynamaktadır (Ferrari ve ark. 2022).

### **2.8.3. Gastrointestinal komplikasyonlar**

GİS'de bulunan tüm organlar KF'den etkilenebilir. Bunların arasında pankreas yetmezliği, GÖRH, karaciğer hastalığı ve kalın bağırsak hastalıkları prognozu etkileyen ve yaşam kalitesini düşüren önemli patolojilerdir (Konrad ve ark. 2022).

GÖRH, KF hastalarının en az %25 ince semptom verir. Mide boşalmasında yavaşlama, karın içi faktörler, anti-reflü bariyer yetmezliği ve intratorasik faktörler dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin rol oynadığı multikompleks bir rahatsızlıktır (Maqbool ve Pauwels 2017 ).

KF'li hastalarda semptomatik pankreatit gelişimi nadirdir. Pankreas yetmezliği olan hastalarının yaklaşık %20'sinde pankreatit gelişir. KF'li hastalarda pankreas hasarı intrauterin dönemde başlar ve sıklıkla bebeklik ve erken çocukluk dönemine kadar devam eder. Sonunda asiner doku kaybından kaynaklanan penkreas yetmezliği gelişir (Freemanve Ooi 2017).

KF ilişkili karaciğer hastalığı KF'li hastalarının %5-10'unda görülür. KFTR mutasyonları ileri derecede vizkositesi yüksek safra üretimine neden olur. Azalan bikarbonat üretiminden kaynaklanan alkalizasyon yetersizliği çökelmeye ve safra kanal tıkanıklığına sebebiyet verir. Bunun klinik yansıması ise akut ve kronik periduktal inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu ve bazı portal yollarda artmış fibrozdur. Karaciğer enzimlerinde yükseklik, hepatik steatoz, neonatal kolestaz, fokal biliyer siroz, safra kesesi hastalığı, multilobüler siroz ve kolanjiyopati gibi çok çeşitli karaciğer hastalıkları görülür. Sirozda ise önce gelen ölüm nedenlerinden birisidir (Konrad ve ark. 2022).

Kalın barsak patolojileri incelendiğinde MI, KF'li yenidoğanların yaklaşık olarak %20'sinde görülen en erken klinik bulgudur (Sathe ve Houwen 2017). Daha büyük çocuklarda ve yetişkin KF hastalarında distal intestinal obstrüksiyon sendromu görülebilir. Ayrıca, kabızlık, fibrozan kolonopati, intususepsiyon , apandisit ve rektal prolapsus KF hastalarında diğer klinik yansımalarıdır (Konrad ve ark. 2022).

## **2.9. Tedavi**

### **2.9.1. Solunum sistemine yönelik tedaviler**

Akciğer tutulumu KF' de mortalite ve morbitide'yi etkileyen en önemli faktördür. KF'li hastaların birçoğunun takibinde "akciğer alevlenmeleri" olarak adlandırılan akut kötüleşen ataklarla seyreden klinik bir bulgu gelişir (VanDevanter ve ark. 2021). Pulmoner alevlenme belirtileri; öksürük artışı, egzersiz intoleransı, balgam miktarında ve yoğunluğunda artış ve renk değişikliği, aktivite değişikliği, hemoptizi (yeni gelişen veya artan), iştahsızlık, kilo kaybı, okul veya iş günü kaybı, solunum kaslarında çekilmeler, solunum sayısı değişiklikleri, akciğer fizik muayene bulgularının değişmesi, belirginleşmesi, yüksek ateş, solunum fonksiyon testlerinde %10 düşme, oksijen satürasyonunda düşme, akciğer grafisinde yeni enfeksiyon düşündürülen değişiklikler şeklinde sıralanabilir (Goss 2019).

#### **2.9.1.1. Antibiyoterapi**

KF'li hastaların çoğunda solunum yollarında kronik bakteriyel enfeksiyon gelişir. Her bakteri türünün yaygınlığı hastanın yaşına, coğrafi bölgesine göre değişiklikler gösterir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* ve *tüberküloz dışı mikobakteriler* (NTM) KF'li hastalarda sık saptanır (Kopp ve ark. 2015).

*Staphylococcus aureus* enfeksiyonunun tedavisi flukloksasilin ve rifampisin veya fusidik asit olmak üzere iki antibiyotigin kombine kullanılmasından oluşur. Kültürde *MRSA* üremesi durumunda standart tedavi topikal tedavi ve oral antibiyotikler (Rifampisin ve fusidik asit) veya aerosol tedavide vankomisin veya bunların tümünün birleşimini içerir. Vankomisin ile intravenöz tedavi akut *MRSA* enfeksiyonu için standart tedavidir (Dezube ve ark. 2019).

*Pseudomonas aeruginosa* ile kronik kolonize olan hastalarda solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve akut pulmoner alevlenmeleri azaltmak amacıyla KF hastalarında oral makrolid tedavisi uygulanabilir (Nick ve ark. 2014)

İngiltere Royal Brompton Hastanesi KF rehberinin önerisine göre birinci tercih olarak üç hafta oral siprofloksasilin ve bir ay tobramisin inhalasyon solüsyonu tercih edilmelidir. Hastanın klinik durumu elverişli değilse ve bir yaşından küçükse tedavi parenteral tercih edilir. Kültürde üretilen mukoid *Pseudomonas aeruginosa* ise; üç hafta oral siprofloksasin üç ay inhale antibiyotik (birer ay olacak şekilde sırayla: tobramisin/ kolistin/ tobramisin) tercih edilmelidir (Royal Brompton Hastanesi KF rehberi).

KF'li hastaların %10-20'sinin balgam kültüründen NTM izole edilebilir; bunlara *Mycobacterium avium* kompleksi ve *Mycobacterium abscessus* kompleksi dahildir (Marshall ve ark. 2023). NTM üremesi mevcutsa üçlü rifampisin, makrolidler ve etambutol kombinasyonu verilir (Whittaker ve Teneback 2009).

KF'li hastalarda fungal enfeksiyonlara yatkınlık görülür. Vorikonazol, itrakonazol ve posakonazol Amfoterisin B ve ekinokandinler enfeksiyonun kontrolünde kullanılan antifungallerdir (Hong 2022).

### **2.9.1.2. Mukolitik tedavi**

KF hastalarının balgamında deoksiribonükleik asit ve F-aktin bol miktarda bulunup müsin daha az miktarda bulunur. Bu hastalardaki balgam yapısı diğer kronik supuratif akciğer hastalığına sahip hastalardan elde edilen balgamından daha farklıdır (Rogers 2007).

Dornaz alfa (Rekombinan İnsan DNaz) ve hipertonic salin (HS) KF'de etkinliği kanıtlanmış mukolitik ajanlardır. Dornaz alfa, balgam viskozitesini azaltır. Hatta erken dönemde başlanması, hastaların beslenme durumlarını iyileştirerek solunum fonksiyonlarını düzeltir ve akut pulmoner alevlenme sayılarını azaltır. Dornaz alfa, aerosol

şeklinde olup 2,5 ml içinde 2,5 mg etken madde bulunan berrak, renksiz bir solusyondur. Buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Günlük dozu 2,5 mg'dır ve sadece özel jet nebulizatörlerle kullanılmalıdır (Burgel ve ark. 2015).

HS solunum yolu yüzey sıvısının hidrasyonunu sağlar ve mukosilier klirensi artırır. Sadece balgam indüksiyonu için %3'lük HS kullanılırken, fizyoterapiye yardımcı olarak %7'lik HS kullanılır. Uygulanması günde 2 kez 4-5 ml/doz şeklindedir (Flume ve ark. 2007). Uygulandıktan sonra Göğüs fizyoterapisi yapılması gereklidir. Bronkokonstrüksiyona yol açabileceğinden, HS öncesi hastalara rutin olarak bronkodilatör verilmelidir (Elkins ve Bye 2006 ).

### **2.9.1.3. Bronkodilatatör tedavi**

KF'li hastalarda beta-2 agonist kullanımı SFT'de iyileşme sağlamaktadır. Kısa süreli ve aralıklı kullanılan beta-2 agonistlerin net yararında bronkodilatör etkileri yanı sıra mukosilyer klirensi arttırıcı etkileri de vardır (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024d).

### **2.9.1.4. Antiinflamatuvar tedavi**

KF'li hastaların solunum yollarında yoğun nötrofilik inflamasyon vardır. Buna yönelik çeşitli antiinflamatuvar ajanlar KF'li hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Altı yaş ve üstü, FEV1 değeri %60'tan fazla olan KF'li hastalarda nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlardan ibuprofenin kullanımı önerilmektedir (Flume ve ark. 2007).

Oral steroidler; ABPA ve astımı olan KF'li hastalarda sıklıkla kullanılır. Hastaların solunum fonksiyonunu iyileştirir ve hastaneye yatışı gerektiren atak sayısını azaltır. Buna karşılık, büyüme geriliği, glukoz intoleransı, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilere yol açabilir (Rosenstein ve Eigen 1991).

### **2.9.1.5. Pulmoner fizyoterapi**

KF'li hastalarda tedavinin önemli bir parçasıdır. Aşırı bronşiyal sekresyon, nefes darlığı, göğüs duvarı gerginliği ve azalan egzersiz toleransının tedavisinde yardımcı olur. Solunum probleminin ilerlemesinin geciktirilmesi ve optimal solunum fonksiyonlarının korunmasını sağlar. KF'li hastalarda kullanılan hava yolu temizleme teknikleri; postüral drenaj ve perküsyon, aktif solunum teknikleri döngüsü, otojenik drenaj, pozitif ekspiratuvar basınç, hava yoluna ossilasyon yaptıran aletler (Flutter, Acapella), yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilasyonu ve egzersizden oluşmaktadır (Corten ve Morrow 2017).

### **2.9.1.6. Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi**

KF'li hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi ya da NIMV başlamak için kabul edilmiş kesin kriterler yoktur. Hipoksinin belirgin olduğu solunum yetmezliğinin erken evresinde oksijen tedavisi vermek uygundur. Bununla birlikte; diurnal ya da noktürnal hiperkapni saptandığında ya da belirgin solunum sıkıntısı varlığında NIMV başlanabilir (Fauroux 2010).

### **2.9.1.7. Akciğer transplantasyonu**

Akciğer nakli, son dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini arttıran önemli bir tedavi yöntemidir. Eğer hastanın FEV1 değeri %30'un altında ise veya FEV1'de hızlı bir düşüş varsa, antibiyotik tedavisi gerektiren alevlenmelerin sıklığında artış, dirençli ve/veya tekrarlayan pnömotoraks varsa, embolizasyon ile kontrol altına alınamayan tekrarlayan hemoptizileri varsa hasta bir transplant merkezine bildirilmelidir (Orens ve ark. 2006).

### **2.9.2. Gastrointestinal sistem tedavisi**

KF'de GİS tedavisinde pankreas yetmezliğinde enzim replasman tedavisi kullanılır. Pankreas enzimleri, değişen miktarlarda lipaz, proteaz ve amilaz içeren preparatlardır. Bunlar dışkıının kıvamını düzenler. Yemeklerden önce verilir ve bebeklerde 250-500 Ü/kg, büyük çocuklarda 500-2000 Ü/kg lipaz olacak şekilde ayarlanarak kullanılır. Gaitanın kıvamına ve sayısına göre doz revizyonu yapılır. KF hastalarında karaciğer hastalığı gelişmiş olması durumunda bu hasarın daha da ilerleyip siroz ya da portal hipertansiyon oluşmaması için ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır (Stallings ve ark. 2008).

### **2.9.3. Beslenme ve destek tedavisi**

KF'li hastalarda beslenme düzenlenmesinde yüksek kalorili ve yağlı, pankreas enzim replasman tedavisine bağlı malabsorbsiyonun daha iyi kontrol edilmesi ve yağda çözünen vitaminlerin yeterli takviyesi sağlanmalıdır. Antropometrik beslenme hedeflerine ulaşmak için oral kalori alımı yeterli değilse büyümeyi ve beslenme durumunu iyileştirmek için ek enteral beslenme başlanmalıdır (Mariotti ve ark. 2023).

KF'li hastalarda gelişimin normal olabilmesi için; vücut-kitle indeksi (VKİ) persantili; iki ile yirmi yaş arasındakiler için >25 persantil olması, iki yaşından küçüklerde

ise boya göre vücut ağırlığı değerinin >25 persantil olması gerekmektedir ve bu normal sayılır (Sinaasappel ve ark. 2002).

KF hastalarında sık görülen durumlardan bir diğeri de yağda eriyen vitaminlerin düşük olmasıdır. KF'li hastalara replasman yapılmalıdır. Yağda eriyen vitaminlerin günlük gereken miktarı tablo 8'de gösterilmiştir (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024e).

**Tablo 7:** Yağda eriyen vitaminler için önerilen günlük dozlar

YAŞ	A VİT (İÜ) *	E VİT (İÜ)*	D VİT (İÜ)	K VİT (İÜ) *
<b>0-12 AY</b>	1500	40-50	400	0.3-0.5
<b>1-3 YAŞ</b>	5000	80-150	400-800	0.3-0.5
<b>4-8 YAŞ</b>	5000-10.000	100-200	400-800	0.3-.0.5
<b>&gt;8 YAŞ</b>	>10.000	200-400	400-800	0.3-0.8

\*Serum düzeyi normale vermeye gerek yok. D vit: yeterli güneş maruziyeti varsa vermeye gerek yok

#### 2.9.4. Yeni tedavi seçenekleri

KF'li hastalarda KFTR proteinini modüle eden ilaçlar mevcuttur. Bunlar ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor ve elexacaftor'dur. KF hastalarında, özellikle de en az bir F508del mutasyonu olan hastalarda (hastaların %85'ine kadar) kullanılır (Choong ve ark. 2022)

Ivacaftor hücre yüzeyinde bulunan KFTR proteini boyunca klorür akışını iyileştirmeye yardımcı olan bir ajandır (Dickinson ve Collaco 2021).

Lumacaftor; F508del mutasyonun barındıran hücrelerde KFTR'nin katlanmasını etkileyen şaperona benzer şekilde etki ederek KFTR'nin stabilizasyonu ve yüzeye taşınmasını sağlar. F508del homozigot hastalar için onaylanmıştır. Tezacaftor ise normal KFTR ve belirli varyantların işlenmesini ve taşınmasını iyileştirir. Hücre yüzeyinde bulunan olgun KFTR proteininde artış sağlar. Bir diğeri farmakolojik ajan ise elexacaftor'dur. KFTR proteinin işlenmesini ve taşınmasını iyileştirir (Choong ve ark. 2022).

Ivacaftor/Lumacaftor modülatör tedavisi'nin bir yaş üzeri ve F508del homozigot mutasyonu olan çocuklarda kullanımına onay vardır. Bu kombinasyon karaciğer üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir. İlaç başlandıktan sonra ilk bir yıl üç ayda bir, sonrasında ise yıllık kontrol önerilir. Sekiz yaş ve öncesinde tedaviye başlayan hastalarda ilaç

başlanmadan önce ve sonrasında yıllık göz muayenesi yapılmalıdır. İlacın farmakokinetik etkisinin artması için yağlı yiyeceklerle alınmalıdır (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024f)

Ivacaftor/Lumacaftor kombinasyonu kullanan hastalarda başlangıç seviyesine kıyasla FEV1 de %10 luk artış sağlanabilir(Hubert ve ark. 2017).

Ivacaftor/ Tezacaftor iki yaş ve üzerinde F508del homozigot mutasyonu olan veya Phe508del heterozigot mutasyonu sahip olan çocuklarda kullanılır (Goralski ve ark. 2023). Yine bu kombinasyon tedavisinde karaciğer fonksiyon testleri ilk bir yıl üç ayda bir, sonrasında yıllık olarak kontrol edilmelidir. Onsekiz yaş ve altında olan tüm çocuklara ilaca başlamadan önce ve sonrasında yıllık göz muayenesi yapılmalıdır (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024f). KFTR modülatörlerinin pulmoner fonksiyon, pulmoner alevlenmeler, ter klorür konsantrasyonu ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri vardır (Favia ve ark. 2020).

## **2.10. Prognoz**

Güncel tedavi metodları ile KF'li bireylerin daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmeleri sağlanmaktadır. Yenidoğan taraması daha erken teşhis ile, KF'de kullanılan klasik ve mutasyona özgü modülatör tedavilerinin kullanımı sağ kalımı arttırmıştır. Tedavilerin birincil hedefleri akciğer fonksiyonunun ve beslenme durumunun iyileştirilmesidir. Bireyler ve ailelerin farkındalığını arttırmak, bu ömür boyu süren hastalığın duygusal, sosyal ve finansal etkilerini tanımak KF'li bireylerde yaşam standartlarının daha da iyi olma ihtimalini arttıracaktır (Dickinson ve Collaco 2021).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Türü ve Evreni

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde takibi ve tedavisi yapılmakta olan 156 KF hastasının demografik özellikleri ile laboratuvar ve klinik bulguları incelenmiştir.

#### 3.2. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

KF tanısı genetik olarak ispatlanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KF şüphesi olan hastalar ve son 5 yıl içinde kliniğimize en az bir kez başvurmuş ancak uzun süredir aktif takipte olmayan (en az 2, en fazla 5 yıldır) 60 KF hastasından, 2'sinin vefat ettiği, 20'sinin şehir değişikliği durumundan dolayı başka bir merkezde takibine devam ettiği ve 38'ine ait bilgilere ulaşılamadığı için bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### 3.3. Çalışmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Çalışmada hastaların yenidoğan taraması sonuçları, cinsiyetleri, ilk başvuru şikayetleri, tanı yaşları, takip süreleri, klinik takiplerine düzenli gelip gelememeleri, anne baba akrabalık durumları, KF'li kardeşe sahip olma öyküleri, MI varlığı, fekal elastaz düzeyleri, ter testi sonuçları, mutasyon analizleri, PBS atak sayıları ve kaç yaşında ilk ataklarını geçirdikleri, pankreatik yetmezliğe sahip olma durumları, balgam kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremesi, haricindeki farklı mikroorganizmalar ve kronik kolonizasyona sahip olan hastalar, modülatör tedavi alan hastalar, tüberküloz tedavisi alan hastalar, ABPA olanlar, nazal polipe sahip olanlar ve bu durumdan dolayı operasyon geçirenler, palmar wrinking pozitifliğine sahip olanlar, son kontroldeki boy ve kilo ile beslenme durumu değerlendirmeleri, koopere olabilen hastaların SFT sonuçları, kemik dansitometri sonuçları, hemoglobin, albümin, karaciğer transaminazları, endokrinolojik, hematolojik ve gastrointestinal komplikasyon gelişen hastalar incelenmiştir.

Altı ay içerisinde en az birer ay ara ile orofaringeal sürüntü, nazofaringeal aspirat, balgam ve bronkoalveolar lavaj kültürlerinde en az üç kez *Pseudomonas aeruginosa* veya *Staphylococcus aureus* üremesi olan hastalar kronik kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların ilk başvuru esnasındaki şikayetleri değerlendirildiğinde ishal, yağlı gaita çıkarma, kilo alamama gibi şikayetlere sahip olan hastalarda klinik olarak pankreatik yetmezlik düşünülmüştür.

Hastaların son kontroldeki vücut ağırlığı ve boyları bakılarak beslenme durumu değerlendirilmiştir. Beslenme durumu ilk iki yaş için boya göre vücut ağırlığı 10 percentilin altında olan vakalar yetersiz, 10-25 percentil arasında olanlar riskli, 25 percentilin üzerinde olanlar ise normal olarak değerlendirilmiştir. İki ile onsekiz yaş arasındaki vakaların vücut kitle indeksi (VKİ) percentillerine göre 10 percentilin altında olanların beslenme durumu yetersiz, 10-25 percentil arasında olanların riskli, 25 percentilin üzerinde olanların beslenme durumu normal, 97 percentilin üzerinde olanlar ise obez olarak değerlendirilmiştir. On sekiz yaşından büyük hastalarda ise VKİ hesaplanarak beslenme durumları değerlendirilmiş, VKİ 18,5'in altında olan erkek ve kız hastaların beslenme durumu yetersiz, VKİ 18,5 ile 24,9 arasında normal, VKİ 25-29,9 aralığında ise şişman, 30'un üstünde obez olarak sınıflanmıştır.

### **3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Modülatör tedavi öncesi ve sonrasındaki verilerin karşılaştırılmasında; verilerin kategorik olduğu durumlarda McNemar  $\chi^2$  testi, verilerin sayısal olduğu durumlarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman korelasyon katsayılarının değerlendirilmesinde 0,19'un altında ilişki yok, 0,20-0,39 arası düşük, 0,40-0,69 arası orta, 0,70-0,89 arası yüksek, 0,90'ın üstü çok yüksek ilişki olarak kabul edildi. Kategorik

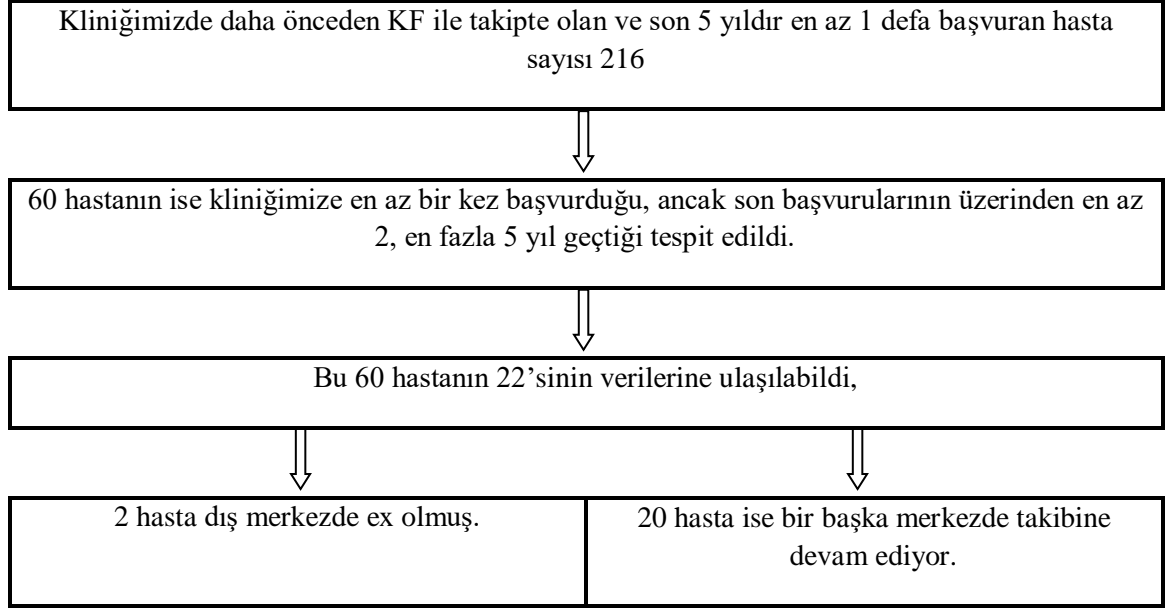
verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p<0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Çalışmanın Etik Boyutu**

Etik kurul onayı Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. 20214/4725 numaralı, 05.01.2024 tarihli etik kurul onayı Ek-1 ile sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

Çalışmamıza 156 KF hastası dahil edilmiştir. Son 5 yıl içinde kliniğimize en az bir kez başvurmuş ancak uzun süredir aktif takipte olmayan (en az 2, en fazla 5 yıldır) 60 KF hastasından, 2'sinin vefat ettiği, 20'sinin şehir değişikliği durumundan dolayı başka bir merkezde takibine devam ettiği ve 38'ine ait bilgilere ulaşılamadığı için bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. (Şekil 7).



**Şekil 7:** KF hastalarının takip süreçlerine göre dağılım şeması

Çalışmaya yaş ortancası 129 ay (83,5-204) ay olan %47,4'ü erkek, %52,6'sı kız olan 156 hasta dahil edildi. Hastaların tanı yaşı ortancası 3 aydı ve %57,1'inde akrabalık %25,3'ünde kardeş öyküsü vardı. Hastaların %92,3'ünün yaşadığı, %7,7'sinin ex olduğu belirlendi. Hastaların %82,7'si ortalama 96 aydır takipteydi. (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hastaların demografik özellikleri

<b>Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (N=156)</b>
<b>Yaş (ay)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	129 (83,5-204)
<b>Cinsiyet</b>	<b>n(%)</b>
Erkek	74 (47,4)
Kız	82 (52,6)
<b>Tanı Yaşı (ay)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	3 (1,12-11)
<b>Akrabalık</b>	<b>n(%)</b>
Var	89 (57,1)
Yok	67 (42,9)
<b>Kardeş öyküsü (n=154)</b>	<b>n (%)</b>
Var	39 (25,3)
Yok	115 (74,7)
<b>Son durum</b>	<b>n(%)</b>
Yaşiyor	144 (92,3)
Ex	12 (7,7)
<b>Takip varlığı</b>	<b>n(%)</b>
Takipte	129 (82,7)
Takipte değil	12 (17,3)
<b>Takip süresi (ay)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	96 (49,5-144)

Hastaların %1,8'i 2 yaş altında, %14,6'sı oyun çağı döneminde, %47,2'si okul çağı döneminde, %17,6'sı adölesan yaş gurubu ve %17,9 ise 18 yaş üstünde idi (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hastaların yaş gruplarına göre cinsiyet özellikleri

<b>Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (N=156)</b>
<b>0-2 yaş arasındaki hastalar (n=3)</b>	<b>n(%)</b>
Erkek	1 (0,6)
Kız	2 (1,2)
<b>2-5 yaş (oyun çağı) arasındaki hastalar (n=23)</b>	<b>n(%)</b>
Erkek	11 (7)
Kız	12 (7,6)
<b>5-12 yaş (okul çağı) arasındaki hastalar (n=74)</b>	<b>n(%)</b>
Erkek	36 (23)
Kız	38 (24,2)
<b>12-18 yaş (adölesan) arasındaki hastalar (n=28)</b>	<b>n(%)</b>
Erkek	16 (10)
Kız	12 (7,6)
<b>&gt;18 yaş hastalar (n=28)</b>	<b>n(%)</b>
Erkek	8 (5,1)
Kız	20 (12,8)

Hastaların %46,1'ine cilt alerjen testi (cilt prick) yapılmış olup, %25'inin testi negatif sonuçlanmıştır. Hastaların %18'inde ot-polen, %13,8'inde kedi, %11,1'inde köpek, %9,7'sinde *Aspergillus fumigatus*, %6,9'unda kazayağı, %5,5'inde dermatophagoides ve selvi ağacı, %4,1'inde alternaria küf alerjisi olduğu saptandı. *Aspergillus fumigatus* pozitifliği ABPA olan hastalarda idi (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hastalara yapılan cilt alerjen testi ve özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar (N=156)
<b>Cilt alerjen testi yapılan hastalar</b>	<b>n(%)</b>
Var	72 (46,1)
Yok	84 (53,9)
<b>Allerjen özellikleri (n=72)</b>	<b>n(%)</b>
Test negatif	18 (25)
Ot-polen	13 (18)
Kedi	10 (13,8)
Köpek	8 (11,1)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	7 (9,7)
Kazayağı	5 (6,9)
Dermatophagoides	4 (5,5)
Selvi ağacı	4 (5,5)
Alternaria küf	3 (4,1)

Erkek hastaların tanı yaşı ortancası 2,5 (1-5,25), kız hastaların tanı yaşı ortancası 4 (2-60) aydı. Kızların tanı yaşı ortancası erkeklerden anlamlı yüksekti ( $p=0,014$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Hastaların cinsiyete göre tanı yaşlarının karşılaştırılması

Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Erkek	2,5 (1-5,25)	<b>0,014</b>
Kız	4 (2-60)	

\*Mann-Whitney U testi

Hastalardan kardeş öyküsü olanların tanı yaşı ortancası kardeş öyküsü olmayanlardan anlamlı yüksekti ( $p=0,011$ ). Kardeş öyküsü olan ve olmayan hastalarda bronşektazi varlığı ve FEV1/FVC gruplaması benzerdi. Kardeş öyküsü olanların %32,3'ünde, kardeş öyküsü olmayanların %32,8'inin beslenme durumu yetersizdi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Hastalarda kardeş öyküsü varlığı ile bazı özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Kardeş öyküsü		p
	Var (n=31)	Yok (n=125)	
<b>Tam Yaşı (ay)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	6 (2-96)	2,5 (1-6)	0,011*
<b>Bronşektazi</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Var	9 (29)	49 (38,2)	0,294**
Yok	22 (71)	76 (60,8)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Beslenme durumu yetersiz	10 (32,3)	41 (32,8)	
Beslenme durumu riskli	2 (6,5)	9 (7,2)	
Normal	15 (48,4)	61 (48,8)	
Şişman	2 (6,5)	3 (2,4)	
Obez	2 (6,5)	11 (8,8)	
<b>FEV1/FVC gruplaması (n=124)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Normal (>%80)	24 (85,7)	88 (91,7)	0,271**
Obstrüksiyon var (<%80)	4 (14,3)	8 (8,3)	

\*Mann-Whitney U testi; \*\* Ki-kare testi

Hastaların %44,4'ü ilkokul, %17,6'sı ortaokul, %25'i lise %12,9'u üniversite düzeyinde eğitim görmekte veya bu düzeylerden mezun olmuştu. KF'li çocuk sahibi ebeveynlerin %19,4'ü ilkokul, %20,4'ü ortaokul, %37,9'u lise, %22,2'si üniversite mezunu idi. Hastaların %91,6'sı bekar %8,4'ü evli, evli olan hastaların ise %55,5'i çocuk sahibi idi. Ailelerin %81,2'sinin gelir durumu açlık ve yoksulluk sınırları arasında, %16,6'sının açlık sınırı altında, %4,2'sinin yoksulluk sınırının üstünde idi (Tablo 13).

**Tablo 13:** KF'li hasların eğitim, evlilik, gelir ve ebeveynlerinin eğitim durumu

<b>Hastaların eğitim durumu (n=108)</b>	<b>n(%)</b>
İlkokul	48 (44,4)
Ortaokul	19 (17,6)
Lise	27 (25)
Üniversite	14 (12,9)
<b>KF'li çocuk sahibi ebeveynlerin eğitim durumu (n=108)</b>	<b>n(%)</b>
İlkokul	21 (19,4)
Ortaokul	22 (20,4)
Lise	41 (37,9)
Üniversite	24 (22,2)
<b>KF'li hastaların medeni hali (n=108)</b>	<b>n(%)</b>
Bekar	99 (91,6)
Evli	9 (8,4)
<b>KF'li hastaların evli ve çocuk sahibi (n=9)</b>	<b>n(%)</b>
Evli ve çocuk sahibi	5 (55,5)
Evli ve çocuk sahibi değil	4 (44,5)
<b>Ailelerin gelir durumu (n=96)</b>	<b>n(%)</b>
Açlık ve yoksulluk sınırı arasında	78 (81,2)
Açlık sınırının altında	16 (16,6)
Yoksulluk sınırı üstünde	4 (4,2)

Hastaların %36,5'inin IRT yüksekliği, %35,3'ünün PBS, %19,9'unun kardeş öyküsü, %11,5'inin öksürük nedeniyle başvurduğu belirlendi. Hastaların başvuru yakınmalarının hem erkek hem kız hastalarda benzer olduğu saptandı (p>0,05). IRT taraması ile tanı alan hastaların doğum tarihi 2015 ve sonrasıydı, 2015 sonrasında doğan ve IRT taramasında değeri normal olan, fakat diğer semptomlarla tanı alan hasta sayısı ise 6 (%3,8) idi. (Tablo 14).

**Tablo 14:** Hastaların başvuru yakınmalarına ait özellikler

Başvuru yakınmaları*	Tüm hastalar	Erkek (n=74)	Kız (n=82)	p**
	(n=156)			
	n (%)	n (%)	n (%)	
IRT yüksekliği	57 (36,5)	26 (35,1)	31 (37,8)	0,730
PSB	55 (35,3)	28 (37,8)	27 (32,9)	0,521
Kardeş öyküsü	31 (19,9)	10 (13,5)	21 (25,6)	0,059
ASYE	19 (11,5)	10 (13,7)	9 (11)	0,561
Öksürük	18 (11,5)	6 (6,8)	12 (8,5)	0,203
Kilo alamama	12 (8,1)	5 (8,1)	7 (9,7)	0,578
Mekonyum ileusu	11 (7,1)	6 (8,1)	5 (6,1)	0,624
İshal	10 (6,4)	5 (6,8)	5 (6,1)	0,561
Büyüme gelişme geriliği	9 (5,8)	4 (5,4)	5 (6,1)	0,220
Bronşektazi	6 (3,8)	3 (4,1)	3 (3,7)	0,609
Anemi	5 (3,2)	3 (4,1)	2 (2,4)	0,451
Nazal polip	3 (1,9)	1 (1,4)	2 (2,4)	0,539
Solunum sıkıntısı	2 (1,3)	2 (2,7)	-	-
Hipoproteinemi	3 (1,9)	2 (2,7)	1 (1,2)	0,461
Ciltte tuz tadı	3 (1,9)	2 (2,7)	1 (1,2)	0,461
KCFT yüksekliği	3 (1,9)	3 (4,1)	-	-
Gaitada yağ	3 (1,9)	2 (2,7)	1 (1,2)	0,461
DİOS	2 (1,3)	1 (1,4)	1 (1,2)	0,725
Uzamış sarılık	2 (1,3)	1 (1,4)	1 (1,2)	0,725
İnfertilite	2 (1,3)	-	2 (2,4)	-
Karın ağrısı	1 (0,6)	-	1 (1,2)	-
Diyabetes mellitus	1 (0,6)	1 (1,4)	-	-
Pulmoner hipertansiyon	1 (0,6)	1 (1,4)	-	-
1. derece akrabada KF	1 (0,6)	1 (1,4)	-	-
Rektal prolapsus	1 (0,6)	1 (1,4)	-	-

\*Bazı hastalarda birden fazla başvuru yakınması mevcut; \*\*Ki-kare testi, IRT: İmmun reaktif tripsinojen, PSB: Pseudo-bartter sendromu, ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu, KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri, DİOS: Distal intestinal obstrüksiyon sendromu

Hastaların %46,2'inde PBS vardı ve bu hastaların PBS atağı geçirdiği belirlendi. PBS atak sıklığı ortancası 5, PBS ilk atak yaşı ortancası 5 aydı. (Tablo 15).

**Tablo 15:** Hastaların PBS olma durumu, atak sıklığı ve atak yaşına dair özellikler

Özellikler	Tüm hastalar (N=156)
<b>Pseudobartter</b>	<b>n (%)</b>
Yok	84 (53,8)
Var	72 (46,2)
<b>Pseudobartter atağı</b>	<b>n (%)</b>
Geçirmemiş	84 (53,8)
Geçirmiş	72 (46,2)
<b>PBS atak sıklığı/Ortanca (1-3. Çeyreklik) (n=72)</b>	5 (3-8,5)
<b>PBS ilk atak yaşı (ay)/Ortanca (1-3. Çeyreklik) (n=72)</b>	5 (3-15)

PBS olan hastaların tanı yaşı PBS olmayandan anlamlı düşük, elektrolit imbalansı düzeltildikten sonra bakılan ter testi sonucu, PBS olmayanlardan anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla  $p=0,022$ ;  $p=0,007$ ). IRT-1 ve 2 değeri PBS olan ve olmayan hastalarda benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16:** Hastalarda PBS varlığı ile bazı özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Pseudo-Bartter sendromu		p*
	Var (n=72)	Yok (n=84)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Tanı yaşı (ay)	2,5 (1,5-4,5)	4 (1-84)	0,022
Ter testi sonucu	87,3 (69,2-101,4)	77,2 (59,7-91,3)	<b>0,007</b>
IRT-1 değeri	165,7 (93,5-237,9)	142,5 (100,6-194,5)	0,484
IRT-2 değeri	133,4 (79,7-199,5)	138,0 (92,1-197)	0,680
PBS ilk atak yaşı	5 (3-8,5)	-	-
PBS atak sıklığı	5 (3-15)	-	-

\*Mann-Whitney U testi

PBS olan ve olmayan hastaların akrabalık görülme ve ex olma oranları ve beslenme durumları benzerdi (sırasıyla p=0,100; p=0,378; p=0,999) (Tablo 17).

**Tablo 17:** Hastalarda PBS varlığı ile akrabalık, son durum ve persantil özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Pseudo-Bartter sendromu		p*
	Var (n=72)	Yok (n=84)	
	n (%)	n (%)	
<b>Akrabalık</b>			
Yok	36 (50)	31 (36,9)	0,100
Var	36 (50)	53 (63,1)	
<b>Son durum</b>			
Ex	7 (9,7)	5 (6)	0,378
Yaşıyor	65 (90,3)	79 (94)	
<b>Hasta grubunun beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	24 (33,3)	27 (32,1)	0,999
Beslenme durumu riskli	5 (6,9)	6 (7,1)	
Normal	35 (48,6)	41 (48,8)	
Şişman	2 (2,8)	3 (3,6)	
Obez	6 (8,3)	7 (8,3)	

\*Ki-kare testi

Hastaların %80,1'inde klor bazlı, %19,9'unda kondüktivite yöntemine göre ter testi ölçüldüğü belirlendi Ter testi sonucu ortancası 81,93 mmol/L, klor bazlı ölçülen ter testi sonucu ortancası 81 mmol/L kondüktivite yöntemine göre ölçülen ter testi sonucu ortancası 85,7 mmol/L olarak saptandı. Klor bazlı ölçüm sonucuna göre %8,8'i 30 mmol/L'un altında, %9,6'sı 30-60 mmol/L arasında, %81,6'sı 60 mmol/L'ün üstünde idi. Kondüktivite yöntemine göre ise hastaların %6,5'i 50 mmol/L'ün altında, %54,8'i 50-90 mmol/L arasında, %38,7'si 90 mmol/L'ün üzerinde idi. (Tablo 18).

**Tablo 18:** Hastaların ter testi sonuçlarına ait özellikler

<b>Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (N=156)</b>
<b>Ter testi ölçüm yöntemi</b>	<b>n (%)</b>
Klor bazlı ölçüm	125 (80,1)
Kondüktive yöntemine göre ölçüm	31 (19,9)
<b>Ter testi sonucu/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>81,93 (65,57-96,92)</b>
<b>Klor bazlı ölçülen ter testi sonucu (n=125)/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>81 (63,5-96,35)</b>
<b>Kondüktive yöntemine göre ölçülen ter testi sonucu (n=31)/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>85,7 (70-103,7)</b>
<b>Klor bazlı ölçüm sonucu (n=125)</b>	<b>n (%)</b>
<30 mmol/L	11 (8,8)
30-60 mmol/L	12 (9,6)
>60 mmol/L	102 (81,6)
<b>Kondüktive yöntemine göre ölçüm sonucu (n=31)</b>	<b>n (%)</b>
<50 mmol/L	2 (6,5)
50-90 mmol/L	15 (48,7)
>90 mmol/L	14 (45,5)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %1,9'u 2 yaş altında, %80,1'i 2-18 yaş arası ve %17,9'u 18 yaş üstünde idi. Hastaların en son başvurularındaki kiloları baz alındığında, 2 yaş altı hastaların %33,3'ünde, 2-18 yaş arası hastaların %32,8'inde beslenme yetersizliği vardı. 18 yaş üstü hastaların %32,1'inin ise VKİ değerinin 18,5 kg/m<sup>2</sup> 'den düşük olduğu saptandı. Tüm hastaların %32,7'sinin beslenme durumu yetersiz, %7,1'inin beslenme durumu riskli, %48,7'si normal, %3,2'si şişman, %8,3'ü obezdi (Tablo 19).

**Tablo 19:** Hastaların beslenme durumuna ait özellikler

Yaş Grubu	Persantil gruplaması	n (%)
<b>&lt;2 yaş hastalarda boya göre ağırlık persantili</b>	<10 persantil (Beslenme yetersizliği)	1 (33,3)
	25-97 persantil (Normal)	2 (66,7)
<b>2-18 yaş arası VKİ persantili</b>	<10 persantil (Beslenme yetersizliği)	41 (32,8)
	10-25 persantil (Beslenme riskli)	11 (8,8)
	25-97 persantil (Normal)	63 (50,4)
	>97 persantil (Obez)	10 (8)
<b>18 yaş üstü VKİ sınıflaması</b>	<18,50 kg/m <sup>2</sup> (Zayıf)	9 (32,1)
	18,50-24,9 kg/m <sup>2</sup> (Normal)	11 (39,3)
	25-29,99 kg/m <sup>2</sup> (Şişman)	5 (17,9)
	>30 kg/m <sup>2</sup> (Obez)	3 (10,7)
<b>Tüm hasta grubunun beslenme durumu</b>	Beslenme durumu yetersiz	51 (32,7)
	Beslenme durumu riskli	11 (7,1)
	Normal	76 (48,7)
	Şişman	5 (3,2)
	Obez	13 (8,3)

Hastaların %37,9'unun ilk başvuru esnasında beslenme durumu yetersiz, %9,7'sinin beslenme durumu riskli, %45,5'inin normal idi. Hastaların %2,5'i şişman, %4,4'ü ise obez sınıfında idi. Hastaların son başvurusunda %32,7'sinin beslenme durumu yetersiz, %7,1'inin riskli, %48,7'sinin normal idi. Hastaların %3,2'si şişman, %8,3'ü ise obez sınıfında idi. Hastaların ilk ve son başvuruları arasındaki beslenme durumları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,0018). Bu bulgu, hastaların süreç içerisinde kilo aldıklarını göstermektedir. (Tablo 20).

**Tablo 20:** Hastaların ilk ve son başvuru esnasında beslenme durumlarına dair özellikler

Özellikleri	İlk Başvuru	Son Başvuru	p*
	n (%)	n (%)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	60 (37,9)	51 (32,7)	0,0018
Beslenme durumu riskli	15 (9,7)	11 (7,1)	
Normal	74 (45,5)	76 (48,7)	
Şişman	4(2,5)	5 (3,2)	
Obez	3(4,4)	13 (8,3)	

\*Mc-Namer ki-kare testi

Allel dağılımına göre değerlendirildiğinde, hastaların %37,8'inde F508del, %11,5'inde N1303K ve %9'unda G85E mutasyonu saptanmıştır. Allel sınıflamasına göre ise hastaların %30,8'i Class I, %57,1'i Class II, %6,4'ü Class III, %26,9'u Class IV, %17,9'u Class V ve %1,9'u Class VI mutasyona sahiptir. (Tablo 21).

**Tablo 21:** Hastaların sahip oldukları mutasyonların allel yüzdesi ve allel sınıflamasına ait özellikler

Özellikler	Tüm hastalar (N=156)	
	n (%)	
<b>Allel yüzdesi</b>		
F508del	59	(37,8)
N1303K	18	(11,5)
G85E	14	(9)
G542X	11	(7,1)
2789+ 5G>A	11	(7,1)
1677delTA	9	(5,8)
M470V	7	(4,5)
R347P	6	(3,8)
Diğer	5	(3,2)
D1152H	4	(2,6)
2183AA- >G	3	(1,9)
D110H	2	(1,3)
W1282X	2	(1,3)
L997F	2	(1,3)
R334W	2	(1,3)
E92K	1	(0,6)
<b>Allel sınıflaması*</b>		
Class I	48	(30,8)
Class II	89	(57,1)
Class III	10	(6,4)
Class IV	42	(26,9)
Class V	28	(17,9)
Class VI	3	(1,9)

\*Bazı hastalar birden fazla sınıflamaya dahil

Ex olan hastalarda en sık görülen 3 mutasyon %25 ile F508del, %16,7 ile 2789+ 5G>A ve diğer mutasyonlardı. Yaşayan hastalarda ise en sık görülen mutasyon %38,9 ile F508del idi. Hastaların son durumuna göre her bir mutasyon sınıflamasının görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22:** Hastalarda son duruma göre mutasyon dağılımı

Özellik	Son durum		p*
	Ex (n=12)	Yaşayan (n=144)	
	n (%)	n (%)	
<b>Mutasyon sonucu</b>			
F508del	3 (25)	56 (38,9)	
N1303K	1 (8,3)	17 (11,8)	
G85E	-	14 (9,7)	
G542X	1 (8,3)	10 (6,9)	
2789+ 5G>A	2 (16,7)	9 (6,3)	
1677delTA	1 (8,3)	8 (5,6)	
M470V	-	7 (4,9)	
R347P	-	6 (4,2)	
Diğer	2 (16,7)	3 (2,1)	
D1152H	-	4 (2,8)	
2183AA- >G	-	3 (2,1)	
D110H	1 (8,3)	1 (0,7)	
W1282X	1 (8,3)	1 (0,7)	
L997F	-	2 (1,4)	
R334W	-	2 (1,4)	
E92K	-	1 (0,7)	
<b>Mutasyon sınıflaması</b>			
Class I	6 (50)	42 (29,2)	0,121
Class II	5 (41,7)	84 (58,3)	0,262
Class III	1 (8,3)	9 (6,3)	0,562
Class IV	4 (33,3)	38 (26,4)	0,411
Class V	3 (25)	25 (17,4)	0,368
Class VI	-	3 (2,1)	-

\*Ki-kare testi

Class II mutasyona sahip olanların %31,5'inin, diğer Classlara ait mutasyonu olanların %34,3'ünün beslenme durumu yetersizdi. Class II mutasyonu olanların %30,3'ünde hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonizasyon, %13,'inde son 1 yılda kronik kolonizasyon vardı. Class II ile diğer Classlara ait mutasyonu olanların FEV1/FVC, FEV 1 hacmi benzerdi ( $p>0,05$ ). FEV 1 yüzdesi Class II mutasyonu olanlarda anlamlı düşüktü ( $p=0,014$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23:** Mutasyon sınıflaması ile hastaların beslenme, kolonizasyon, FEV1/FVC ve FEV1 değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Mutasyon Sınıflaması		p
	Class II n (%)	Diğer n (%)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	28 (31,5)	23 (34,3)	-
Beslenme durumu riskli	5 (5,6)	6 (9)	
Normal	45 (50,6)	31 (46,3)	
Şişman	3 (3,4)	2 (3)	
Obez	8 (9)	5 (7,5)	
<b>Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olma durumu</b>			
Var	27 (30,3)	21 (31,3)	0,893*
Yok	62 (69,7)	46 (68,7)	
<b>Son 1 yılda kronik kolonizasyon</b>			
Var	12 (13,5)	13 (19,4)	0,318*
Yok	77 (86,5)	54 (80,6)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV 1/FVC (%)	101,5 (88-109,5)	102,0 (89,2-113,2)	0,404**
FEV 1 hacmi (lt)	1,67 (1,16-2,55)	1,78 (1,26-3,03)	0,201**
FEV 1 (%)	84,0 (57-99)	94,0 (77,5-107)	0,014**

\*Ki-kare testi;\*\*Mann-Whitney U testi

PBS olanların %31,9'unda PBS olmayanların %42,9'unda F508del mutasyonu vardı. N1303K mutasyonu olan hastalarda PBS olma durumu, olmayanlara göre anlamlı ve yüksekti, diğer mutasyonlar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,023$ ;  $p>0,05$ ). PBS olan ve olmayan hastaların her bir mutasyon sınıflaması görülme sıklıkları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 24).

**Tablo 24:** Hastalarda PBS olan ve olmayan hastalarda mutasyonların dağılımı

Özellik	Pseudo-Bartter sendromu		p*
	Var (n=72)	Yok (n=84)	
	n (%)	n (%)	
<b>Mutasyon sonucu</b>			
F508del	23 (31,9)	36 (42,9)	0,187
N1303K	13 (18,1)	5 (6)	<b>0,023</b>
G85E	10 (13,9)	4 (4,8)	0,054
G542X	4 (5,6)	7 (8,3)	0,548
2789+ 5G>A	4 (5,6)	7 (8,3)	0,548
1677delTA	5 (6,9)	4 (4,8)	0,734
M470V	5 (6,9)	2 (2,4)	0,250
R347P	2 (2,8)	4 (4,8)	0,687
Diğer	1 (1,4)	4 (4,8)	0,374
D1152H	1 (1,4)	1 (1,2)	0,1000
2183AA- >G	1 (1,4)	2 (2,4)	0,1000
D110H	1 (1,4)	1 (1,2)	0,1000
W1282X	-	2 (2,4)	-
L997F	-	2 (2,4)	-
R334W	-	2 (2,4)	-
E92K	-	1 (1,2)	-
<b>Mutasyon sınıflaması*</b>			
Class I	22 (30,6)	26 (31)	0,957
Class II	44 (61,1)	45 (53,6)	0,343
Class III	2 (2,8)	8 (9,5)	0,080
Class IV	18 (25)	24 (28,6)	0,616
Class V	13 (18,1)	15 (17,9)	0,974
Class VI	2 (2,8)	1 (1,2)	0,442

\*Ki-kare testi

Bronşektazi olanların %39,7'sinde F508del, %13,8'inde N1303K mutasyonu vardı. Bronşektazi olan ve olmayan hastalarda Class I, Class II, Class III, Class IV ve Class V mutasyon görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 25).

**Tablo 25:** Hastalarda bronşektazi varlığına göre mutasyonların dağılımı

Özellik	Bronşektazi		p*
	Var (n=58)	Yok (n=98)	
	n (%)	n (%)	
<b>Mutasyon sonucu</b>			
F508del	23 (39,7)	36 (36,7)	
N1303K	8 (13,8)	10 (10,2)	
G85E	6 (10,3)	8 (8,2)	
G542X	6 (10,3)	5 (5,1)	
2789+ 5G>A	3 (5,2)	8 (8,2)	
1677delTA	4 (6,9)	5 (5,1)	
M470V	2 (3,4)	5 (5,1)	
R347P	-	6 (6,1)	
Diğer	3 (5,2)	2 (2)	
D1152H	-	4 (4,1)	
2183AA- >G	-	3 (3,1)	
D110H	-	2 (2)	
W1282X	1 (1,7)	1 (1)	
L997F	-	2 (2)	
R334W	1 (1,7)	1 (1)	
E92K	-	-	
<b>Mutasyon sınıflaması</b>			
Class I	21 (36,2)	27 (27,6)	0,258
Class II	34 (58,6)	55 (56,1)	0,761
Class III	3 (5,2)	7 (7,1)	0,452
Class IV	12 (20,7)	30 (30,6)	0,177
Class V	6 (10,3)	22 (22,4)	0,057
Class VI	-	3 (3,1)	-

\*Ki-kare testi

Hastaların %9'unda nazal polip vardı ve %36,4'üne polipektomi yapıldığı saptandı. Hastaların %48'inde kronik sinüzit vardı. Hastaların %21,3'üne LCI yapılmış olup bu hastaların %63,63'ünde LCI 7'den büyük, %36,37' sinde LCI 7'den küçüktü. Hastaların %74,3'ünün tekrarlayan ASYE, %11,5'inin ise bronşiolit nedeniyle hastane başvurularının olduğu öğrenildi. Hastaların %37,2'sinde bronşektazi, bronşektazisi olan hastaların ise %37,93'ünde her iki akciğerde bronşektazi mevcuttu. Hastaların %1,9'u akciğer nakli olmuştu, %4,5'inde ABPA vardı ve ABPA gelişme yaşı ortancası 216 aydı (Tablo 26).

**Tablo 26:** Hastaların üst ve alt solunum sistemine ait özellikleri

<b>Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (N=156)</b>
<b>Nazal polip</b>	<b>n (%)</b>
Var	14 (9)
Yok	142 (91)
<b>Polipektomi (n=11)</b>	<b>n (%)</b>
Var	4 (36,4)
Yok	7 (63,6)
<b>Kronik sinüzit</b>	<b>n (%)</b>
Var	75 (48)
Yok	81 (52)
<b>Lung klerens indeksi (n=33)</b>	<b>n (%)</b>
7 den büyük	21 (63,63)
7 den küçük	12 (36,37)
<b>Tekrarlayan ASYE</b>	<b>n (%)</b>
Var	116 (74,3)
Yok	40 (25,7)
<b>Bronşiolit</b>	<b>n (%)</b>
Var	18 (11,5)
Yok	138 (88,5)
<b>Bronşektazi</b>	<b>n (%)</b>
Var	58 (37,2)
Yok	98 (62,8)
<b>Bronşektazi anatomik lokalizasyon (n=58)</b>	<b>n (%)</b>
Her iki akciğer bilateral loblarda yaygın	22 (37,93)
Her iki alt lob	8 (13,79)
Sağ orta lob	8 (13,79)
Sağ üst-orta-alt lob	7 (12,06)
Her iki üst lob	5 (8,62)
Sol alt lob	4 (6,89)
Her iki orta lob	2 (3,44)
Her iki üst ve alt lob	2 (3,4)
<b>Akciğer nakli</b>	<b>n (%)</b>
Var	3 (1,9)
Yok	153 (98,1)
<b>ABPA</b>	<b>n (%)</b>
Var	7 (4,5)
Yok	149 (95,5)
<b>ABPA gelişme yaşı (ay)/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	216 (132-318)

Nazal polibi olan ve olmayan hastaların ter testi sonucu, FEV1/FVC oranı, FEV1 hacmi ve FEV1 yüzdesi benzerdi ( $p>0,05$ ). Nazal polip ve reverzibilite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 27).

**Tablo 27:** Nazal polip varlığı ile ter testi, FEV1/FVC-FEV1, reverzibilite sonuçlarının karşılaştırılması

	Nazal Polip		p
	Var (n=14)	Yok (n=142)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Ter testi sonucu	80,35 (72,25-94,32)	80,55 (64,75-97,07)	0,862*
FEV1/FVC (%)	101 (94,25-110,5)	102 (88,75-110)	0,862*
FEV1 hacmi (lt)	1,95 (1,54-2,71)	1,71 (1,2-2,8)	0,330*
FEV1 (%)	94 (77,75-104,25)	88 (61-103)	0,367*
<b>Reverzibilite</b>			
<b>(n=49)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Var	1 (16,6)	6 (15,3)	0,995**
Yok	5 (83,4)	37 (84,7)	

\*Mann-Whitney *U* testi, \*\*Ki-kare testi

Bronşektazi olanların yaş ortancası 162 aydı (Min:53-Max:576 ay). Bronşektazi olanların yaş ortancası olmayanlardan anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ). Bronşektazi olanların FEV1/FVC oranı ve FEV1 ve FVC yüzdesi olmayanlardan anlamlı ve daha düşüktü ( $p<0,05$ ) (Tablo 28)

**Tablo 28:** Bronşektazi olan ve olmayan hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Bronşektazi		p*
	Var	Yok	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş	162 (114,7-243)	107,5 (73,7-192)	<0,001
FEV 1/FVC (%)	94,5 (82-105)	104 (95,2-113,7)	0,001
FVC (%)	77 (59-94)	94 (82-101)	<0,001
FEV 1 (%)	67 (51-93)	95 (94,2-107)	<0,001

\*Mann-Whitney *U* testi

ABPA olanların %20'sinde olmayanların %4,8'inde diyabetes mellitus vardı (p=0,247). ABPA olanların %57'sinde, %44'ünde *Pseudomonas aureginosa* vardı (p=0,684). ABPA olan hastalardan %14,4'ünün beslenme durumu yetersiz, %42,8'inin riskli idi, ABPA olanlarda, olmayanlara göre beslenme durumu daha riskli idi(p=0,0019). ABPA olanların FEV1/FVC oranı, FEV1 yüzdesi ve FVC yüzdesi ABPA olmayanlardan anlamlı ve daha düşüktü (sırasıyla p=0,027; p=0,007; p=0,048). ABPA olan ve olmayan hastaların FEV 1 hacmi ve FEF 25-75 değeri benzerdi (p>0,05) (Tablo 29).

**Tablo 29:** ABPA olan ve olmayan hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	ABPA		p
	Var (n=7) n (%)	Yok (n=149) n (%)	
<b>Diyabetes Mellitus</b>			
Var	1 (20)	6 (4,8)	0,247*
Yok	4 (80)	118 (95,2)	
<b>Pseudomonas aureginosa</b>			
Var	4 (57)	66 (44)	0.684*
Yok	3 (43)	83 (56)	
<b>Beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	1 (14,4)	50 (33,4)	<b>0.0019*</b>
Beslenme durumu riskli	3 (42,8)	8 (5,4)	
Normal	3 (42,8)	73 (48,9)	
Şişman	-	5 (3,4)	
Obez	-	13 (8,7)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV 1/FVC (%)	92 (76-94)	102 (89,5-110)	0,027**
FEV 1 hacmi (lt)	1,71 (1,18-2,7)	1,76 (1,22-2,82)	0,626**
FEV 1 (%)	46 (31-68)	91 (67-103,75)	0,007**
FVC	59 (46-94)	91 (73-98,7)	0,048**
FEF 25-75	1,64 (0,58-2,34)	2,27 (1,24-3,23)	0,209**

\*Ki-kare testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Bronşektazisi olan hastaların %43,1'inin beslenme durumu yetersiz, bronşektazisi olmayanların ise %26,5'inin beslenme durumu yetersizdi. Bronşektazisi olanların %27,6'sında, olmayanların %5,1'inde çomak parmak vardı. Bronşektazisi olanlarda çomak parmak görülme oranı anlamlı ve daha yüksekti (p<0,001). Bronşektazisi olan hastalarda LCI %19'unda 7'den büyük, bronşektazisi olmayanların ise %10,2'sinde LCI 7'den büyüktü (p=0,157) (Tablo 30).

**Tablo 30:** Hastalarda bronşektazi varlığı ile beslenme durumu, çomak parmak ve LCI sonucunun karşılaştırılması

	Bronşektazi		p*
	Var (n=58)	Yok (n=98)	
	n (%)	n (%)	
<b>Beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	25 (43,1)	26 (26,5)	
Beslenme durumu riskli	3 (5,2)	8 (8,2)	
Normal	25 (43,1)	51 (52)	
Şişman	4 (6,9)	1 (1)	
Obez	1 (1,7)	12 (12,2)	
<b>Çomak parmak</b>			
Var	16 (27,6)	5 (5,1)	<0,001
Yok	42 (72,4)	93 (94,9)	
<b>LCI</b>			
Yapılmamış	41 (70,7)	82 (83,7)	
7'den büyük	11 (19)	10 (10,2)	0,157
7'den küçük	6 (10,3)	6 (6,1)	

\*Ki-kare testi

LCI sonucu 7'den büyük olanlarda FEV1 hacmi ortancası 2,15 lt., 7'den küçük olanlarda ise 2,19 lt., yapılmayanlarda ise 1,6 lt. idi. LCI sonucuna göre FEV1 hacmi ortancaları benzerdi (p=0,210). LCI sonucuna göre FEV1 hacmi yüzdesi de benzerdi (p=0,996) (Tablo 31).

**Tablo 31:** Hastaların LCI ile FEV1 değerinin karşılaştırılması

	FEV 1 hacmi (lt)		p*	FEV 1 hacmi (%)		p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)			Ortanca (1-3. Çeyreklik)		
<b>LCI</b>						
Yapılmamış	1,60 (1,18-2,7)			88 (64,75-103,25)		
7'den büyük	2,15 (1,55-3,25)	0,210		86 (55,5-106,5)		0,996
7'den küçük	2,19 (1,2-2,79)			93,5 (75,5-98,75)		

\*Kruskall-Wallis H testi

Hastaların FEV1 hacmi ortanca 1,75 lt., FEV1 yüzdesi ortancası 89 olarak hesaplandı. FVC hacmi ortancası 2,24 lt., FVC yüzdesi ortancası 89 idi. FEV1 yüzdesine göre hastaların %6,7'sinde ağır hastalık vardı, %61,5'i normaldi. FVC yüzdesine göre %65,2'si normaldi. Hastaların solunum fonksiyon test sonuçlarına göre %28,8'i resfrikatif, %3'ü obstruktif, %5,3'ü miks tipte solunum paternine sahipti (Tablo 32).

**Tablo 32:** Hastaların solunum fonksiyon testi sonuçlarına ait özellikler

<b>Değişkenler</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>
FEV1 hacmi (lt) (n=124)	1,75 (1,22-2,76)
FEV1 (%) (n=124)	89 (62-103)
FVC hacmi (lt) (n=124)	2,24 (1,44-3,23)
FVC (%) (n=124)	89 (71-98)
FEF 25-75 hacmi (lt) (n=124)	2,24 (1,23-3,2)
PEF hacmi (lt) (n=124)	3,77 (2,7-5,4)
FEV1/FVC (%) (n=124)	102 (89-110)
Reverzibilite (%) (n=49)	3 (-1-8)
FEF 25-75 Reverzibilite (%) (n=49)	10 (1-46)
PEF Reverzibilite (%) (n=49)	5 (-4,5-19,5)
	<b>n (%)</b>
<b>FEV1 (%) gruplaması (n=124)</b>	
<40 Ağır hastalık	8 (6,7)
41-60 Orta derece hastalık	19 (15,6)
61-80 Hafif hastalık	20 (16,3)
>80 Normal	77 (61,5)
<b>FVC (%) gruplaması (n=124)</b>	
<%80	43 (34,8)
>%80	80 (65,2)
<b>FEV1/FVC gruplaması (n=124)</b>	
Normal (>%80)	112 (90,3)
Obstrüksiyon var (<%80)	12 (9,7)
<b>Reverzibilite gruplaması (n=49)</b>	
Pozitif	7 (14,3)
Negatif	42 (85,7)
<b>SFT Paterni (n=124)</b>	
Restriktif tip	36 (28,8)
Obstrüktif tip	4 (3)
Mixt tip	6 (5,3)
Normal	78 (62,9)

Hastaların beslenme durumu ile FEV1/FVC oranı arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,020$ ). Fark beslenme durumu yetersiz olanların FEV1/FVC oranının beslenme durumu normal olanlardan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Hastaların beslenme durumu ile FEF 25-75 değeri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Fark beslenme durumu yetersiz olanların FEF 25-75 değerinin beslenme durumu obez ve şişman olanlardan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi (Tablo 33).

**Tablo 33:** Hastaların beslenme durumu ile FEV1/FVC oranının karşılaştırılması

Hastaların beslenme durumu	FEV1/FVC	FEV1	FVC	FEF 25-75
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Beslenme durumu yetersiz	96 (82-104)	83 (57-100)	83 (67-96)	1,56 (0,75-2,34)
Beslenme durumu riskli	103 (91,5-113,5)	94 (79-101)	93 (80-101)	2,55 (1,46-4,16)
Normal	105 (93-114)	90 (67-105)	89,5 (64,5-98,7)	2,34 (1,39-3,32)
Şişman	91 (81,5-102)	69 (55-106)	81 (62-108)	2,89 (1,17-4,83)
Obez	103 (96-108)	94,5 (87,2-104,7)	94,5 (89,5-102,7)	2,86 (2,39-4,44)
<b>p*</b>	0,020	0,356	0,513	<b>0,001</b>
<b>post-hoc**</b>	1<3			1<4,5

\*Kruskall-Wallis *H* testi; \*\*Mann-Whitney *U* testi

Hastaların %20,5'inde karaciğer enzimleri yüksekti, %19,9'unda karaciğer yağlanması, %0,6'sında karaciğer nakli vardı. %4,5'ine karaciğer biyopsisi yapıldığı belirlendi. Hastaların %86,5'inde pankreatik yetmezlik, %21,8'inde pankreatit, %1,3'ünde rektal prolapsus, %8,3'ünde MI, %3,2'sinde DIOS, %1,3'ünde gastrostomi vardı. Hastaların fekal elastaz sonucu ortancası 96,5 µg/g idi. Hastaların %69,9'unda fekal elastaz sonucu 200 µg/g'ın altında, %25'inde ise 200 µg/g'ın üstündeydi (Tablo 34).

**Tablo 34:** Hastaların gastrointestinal sistem özellikleri

<b>Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (N=156)</b>
<b>Karaciğer enzimleri</b>	<b>n (%)</b>
Yüksek	32 (20,5)
Normal	124 (79,5)
<b>Karaciğer yağlanması</b>	<b>n (%)</b>
Var	31 (19,9)
Yok	125 (80,1)
<b>Karaciğer nakli</b>	<b>n (%)</b>
Var	1 (0,6)
Yok	155 (99,4)
<b>Karaciğer biyopsisi</b>	<b>n (%)</b>
Var	7 (4,5)
Yok	149 (95,5)
<b>Karaciğer biyopsi nedeni (n=7)</b>	<b>n (%)</b>
Siroz	3 (42,9)
Kronik hepatit	2 (28,6)
Kronik karaciğer	2 (28,6)
<b>Pankreatik yetmezlik</b>	<b>n (%)</b>
Var	135 (86,5)
Yok	21 (13,5)
<b>Pankreatit</b>	<b>n (%)</b>
Var	34 (21,8)
Yok	122 (78,2)
<b>Rektal prolapsus</b>	<b>n (%)</b>
Var	2 (1,3)
Yok	154 (98,7)
<b>Mekonyum ileusu</b>	<b>n (%)</b>
Var	13 (8,3)
Yok	143 (91,7)
<b>Distal intestinal obstrüksiyon</b>	<b>n (%)</b>
Var	5 (3,2)
Yok	151 (96,8)
<b>Gastrostomi durumu</b>	<b>n (%)</b>
Var	2 (1,3)
Yok	154 (98,7)
<b>Fekal elastaz sonucu (n=148)/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	96,5 (17,25-204,75)
<b>Fekal elastaz sonucu (n=148)</b>	<b>n (%)</b>
<200 µg/g	109 (69,9)
>200 µg/g	39 (25)

KCFT sonucu yüksek gelen hastaların %50'sinin, normal olanların ise %28,2'sinin beslenme durumu yetersizdi. KCFT sonucu yüksek ve normal olan hastaların karaciğerinde yağlanma görülme oranları benzerdi (p=0,415) (Tablo 35).

**Tablo 35:** Hastalarda KCFT sonucu ile beslenme durumu ve karaciğer yağlanmasının karşılaştırılması

	KCFT sonucu		p*
	Yüksek (n=32)	Normal (n=124)	
	n (%)	n (%)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	16 (50)	35 (28,2)	
Beslenme durumu riskli	1 (3,1)	10 (8,1)	
Normal	13 (40,6)	63 (50,8)	
Şişman	1 (3,1)	4 (3,2)	
Obez	1 (3,1)	12 (9,7)	
<b>Karaciğer yağlanması</b>			
Var	8 (25)	23 (18,5)	0,415
Yok	24 (75)	101 (81,5)	

\*Ki-kare testi

Pankreatik yetmezlik olanların %37'sinde, pankreatit olanların %35,3'ünde F508del mutasyon vardı. Pankreatik yetmezlik olan ve olmayan hastalarda Class I, Class II, Class III, Class IV ve Class V mutasyon görülme oranları benzerdi (p>0,05). Pankreatit olanlarda Class IV mutasyon görülme oranı pankreatit olmayanlardan anlamlı yüksekti (p=0,003) (Tablo 36).

**Tablo 36:** Hastalarda pankreatik yetmezlik ve pankreatit varlığına göre mutasyonların dağılımı

Özellik	Pankreatik yetmezlik		p*	Pankreatit		p*
	Var	Yok		Var	Yok	
	(n=135)	(n=21)		(n=34)	(n=122)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Mutasyon sonucu</b>						
F508del	50 (37)	9 (42,9)		12 (35,3)	47 (38,5)	
N1303K	16 (11,9)	2 (9,5)		5 (14,7)	13 (10,7)	
G85E	13 (9,6)	1 (4,8)		4 (11,8)	10 (8,2)	
G542X	10 (7,4)	1 (4,8)		1 (2,9)	10 (8,2)	
2789+ 5G>A	9 (6,7)	2 (9,5)		1 (2,9)	10 (8,2)	
1677delTA	9 (6,7)	-		1 (2,9)	8 (6,6)	
M470V	7 (5,2)	-		3 (8,8)	4 (3,3)	
R347P	4 (3)	2 (9,5)		1 (2,9)	5 (4,1)	
Diğer	4 (3)	1 (4,8)		-	5 (4,1)	
D1152H	3 (2,2)	1 (4,8)		3 (8,8)	1 (0,8)	
2183AA- >G	2 (1,5)	1 (4,8)		-	3 (2,5)	
D110H	2 (1,5)	-		-	2 (1,6)	
W1282X	2 (1,2)	-		1 (2,9)	1 (0,8)	
L997F	2 (1,5)	-		-	2 (1,6)	
R334W	1 (0,7)	1 (4,8)		-	-	
E92K	1 (0,7)	-		-	1 (0,8)	
<b>Mutasyon sınıflaması</b>						
Class I	41 (30,4)	7 (33,3)	0,784	7 (20,6)	41 (33,6)	0,146
Class II	77 (57)	12 (57,1)	0,993	20 (58,8)	69 (56,6)	0,813
Class III	8 (5,9)	2 (9,5)	0,401	2 (5,9)	8 (6,6)	0,624
Class IV	35 (25,9)	7 (33,3)	0,477	16 (47,1)	26 (21,3)	<b>0,003</b>
Class V	24 (17,8)	4 (19)	0,546	8 (23,5)	20 (16,4)	0,338
Class VI	3 (2,2)	-	-	-	3 (2,5)	-

\*Ki-kare testi

Hastaların %9,6'sında osteoporoz, %20,5'inde osteopeni, %5,4'ünde diyabetes mellitus vardı (Tablo 37).

**Tablo 37:** Hastaların endokrin sistem özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar (N=156)
	n (%)
<b>Osteoporoz</b>	
Var	15 (9,6)
Yok	141 (90,4)
<b>Osteopeni</b>	
Var	32 (20,5)
Yok	124 (79,5)
<b>Diyabetes mellitus (n=129)</b>	
Var	7 (5,4)
Yok	122 (94,6)

Hastaların %13,5'inde çomak parmak, %35,9'unda hipoalbuminemi, %67,3'ünde anemi, %21,8'inde APPK vardı. Tüberkülin deri testi (TDT) %48,7'sinde 0-5 mm, %7,1'inde 5-9 mm, %3,2'sinde 10-14 mm, %1,9'unda >15 mm idi. Hastaların %5,1'inin TDT ölçümü >10 mm üzerinde idi ve 6 ay boyunca İzoniazid profilaksisi verildi (Tablo 38).

**Tablo 38:** Hastaların diğer sistem bulgularına ait özellikler

<b>Çomak parmak</b>	<b>n (%)</b>
Var	21 (13,5)
Yok	135 (86,5)
<b>Hipoalbuminemi</b>	<b>n (%)</b>
Var	56 (35,9)
Yok	100 (64,1)
<b>Anemi</b>	<b>n (%)</b>
Var	105 (67,3)
Yok	51 (32,7)
<b>APPK</b>	<b>n (%)</b>
Yapılmadı	26 (16,7)
Var	34 (21,8)
Yok	96 (61,5)
<b>TDT</b>	<b>n (%)</b>
Yapılmamış	61 (39,1)
0-5 mm	76 (48,7)
5-9 mm	11 (7,1)
10-14 mm	5 (3,2)
>15 mm	3 (1,9)
<b>İzoniazid Profilaksisi</b>	<b>n (%)</b>
Var	8 (5,1)
Yok	148 (94,9)

Anemisi olan hastaların %33,3'ünün, olmayanların ise %31,4'ünün beslenme durumu yetersizdi. Anemisi olanların %12,4'ünde, anemisi olmayanların %15,7'sinde çomak parmak vardı. Anemisi olan ve olmayan hastalarda çomak parmak görülme oranları benzerdi ( $p=0,570$ ). Anemisi olan ve olmayan hastaların FEV1/FVC oranı ve FEV1 yüzdesi benzerdi ( $p>0,05$ ). FEV1 hacmi anemisi olanlarda olmayanlardan anlamlı düşüktü ( $p<0,001$ ) (Tablo 39).

**Tablo 39:** Hastalarda anemi varlığı ile beslenme durumu, çomak parmak varlığı ve FEV1/FVC-FEV1 sonuçlarının karşılaştırılması

	Anemi		p
	Var (n=105) n (%)	Yok (n=51) n (%)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	35 (33,3)	16 (31,4)	
Beslenme durumu riskli	6 (5,7)	5 (9,8)	
Normal	57 (54,3)	19 (37,3)	
Şişman	2 (1,9)	3 (5,9)	
Obez	5 (4,8)	8 (15,7)	
<b>Çomak parmak</b>			
Var	13 (12,4)	8 (15,7)	0,570*
Yok	92 (87,6)	43 (84,3)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV 1/FVC (%)	102 (89-111)	102 (88,5-108)	0,344**
FEV 1 hacmi (lt)	1,39 (1,13-2,15)	2,78 (1,76-3,52)	<0,001**
FEV 1 (%)	87 (57-102,5)	92,5 (73,75-105,25)	0,124**

\*Ki-kare testi; \*\*Mann-Whitney *U* testi

APPK olanların %26,5'inde olmayanların ise %43,8'inde F508del mutasyonu vardı. G85E mutasyonu olan hastalarda APPK varlığı, olmayanlara göre anlamlı ve yüksekti, diğer mutasyonlar için APPK olan ve olmayan arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0.0497$ ;  $p>0,05$ ). APPK olan ve olmayan hastalarda Class I, Class II, Class III, Class IV ve Class V mutasyon görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 40).

**Tablo 40:** Hastalarda APPK varlığına göre mutasyonların dağılımı

Özellik	APPK		p*
	Var (n=34)	Yok (n=96)	
	n (%)	n (%)	
<b>Mutasyon sonucu</b>			
F508del	9 (26,5)	42 (43,8)	0,102
N1303K	5 (14,7)	9 (9,4)	0,519
G85E	7 (20,6)	7 (7,3)	<b>0,0497</b>
G542X	3 (8,8)	6 (6,3)	0,696
2789+ 5G>A	3 (8,8)	5 (5,2)	0,430
1677delTA	2 (5,9)	5 (5,2)	1,000
M470V	1 (2,9)	5 (5,2)	1,000
R347P	1 (2,9)	5 (5,2)	1,000
Diğer	-	3 (3,1)	-
D1152H	2 (5,9)	2 (2,1)	0,280
2183AA- >G	-	3 (3,1)	-
D110H	1 (2,9)	-	-
W1282X	-	1 (1)	-
L997F	-	2 (2,1)	-
R334W	-	1 (1)	-
E92K	-	-	-
<b>Mutasyon sınıflaması</b>			
Class I	10 (29,4)	30 (31,3)	0,842
Class II	21 (61,8)	55 (57,3)	0,649
Class III	2 (5,9)	6 (6,3)	0,651
Class IV	9 (26,5)	24 (25)	0,866
Class V	6 (17,6)	17 (17,7)	0,994
Class VI	-	3 (3,1)	-

\*Ki-kare testi

APPK olan ve olmayan hastaların ter testi sonuçları benzerdi ( $p=0,149$ ) (Tablo 41).

**Tablo 41:** APPK varlığı ile ter testi sonucunun

	APPK		p*
	Var (n=34)	Yok (n=96)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
<b>Ter testi sonucu</b>	88,45 (66,52-97,87)	77,65 (62,4-91,6)	0,149

\*Mann-Whitney *U* testi,

APPK olan hastaların %35,3'ünün beslenme durumu yetersiz, %55,9'u normal ve %8,8'i obezdi. APPK olmayanların ise %31,3'ünün beslenme durumu yetersiz, %10,4'ünün beslenme durumu riskli, %5,2'si şişman ve %9,4'ü obezdi (Tablo 42).

**Tablo 42:** APPK varlığına göre beslenme durumunun dağılımı

Hastaların beslenme durumu	APPK	
	Var (n=34)	Yok (n=96)
	n (%)	n (%)
Beslenme durumu yetersiz	12 (35,3)	30 (31,3)
Beslenme durumu riskli	-	10 (10,4)
Normal	19 (55,9)	42 (43,8)
Şişman	-	5 (5,2)
Obez	3 (8,8)	9 (9,4)

En son kontrollerinde, biyokimyasal parametrelerinde hipoalbuminemisi olan hastaların %48,2'sinde beslenme durumu yetersiz, %5,4'ünde beslenme durumu riskli, %37,5'inde normal, %3,6'sı şişman, %5,4'ü ise obezdi. Hipoalbuminemisi olmayan hastaların %24'ünde beslenme durumu yetersiz, %8'inde beslenme durumu riskli, %55'inde normal, %3'ü şişman, %10'u ise obezdi. Beslenme durumu yetersiz olan hastalarda hipoalbuminemi varlığı, olmayanlara göre anlamlı ve yüksekti (p=0,0025) (Tablo 43).

**Tablo 43:** Hastalarda hipoalbuminemi varlığı ile beslenme durumunun karşılaştırılması

Hastaların beslenme durumu	Hipoalbuminemi		p*
	Var (n=56)	Yok (n=100)	
	n (%)	n (%)	
Beslenme durumu yetersiz	27 (48,2)	24 (24)	<b>0,0025</b>
Beslenme durumu riskli	3 (5,4)	8 (8)	0,747
Normal	21 (37,5)	55 (55)	0,865
Şişman	2 (3,6)	3 (3)	1,000
Obez	3 (5,4)	10 (10)	0,3802

\*Mann-Whitney U testi,

IRT yüksekliği olan ve olmayan hastaların ter testi sonucu ve fekal elastaz sonuçları benzerdi. IRT yüksekliği olanların %24,6'sının, IRT yüksekliği olmayanların ise %37,4'ünün beslenme durumu yetersizdi (Tablo 44).

**Tablo 44:** IRT pozitifliği ile ter testi, persentil, fekal elastaz sonuçlarının kıyaslanması

Özellik	IRT yüksekliği		P
	Var (n=57)	Yok (n=99)	
Ter testi sonucu/ Ortanca (1-3. Çeyreklik)	84,9 (68,55-93,5)	78,5 (62,2-99,5)	0,774*
Fekal elastaz sonucu (n=148) /Ortanca (1-3. Çeyreklik)	62 (15-213,5)	111 (25,9-205)	0,200*
<b>Fekal elastaz sonucu</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<200 µg/g	39 (68,4)	70 (70,7)	
>200 µg/g	14 (24,6)	25 (25,3)	0,719**
Yapılmamış	4 (7)	4 (4)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Beslenme durumu yetersiz	14 (24,6)	37 (37,4)	
Beslenme durumu riskli	5 (8,8)	6 (6,1)	
Normal	32 (56,1)	44 (44,4)	-
Şişman	-	5 (5,1)	
Obez	6 (10,5)	7 (7,1)	

\*Mann-Whitney U testi; \*\* Ki-kare testi

Hastaların yaşı ile *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı arasında anlamlı yüksek düzeyde korelasyon vardı ( $r=0,748$ ;  $p<0,001$ ). Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan hastaların, kronik kolonize olma yaşı ile *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı arasında anlamlı yüksek düzeyde ilişki vardı ( $r=0,942$ ;  $p<0,001$ ) (Tablo 45).

**Tablo 45:** *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı ile hastaların yaş ve kronik kolonize olma yaşının korelasyonu

	<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ilk üreme yaşı (ay) / Ortanca (1-3. Çeyreklik) 48,5 (9,75-104,5)</b>	
	<b>r</b>	<b>p</b>
Yaş	0,748	<0,001
Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan hastaların, kronik kolonize olma yaşı (ay) / Ortanca (1-3. Çeyreklik) 116 (27,7-190,5)	0,942	<0,001

\*r: Spearman korelasyon katsayısı

Hastaların %30,8'i'nde hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonizasyon vardı. Kronik kolonizasyon yaşı ortancası 116 aydı. Hastaların %44,9'unda hayatında en az 1 defa *Pseudomonas aeruginosa* üremesi vardı. İlk *Pseudomonas aeruginosa* üreme yaşı ortancası 48 aydı. Hastaların %16'sında son 1 yılda kronik kolonizasyon vardı (Tablo 46)

**Tablo 46:** Hastaların kronik kolonizasyon ve kültür üremelerine ait özellikler

<b>Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (N=156)</b>
<b>Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olma durumu</b>	<b>n (%)</b>
Var	48 (30,8)
Yok	108 (69,2)
<b>Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan hastaların kolonizasyon özellikleri</b>	<b>n (%)</b>
Pseudomonas aeruginosa	32 (67,2)
MRSA	9 (18,9)
Metisilin duyarlı staphylococcus aureus	7 (14,6)
Klebsiella pneumoniae	2 (4,2)
<b>Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan hastaların, kronik kolonize olma yaşı (ay) / Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>116 (27,7-190,5)</b>
<b>Hayatında en az 1 defa Pseudomonas ve/veya bakteri üremesi olan hastalar*</b>	<b>n (%)</b>
Pseudomonas aeruginosa	70 (44,9)
Stenotrophomonas maltophilia	36 (%23,1)
Achromobacter xylosoxidans	34 (21,8)
Staphylococcus aureus	31 (19,9)
Streptococcus pyogenes	13 (8,3)
Enterobacteriaceae	8 (5,1)
Klebsiella pneumoniae	7 (4,5)
AGBHS	7 (4,5)
Staphylococcus epidermidis	7 (4,5)
Acinetobacter	4 (2,6)
Escherichia coli	4 (2,6)
Moraxella catarrhalis	2 (1,3)
<b>Pseudomonas ilk üreme yaşı (ay) (n=70) /Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>48,5 (9,75-104,5)</b>
<b>Son 1 yılda kronik kolonizasyon</b>	
Var	25 (16)
Yok	131 (84)
<b>Son 1 yılda kronik kolonize olan hastaların kolonizasyon özellikleri (n=23)</b>	
Pseudomonas aeruginosa	13 (56,2)
MRSA	6 (26,1)
Metisilin duyarlı staphylococcus aureus	4 (17,4)
<b>Son 1 yılda bakılan kültürlerden kronik kolonize olan hastalar, kaç yaşında kronik kolonize olmuş (ay) Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>180 (108-220)</b>

\*Bazı hastalarda birden fazla bakteri üremesi mevcut

*Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan hastaların %40'ının beslenme durumu yetersiz, %5,7'sinin beslenme durumu riskli, %45,7'sininki ise normaldi. *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olmayanlarda ise beslenme durumu yetersiz olanların oranı %26,7 idi *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan ve olmayan hastaların beslenme durumları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olan ve olmayan hastaların FEV1/FVC oranı benzerdi. *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olanların FEV1 hacmi, FEV1 yüzdesi ve FEF 25-75 değeri üremesi olmayanlardan anlamlı düşüktü ( $p<0,05$ ) (Tablo 47).

**Tablo 47:** *Pseudomonas aeruginosa* üremesine göre hastaların beslenme, kolonizasyon, FEV1/FVC ve FEV1, FEF 25-75 değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Pseudomonas aeruginosa üremesi		p
	Var (70) n (%)	Yok (86) n (%)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	28 (40)	23 (26,7)	0,088*
Beslenme durumu riskli	4 (5,7)	7 (8,1)	0,755*
Normal	32 (45,7)	44 (51,2)	0,523*
Şişman	2 (2,9)	3 (3,5)	1,000*
Obez	4 (5,7)	9 (10,5)	0,386*
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV 1/FVC (%)	100,5 (86,5-110)	102,0 (90,2-108,7)	0,912*
FEV 1 hacmi (lt)	1,52 (1,08-2,43)	2,11 (1,35-3,04)	0,004*
FEV 1 (%)	78 (56,5-101,5)	93,5 (78,5-104,2)	0,019*
FEF 25-75	1,91 (0,98-2,69)	2,38 (1,54-3,52)	0,014*

\*Mann-Whitney U testi

*Staphylococcus aureus* üremesi olanların %35,5'inin, olmayanların ise %32'sinin beslenme durumu yetersizdi. *Staphylococcus aureus* üremesi olan ve olmayanların FEV1/FVC oranı, FEV1 hacmi, FEV1 yüzdesi, FEF 25-75 değeri benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 48).

**Tablo 48:** Staphylococcus aureus üremesi olanlar ile olmayanlar arasında persentil dağılımı ve FEV/FVC ile FEV1 değerlerinin karşılaştırılması

Özellik	Staphylococcus aureus üremesi		p
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	11 (35,5)	40 (32)	
Beslenme durumu riskli	3 (9,7)	8 (6,4)	-
Normal	13 (41,9)	63 (50,4)	
Şişman	1 (3,2)	4 (3,2)	
Obez	3 (9,7)	10 (8)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV 1/FVC (%)	99,5 (88,5-105)	102 (89-111)	0,235*
FEV 1 hacmi (lt)	1,78 (1,41-2,83)	1,71 (1,20-2,75)	0,375*
FEV 1 (%)	80 (59-105)	91 (66,2-103)	0,529*
FEF 25-75	2,17 (1,21-3,42)	2,25 (1,29-3,07)	0,968*

\*Mann-Whitney U testi

Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan bireylerde, yetersiz beslenme oranı %41,7 iken, olmayanlarda bu oran %28,7'dir. Son 1 yılda kronik kolonizasyonu olan bireylerin %36,0'ı yetersiz beslenme durumundayken, olmayanlarda bu oran %32,1'dir. Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan bireylerde FEV1 (%), FVC (%), FEV1/FVC oranı ve FEF 25-75 hacmi anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Son 1 yıldaki kolonizasyon varlığı açısından değerlendirildiğinde ise sadece FEV1/FVC oranı anlamlı fark göstermektedir ( $p=0,026$ ) (Tablo 49).

**Tablo 49:** Kronik kolonizasyon varlığı ile beslenme durumu ve solunum fonksiyon test sonuçlarının karşılaştırılması

Özellikler	Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olma durumu			Son 1 yılda kronik kolonizasyon		
	Var	Yok	p*	Var	Yok	p*
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Beslenme durumu</b>						
Beslenme durumu yetersiz	20 (41,7)	31 (28,7)		9 (36)	42 (32,1)	
Beslenme durumu riskli	4 (8,3)	7 (6,5)	-	5 (20)	6 (4,6)	-
Normal	20 (41,7)	56 (51,9)		7 (28)	69 (52,7)	
Şişman	2 (4,2)	3 (2,8)		2 (8)	3 (2,3)	
Obez	2 (4,2)	11 (10,2)		2 (8)	11 (8,4)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>		<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV 1 %	73 (49-94,5)	93,5 (73,7-106)	<0,001	79 (52-96)	91,5 (66,2-104,7)	0,107
FVC %	81 (52-93,5)	93 (74-100)	0,004	86 (73-94)	91,5 (70,2-99)	0,468
FEV1/FVC	94,5 (82-104)	104 (94-112,7)	0,001	94,5 (82-102,5)	103,5 (89,7-111)	0,026
FEF 25-75 hacmi	1,72 (0,85-2,62)	2,3 (1,42-3,27)	0,034	2,15 (0,95-2,75)	2,24 (1,31-3,25)	0,440

\*Mann-Whitney U testi

Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan ve olmayan hastaların, son 1 yılda kronik kolonize olan ve olmayan hastaların PBS atak sıklıkları benzerdi (sırasıyla p=0,183; p=0,066) (Tablo 50).

**Tablo 50:** PBS Atak sıklığı ile kronik kolonizasyon varlığının karşılaştırılması

Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olma durumu	PBS Atak sıklığı	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Var	7,0 (3,0-10,0)	0,183
Yok	5,0 (3,0-8,0)	
<b>Son 1 yılda kronik kolonizasyon</b>		
Var	8,0 (4,0-14,0)	0,066
Yok	5,0 (3,0-8,0)	

\*Mann-Whitney U testi

Kronik kolonizasyon olan hastalarda atak sıklığı ortancası 5,5, kronik kolonizasyon olmayanlarda ise 5 idi. Kronik kolonizasyon olan ve olmayan hastalarda atak sıklıkları açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,171$ ) (Tablo 51).

**Tablo 51:** PBS kronik kolonizasyon varlığı ile atak sıklığının karşılaştırılması

	Atak sıklığı	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
<b>Kronik kolonizasyon</b>		
Var	5,5 (3-9)	0,171
Yok	5 (2-6,5)	

\*Mann-Whitney *U* testi

Takipte olan ve olmayan hastalarda osteoporoz, osteopeni, diyabet, KCFT yüksekliği, karaciğer yağlanması, PBS atağı, bronşektazi ve anemi görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ). Takipte olanlarda çomak parmak ve hipoalbuminemi görülme oranları ise takipte olmayan hastalardan anlamlı ve daha düşük saptandı (sırasıyla  $p=0,044$ ;  $p=0,019$ ). Takipte olan hastaların %31,8'inin beslenme durumu yetersiz, %7,8'inin beslenme durumu riskliydi. Takipte olmayanların ise %37'sinin beslenme durumu yetersiz, %3,7'sinin beslenme durumu riskliydi. Takipte olan ve olmayan hastalarda PBS atak sıklıkları açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,338$ ) (Tablo 52).

**Tablo 52:** Takipte olan hastalar ile olmayanlar arasında bazı özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Takip varlığı		p
	Takipte (n=129) n (%)	Takipte değil (n=12) n (%)	
<b>Osteoporoz</b>			
Var	10 (7,8)	5 (18,5)	0,091*
Yok	119 (92,2)	22 (81,5)	
<b>Osteopeni</b>			
Var	25 (19,4)	7 (25,9)	0,444*
Yok	104 (80,6)	20 (74,1)	
<b>Diyabet</b>			
Var	7 (5,4)	1 (8,3)	0,936*
Yok	122 (94,6)	11 (91,7)	
<b>Karaciğer enzimleri</b>			
Yüksek	25 (19,4)	7 (25,9)	0,444*
Normal	104 (80,36)	20 (74,1)	
<b>Karaciğer yağlanması</b>			
Var	25 (19,4)	6 (22,2)	0,736*
Yok	104 (80,36)	21 (77,8)	
<b>PBS atağı</b>			
Geçirmemiş	70 (54,3)	14 (51,9)	0,819*
Geçirmiş	59 (45,7)	13 (48,1)	
<b>Çomak parmak</b>			
Var	14 (10,9)	7 (25,9)	<b>0,044*</b>
Yok	115 (89,1)	20 (74,1)	
<b>Bronşektazi</b>			
Var	46 (35,7)	12 (44,4)	0,390*
Yok	83 (64,3)	15 (55,6)	
<b>Hipoalbuminemi</b>			
Var	41 (31,8)	15 (55,6)	<b>0,019*</b>
Yok	88 (68,2)	12 (44,4)	
<b>Anemi</b>			
Var	83 (64,3)	22 (81,5)	0,084*
Yok	46 (35,7)	5 (18,5)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	41 (31,8)	10 (37)	
Beslenme durumu riskli	10 (7,8)	1 (3,7)	
Normal	61 (47,3)	15 (55,6)	-
Şişman	5 (3,9)	-	
Obez	12 (9,3)	1 (3,7)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
<b>PBS atak sıklığı (n=72)</b>	5 (3-8,25)	7 (3,75-9,25)	0,338**

\*Ki-kare testi; \*\*Mann-Whitney U testi

MI görülen ve görülmeyen hastaların ter testi ve fekal elastaz sonucu benzerdi (sırasıyla p=0,363; p=0,131). MI olanlarda FEV1/FVC oranı ve FEV1 yüzdesi

olmayanlardan anlamlı ve daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,005$ ;  $p=0,020$ ). MI olan ve olmayan hastaların FVC hacmi benzerdi ( $p=0,075$ ). MI olan hastaların %38,5'inde, olmayanların ise %37,1'inde bronşektazi vardı. Her iki grupta bronşektazi görülme oranı benzerdi ( $p=0,570$ ). MI olanların %76,9'unda beslenme durumu yetersizdi. MI görülmeyenlerde ise bu oran %28,7 olarak saptandı. MI görülen ve görülmeyen hastalar arasında KCFT sonuçları benzerdi, MI olanlarda uzamış sarılık görülme oranı anlamlı ve yüksekti (sırasıyla  $p=0,284$ ;  $p=0,025$ ) (Tablo 53).

**Tablo 53:** MI olan ve olmayan hastaların ter testi, fekal elastaz sonuç ve beslenme özellikleri ile bronşektazi varlığının karşılaştırılması

Özellik	Mekonyum ileusu		p
	Var (n=13)	Yok (143)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Ter testi sonucu	80 (73-103,8)	81 (64-96,7)	0,363*
Fekal elastaz sonucu	65,25 (11,47-149,75)	103 (19,75-231,5)	0,131*
FEV 1/FVC (%)	84 (71,5-96,5)	102 (90-110)	0,005*
FVC (%)	76 (63-86)	91,5 (71,7-99)	0,075*
FEV 1 (%)	72 (54,5-73,5)	91,5 (65,5-104,2)	0,020*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Bronşektazi</b>			
Var	5 (38,5)	53 (37,1)	0,570**
Yok	8 (61,5)	90 (62,9)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	10 (76,9)	41 (28,7)	
Beslenme durumu riskli	-	11 (7,7)	
Normal	3 (23,1)	73 (51)	-
Şişman	-	5 (3,5)	
Obez	-	13 (9,1)	
<b>KCFT yüksekliği</b>			
Var	5 (38,5)	27 (18,8)	0,284**
Yok	8 (61,5)	116 (81,2)	
<b>Uzamış sarılık</b>			
Var	3 (23)	8 (5,6)	<b>0,025**</b>
Yok	10 (77)	135 (94,4)	

\*Mann-Whitney U testi; \*\*Ki-kare testi

DİOS olan ve olmayan hastaların ter testi, fekal elastaz sonucu benzerdi ( $p>0,05$ ). DİOS olanların tamamında, olmayanların ise %86,4'ünde pankreatik yetmezlik vardı (Tablo 54).

**Tablo 54:** DİOS varlığı ile ter testi, fekal elastaz sonuç ve pankreatik yetmezlik varlığının karşılaştırılması

Özellik	DİOS		p
	Var (n=2)	Yok (154)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Ter testi sonucu	99,45 (82,9)	80,05 (65,07-96,77)	0,993*
Fekal elastaz sonucu	130 (15)	96,5 (17,75-204,25)	0,278*
	n (%)	n (%)	
<b>Pankreatik yetmezlik</b>			
Var	2 (100)	133 (86,4)	
Yok	-	21 (13,6)	

\*Mann-Whitney U testi

Multivitamin alan ve almayan hastalarda osteoporoz ve osteopeni görülme oranları benzerdi (sırasıyla p=0,556; p=0,542). Multivitamin alan hastaların %33,6'sının beslenme durumu yetersiz, multivitamin almayanların ise %28,0'nın beslenme durumu yetersizdi (Tablo 55).

**Tablo 55:** Multivitamin alan ve almayan hastaların beslenme durumu, osteopeni, osteoporoz varlığının karşılaştırılması

Özellik	Multivitamin alma durumu		p*
	Alan (n=131)	Almayan (n=25)	
	n (%)	n (%)	
<b>Osteoporoz</b>			
Var	13 (9,9)	2 (8)	0,556
Yok	118 (90,1)	23 (92)	
<b>Osteopeni</b>			
Var	28 (21,4)	4 (16)	0,542
Yok	103 (78,6)	21 (84)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	44 (33,6)	7 (28)	
Beslenme durumu riskli	9 (6,9)	2 (8)	
Normal	66 (50,4)	10 (40)	-
Şişman	4 (3,1)	1 (4)	
Obez	8 (6,1)	5 (20)	

\*Ki-kare testi

Dornaz alfa kullanan hastaların yaş ortancası 130,5 ay, kullanmayanların 100,5 aydı. Dornaz alfa alan ve almayan hastaların yaşları benzerdi (p=0,702) (Tablo 56).

**Tablo 56:** Dornaz alfa alan ve almayan hastaların yaşlarının karşılaştırılması

Özellik	Dornaz alfa		p
	Kullanıyor (n=144)	Kullanmıyor (n=12)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş (ay)	130,5 (87,25-204)	100,5 (64-225)	0,702*

\*Mann-Whitney U testi

Hastaların %39,1'inin modülatör tedavi uyumlu olduğu fakat %21,2'sinin modülatör tedavi aldığı belirlendi. En sık başlanan modülatör tedavi türü %75,7 ile elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor idi. Modülatör tedavi başlama yaşı ortancası 108 aydı. Hastaların %1,9'unda tüberküloz tedavisi uygulandığı belirlendi. Hastaların %92,3'üne dornaz alfa, %85,9'una pankreatik lipaz, %84'üne multivitamin, %66'sına tuz, %39,7'sine inhaler tedavi, %39,1'ine hipertonic salin, %37,8'ine göğüs fizyoterapisi uygulaması, %35,3'üne azitromisin, %12,2'sine inhaler mannitol, %10,3'üne inhaler antibiyotik, %3,2'sine insülin tedavisi başlandığı, belirlendi (Tablo 57).

**Tablo 57:** Hastaların tedavilerine ilişkin özellikler

Özellikler	Tüm hastalar (N=156)
<b>Modülatör tedavi uyumu</b>	<b>n (%)</b>
Yok	96 (60,9)
Var	60 (39,1)
<b>Modülatör tedavi kullanımı</b>	<b>n (%)</b>
Yok	123 (78,8)
Var	33 (21,2)
<b>Modülatör tedavi türü (n=33)</b>	<b>n (%)</b>
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor+ ivacaftor	25 (75,7)
Ivacaftor	4 (12,1)
Lumacaftor+ivacaftor	3 (9,1)
Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	1 (3)
<b>Modülatör tedavi başlama yaşı (ay) (n=33) /Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	108 (60,5-216)
<b>Tüberküloz profilaksisi</b>	<b>n (%)</b>
Var	3 (1,9)
Yok	153 (98,1)
<b>Kistik fibrozis tedavileri*</b>	<b>n (%)</b>
Dornaz alfa	144 (92,3)
Pankreatik lipaz	134 (85,9)
Multivitamin	131 (84)
Tuz	103 (66)
İnhaler tedavi	62 (39,7)
Hipertonik salin	61 (39,1)
Göğüs fizyoterapisi	59 (37,8)
Azitromisin	55 (35,3)
İnhaler mannitol	19 (12,2)
İnhaler antibiyotik	16 (10,3)
İnsülin	7 (4,4)

\*Bazı hastalarda birden fazla tedavi uygulanmaktadır.

Modülatör tedavi alan ve almayanlarda diyabet ve KCFT yüksekliği görülme oranları benzerdi (sırasıyla p=0,235; p=0,709). APPK modülatör tedavi almayanlarda %21,1'inde, alanlarda ise %24,2'sinde vardı. Modülatör tedavi alan ve almayan hastalarda

çomak parmak ve bronşektazi görülme oranları açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Modülör tedavi almayanların %29,3'ünde, tedavi alanların ise %45,5'inde beslenme durumu yetersizdi. Modülör tedavi alan ve almayan hastaların FEV1/FVC oranı, FEV1 hacmi ve FEV1 yüzdesi benzerdi ( $p>0,05$ ) (Tablo 58).

**Tablo 58:** Modülör tedavi alan ve almayan hastaların bazı özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Modülör tedavi		p
	Yok (n=123)	Var (n=33)	
	n (%)	n (%)	
<b>Diyabetes mellitus</b>			
Var	4 (4,1)	3 (9,4)	0,235*
Yok	93 (95,9)	29 (90,6)	
<b>Karaciğer enzimleri</b>			
Yüksek	26 (21,1)	6 (18,2)	0,709*
Normal	97 (78,9)	27 (81,8)	
<b>APPK</b>			
Yapılamadı	26 (21,1)	-	
Var	26 (21,1)	8 (24,2)	-
Yok	71 (57,7)	25 (75,8)	
<b>Çomak parmak</b>			
Var	16 (13)	5 (15,2)	0,470*
Yok	107 (87)	28 (84,8)	
<b>Bronşektazi</b>			
Var	42 (34,1)	16 (48,5)	0,130*
Yok	81 (65,9)	17 (51,5)	
<b>Hastaların beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	36 (29,3)	15 (45,5)	
Beslenme durumu riskli	9 (7,3)	2 (6,1)	-
Normal	65 (52,8)	11 (33,3)	
Şişman	3 (2,4)	2 (6,1)	
Obez	10 (8,1)	3 (9,1)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV1/FVC (%)	101,5 (89-111)	103 (93,25-105,25)	0,610**
FEV1 hacmi (lt)	1,72 (1,21-2,8)	2,14 (1,3-2,7)	0,478**
FEV1 (%)	88 (61-103,75)	95 (67-101)	0,758**

\*Ki-kare testi; \*\*Mann-Whitney U testi

Modülör tedavi almayanların %29,3'ünün hayatında bir kere kronik kolonize, %14,6'sının son 1 yılda kronik kolonize olduğu belirlendi. Tedavi alanların ise %36,4'ünün hayatının herhangi bir döneminde, %21,2'sinin son 1 yılda kronik kolonize

olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,433$ ;  $p=0,360$ ). Modülör tedavi almayanların %42,3'ünde *Pseudomonas aeruginosa*, %17,1'inde *Staphylococcus aureus* üremesi vardı, Modülör tedavi alanların ise %54,5'inde *Pseudomonas aeruginosa*, %30,3'ünde *Staphylococcus aureus* üremesi vardı (Tablo 59).

**Tablo 59:** Modülör tedavi alan ve almayan hastalarda kolonizasyon varlığı ve üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Özellik	Modülör tedavi		p*
	Yok (n=123) n (%)	Var (n=33) n (%)	
<b>Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olma durumu</b>			
Var	36 (29,3)	12 (36,4)	0,433
Yok	87 (70,7)	21 (63,6)	
<b>Son 1 yılda kronik kolonizasyon</b>			
Var	18 (14,6)	7 (21,2)	0,360
Yok	105 (85,4)	26 (78,8)	
<b>Pseudomonas kolonizasyonu</b>			
Var	52 (42,3)	18 (54,5)	0,208
Yok	71 (57,7)	15 (45,5)	
<b>Kültürde üreyen mikroorganizmalar</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52 (42,3)	18 (54,5)	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	29 (23,6)	7 (21,2)	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	23 (18,7)	11 (33,3)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (17,1)	10 (30,3)	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11 (8,9)	2 (6,1)	
Enterobacteriaceae	6 (4,9)	2 (6,1)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (4,9)	1 (3)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (4,1)	2 (6,1)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (2,4)	1 (3)	
AGBHS	5 (4,1)	2 (6,1)	
<i>Escherichia coli</i>	3 (2,4)	1 (3)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,8)	1 (3)	

\*Ki-kare testi, AGBHS: *A grubu beta hemolitik streptococcus*

Modülör tedavi öncesi hastaların %36,4'ünde, tedavi sonrası ise %33,3'ünde osteopeni vardı ( $p=0,999$ ). Modülör tedavi öncesi hastaların %27,3'ünde, tedavi sonrası ise %24,2'sinde osteoporoz saptandı ( $p=0,999$ ). Modülör tedavi öncesi hastaların %48,5'i, sonrasında ise %45,5'inin beslenme durumu yetersizdi. Modülör tedavi öncesi %36,4'unda, sonrasında ise %21,6'sında kronik kolonizasyon vardı ( $p=0,063$ ). Modülör tedavi sonrası FEV1, FVC, FEF 25-75 sonucu modülör tedavi öncesinden anlamlı yüksekti ve ter testi sonuçlarında anlamlı düşüş vardı (sırasıyla  $p<0,05$ ;  $<0,001$ ) (Tablo 60).

**Tablo 60:** Modülör tedavi öncesi ve sonrası bazı değerlerin karşılaştırılması

Özellikler	Modülör Tedavi		p
	Öncesi	Sonrası	
	n (%)	n (%)	
<b>Osteopeni</b>			
Var	12 (36,4)	11 (33,3)	0,999*
Yok	21 (63,6)	22 (66,7)	
<b>Osteoporoz</b>			
Yok	24 (72,7)	25 (75,8)	0,999*
Var	9 (27,3)	8 (24,2)	
<b>Beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	16 (48,5)	15 (45,5)	
Beslenme durumu riskli	4 (12,1)	2 (6,1)	
Normal	9 (27,3)	11 (33,3)	-
Şişman	4 (12,1)	2 (6,1)	
Obez	-	3 (9,1)	
<b>Kronik kolonizasyon</b>			
Var	12 (36,4)	7 (21,6)	0,063*
Yok	21 (63,6)	26 (78,8)	
	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	
FEV1 %	87,5 (65,7-95,5)	95 (67-101)	<0,001**
FVC %	87,5 (65,7-95)	93 (77-100)	<0,001**
FEV1/FVC	97,3 (85,6-108,1)	103 (93,2-105,2)	0,230**
FEF 25-75 hacmi	2,20 (0,92-3,17)	2,27 (0,96-3,29)	<0,001**
Ter testi sonuçları	85,9 (76,5-93)	58 (36,4-74,8)	<0,001**

\*Mc-Namer ki-kare testi; \*\*Wilcoxon işaretli sıra testi

Hastalardan ex olan ve yaşayanların yaş dağılımları benzerdi (p=0,481). Ex olan hastaların FEV1 yüzdesi, FVC yüzdesi yaşayanlardan anlamlı düşüktü (p<0,001). Ex olan ve yaşayan hastaların cinsiyet dağılımı ve ABPA varlığı benzerdi (sırasıyla p=0,853; p=0,092). Ex olan hastaların %50,0'ının beslenme durumu yetersiz, %41,7'si normal, %8,3'ü obezdi. Yaşayan hastaların ise %31,3'ünün beslenme durumu yetersiz, %7,6'sının riskli, %49,3'ü normal, %3,5'i şişman ve %8,3'ü obezdi (Tablo 61).

**Tablo 61:** Hastaların son durumu ile bazı özellik ve test sonuçlarının karşılaştırılması

Özellikler	Son durum		p
	Ex (n=12)	Yaşayan (n=144)	
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Yaş	125,5 (62,75-179,75)	129 (85,5-204)	0,481*
FEV 1/FVC (%)	86 (84-102)	102 (90-110)	0,117*
FEV 1 hacmi (lt)	1,22 (0,47-2,70)	1,76 (1,23-2,82)	0,094*
FEV 1 (%)	31 (21-57)	91,5 (67,5-104)	<0,001*
FVC	46 (23-62)	92 (73,25-99)	<0,001*
FEF 25-75	1,67 (0,40-3,95)	2,27 (1,29-3,19)	0,343*
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	6 (50)	68 (47,2)	0,853**
Kız	6 (50)	76 (52,8)	
<b>ABPA</b>			
Var	2 (16,7)	5 (3,5)	0,092**
Yok	10 (83,3)	139 (96,5)	
<b>Diyabetes mellitus</b>			
Var	-	7 (5,4)	-
Yok	-	122 (94,6)	
<b>Beslenme durumu</b>			
Beslenme durumu yetersiz	6 (50)	45 (31,3)	-
Beslenme durumu riskli	-	11 (7,6)	
Normal	5 (41,7)	71 (49,3)	
Şişman	-	5 (3,5)	
Obez	1 (8,3)	12 (8,3)	

\*Mann-Whitney U testi; \*\*Ki-kare testi, ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz

Ex olan hastalarda en sık izole edilen mikroorganizmanın %75 ile *Pseudomonas aeruginosa* idi. Ex olanların %25,0'ında *Achromobacter xylosoxidans*, %16,7'sinde *Stenotrophomonas maltophilia*, %8,3'ünde *Staphylococcus aureus* ve %8,3'ünde *Enterobacteriaceae* üremesi olduğu belirlendi. Yaşayan hastalarda %42,4 oranında *Pseudomonas aeruginosa*, %23,6 oranında *Stenotrophomonas maltophilia*, %20,8 oranında *Staphylococcus aureus* ve %21,5 oranında *Achromobacter xylosoxidans* üremesi olduğu belirlendi. Yaşayan hastalarda *Streptococcus pyogenes* (%9), *Klebsiella pneumoniae* (%4,9), *Enterobacteriaceae* (%4,9), *AGBHS* (%4,9), *Staphylococcus epidermidis* (%4,9), *Acinetobacter baumannii* (%2,8), *Escherichia coli* (%2,8), *MRSA* (%2,1) ve *Moraxella* (%1,4) üreyen bakteriler arasında yer almaktadır (Tablo 62).

**Tablo 62:** Hastaların son durumuna göre hayatında en az 1 defa Pseudomonas ve/veya bakteri üremesi olan hastalarda üreyen bakteri türünün dağılımı

<b>Hayatında en az 1 defa pseudomonas ve/veya bakteri üremesi olan hastalarda üreyen bakteri türü</b>	<b>Ex (n=12)</b>	<b>Yaşayan (n=144)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Pseudomonas aeruginosa	9 (75,0)	61 (42,4)
Achromobacter xylosoxidans	3 (25,0)	31 (21,5)
Stenotrophomonas maltophilia	2 (16,7)	34 (23,6)
Staphylococcus aureus	1 (8,3)	30 (20,8)
Streptococcus pyogenes	-	13 (9,0)
Acinetobacter baumannii	-	4 (2,8)
Klebsiella pneumoniae	-	7 (4,9)
Enterobacteriaceae	1 (8,3)	7 (4,9)
Moraxella catarrhalis	-	2 (1,4)
AGBHS	-	7 (4,9)
Staphylococcus epidermidis	-	7 (4,9)
Escherichia coli	-	4 (2,8)

*AGBHS: A grubu beta hemolitik streptococcus*

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda, KF tanısı ile takip edilen 156 vakanın, demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda vakaların 74'ü (%47,4) erkek, 82'si kız (%52,6) idi. erkek/kız oranı ise 0,9 olarak sonuçlanmıştır. Ulusal KF hasta kayıt sistemi verilerine göre, kayıtlı hastaların %53,1'i erkek, %46,9'u kızdır (Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2023a). Çalışmamızda kız hasta oranı bir miktar yüksek görünmekle birlikte, cinsiyet dağılımı genel olarak literatürle uyumludur. Bu fark, çalışmanın yapıldığı merkezin bölgesel hasta profili, sosyoekonomik yapı, hasta sayısı ve başvuru eğilimlerinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda takip ettiğimiz vakalarımızın tanı yaşı ortancası 3 ay aydı. Benzer şekilde, ECFS verilerine göre, yenidoğan tarama programlarının uygulanmasıyla birlikte birçok ülkede hastaların yaşamın ilk 3 ayı içerisinde KF tanısı aldığı bildirilmiştir (Adamoli ve ark. 2024). Kliniğimizde 2014 yılında KF hastaları ile yapılan tez çalışmasında tanı yaşı ortalaması 25 ay idi (Adabalı 2014e). Bu durum, erken tanının, hastalık yönetiminde önemli bir avantaj sağladığını ve tanı süreçlerinin IRT taramaları ile birlikte küresel ölçekte iyileştiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda vakaların soy geçmiş özellikleri incelendiğinde, 89 (%57,1) hastanın anne babası arasında akrabalık olduğu tesbit edildi. Kliniğimizde 2014 yılında KF'li hastalarla ilgili yapılan bir tez çalışmasında anne baba arasındaki akrabalık oranı %37,9 olarak bulunmuştur (Adabalı 2014a). Portekizde yapılan bir çalışmada, KF hastalarında anne baba arasında akrabalık oranı %21,4 olarak bildirilmiştir (Ávila ve ark. 2020). Bu farklılıklar, toplumlar arası kültürel, sosyodemografik ve genetik etkileşimlerin çeşitliliğini yansıtmakta olup, akraba evliliğinin KF görülme sıklığı ve genetik geçiş açısından önemli bir risk faktörü olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmamızda kardeş öyküsü olan hastaların 10'unda (%32,3), kardeş öyküsü olmayanların 41'inde (%32,8) beslenme durumu yetersiz olarak sonuçlanmıştır. Literatür incelemelerinde, Literatürdeki bir çalışmada 77 KF hastanın klinik ve demografik özelliklerini değerlendirilmiştir. %63'ünde ailede KF'li başka bir birey olduğu

bildirilmiştir. Hastaların önemli bir kısmında VKİ skorlarının düşük olduğu, yani yaş ve cinsiyetlerine göre beklenen VKİ değerlerinin altında kaldıkları tespit edilmiştir (Salah ve ark. 2023). Literatürde kardeş öyküsü ve beslenme ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Sosyoekonomik durum ve KF’de kullanılan güncel tedavi metodları hastaların büyüme gelişmesini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda 125 (%80,1) hastanın klor bazlı, 31 (%19,9) hastanın ise kondüktivite yöntemime göre ter testi ölçüldüğü belirlendi. Ter testi sonucu ortancası 81,93 mmol/L, klor bazlı ölçülen ter testi sonucu ortancası 81 mmol/L, kondüktivite yönteme göre ölçülen ter testi sonucu ortancası 85,7 mmol/L olarak saptandı. Klor bazlı ölçüm sonucuna göre 11 (%8,8) hastanın 30 mmol/L’un altında, 12 (%9,6) hastanın 30-60 mmol/L arasında, 102 (%81,6) hastanın ise 60 mmol/L’ün üstünde idi. Kondüktivite yönteme göre ise 2 (%6,5) hastaların 50 mmol/L’ün altında, 17 (%54,8) hastanın 50-90 mmol/L arasında, 12 (%38,7) hastanın ise 90 mmol/L’ün üzerinde idi. Literatürde, klor bazlı ölçüm yöntemi (Gibson–Cooke yöntemi) KF tanısında altın standarttır ve özellikle  $\geq 60$  mmol/L klor düzeyleri tanı koydurucudur. Buna karşın kondüktivite yöntemi, daha çok ilk aşama tarama testi olarak önerilmekte olup, 90 mmol/L üzerindeki sonuçlarda kesin tanı için klor bazlı yöntemle doğrulama yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Zubair ve ark. 2025; Leniček Krleža ve ark. 2022). Çalışmamızda da klor bazlı yöntemin tanısız duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu, bu nedenle KF tanısında daha belirleyici bir rol üstlendiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda APPK olan ve olmayan hastaların ter testi sonuçları benzerdi ( $p=0,149$ ). Literatür incelemelerinde, son popülasyon çalışmalarında KF hastalarındaki ter klorür konsantrasyonu ile APPK'nin şiddeti arasında bir ilişki görülmemiştir (Torres-Laboy ve ark. 2021). Elde ettiğimiz bulgular literatüre uyumaktadır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların 57’sinin (%36,5) IRT yüksekliği, 55’inin (%35,3) PBS, 31’inin (%19,9) kardeş öyküsü, 18’inin (%11,5) öksürük, 11’inin (%7,1) MI nedeniyle başvurduğu belirlendi. Hastaların başvuru yakınmalarının hem erkek hem kız hastalarda benzer olduğu saptandı ( $p>0,05$ ). IRT taraması ile tanı alan hastaların doğum tarihi 2015 ve sonrasıydı, 2015 sonrası doğup IRT taraması negatif sonuçlanan, fakat diğer semptomlarla tanı alan hasta sayısı ise 6 (%3,8) idi. Kliniğimizde 2014 yılında KF’li hastalarla yapılan tez çalışmasında, hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık görülen bulgu %28 oranıyla kilo alamama olup; bunu sırasıyla %26,3 ile öksürük ve %21 ile sık

enfeksiyon geçirme izlemiştir (Adabalı 2014d). Ek olarak literatürdeki bir çalışmada, hastaların başvuru anındaki klinik belirtileri kapsamlı bir şekilde ele alınmaktadır. Çalışmada, KF'nin genellikle bebeklik döneminde yağlı dışkı, kilo alamama ve solunum semptomları (öksürük, hırıltı) gibi belirtilerle başladığı saptanmıştır. Yenidoğan tarama programlarının uygulanmasıyla, birçok hastanın asemptomatik dönemde teşhis edildiği ve erken tanı ile tedavinin, hastalığın seyrini olumlu yönde etkilediği vurgulanmaktadır (Ong ve Ramsey 2023 ). Bir başka yapılan çalışmada, São Miguel Adası'nda yapılan bir çalışmada, KF tanısı alan 14 hastanın ilk başvuru şikayetlerinin en sık solunum yolu enfeksiyonları ve büyüme geriliği olduğu bildirilmiştir (Ávila ve ark. 2020). Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde hem tarama programlarının hem de klinik semptomların erken tanıda birbirini tamamlayıcı unsurlar olduğu ve özellikle tarama dışı başvuran olgularda dikkatli klinik değerlendirmenin kritik olduğu sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda 72 (%46,2) hastada PBS vardı, Hastaların 55'inin (%35,3) ilk başvuru şikâyeti PBS idi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Ulusal KF kayıt sisteminde kayıtlı 1.170 hastanın %10'unda PBS tespit edildiğini bildirmektedir (Eyuboglu ve ark. 2020). Güncel literatürden elde edilen bulgularla, bizim çalışmamız uyumlu değildir. Bu farklılıklar, çalışmamıza dahil edilen vaka sayısının yanı sıra, bölgenin iklim özellikleri'nin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, ulusal KF kayıt verilerinin yalnızca tanı anındaki bulguları yansıttığı, çalışmamızda ise PBS varlığı hem tanı anında hem de takip sürecindeki bulgulara dayanarak değerlendirildiği göz önünde bulundurulduğunda, elde ettiğimiz daha yüksek oran, klinik açıdan daha anlamlı ve değerli kabul edilmektedir.

Çalışmamızda PBS olan ve olmayan hastaların akrabalık görölme ve ex olma oranları ve beslenme durumları benzerdi (sırasıyla  $p=0,100$ ;  $p=0,378$ ;  $p=0,999$ ). Literatürde, yapılan bir çalışmada bu sendromun sadece genetik yatkınlığa bağlı gelişmediğini, çevresel faktörlerin de etkili olduğunu vurgulanmıştır (Abdul Aziz ve ark. 2022). Ek olarak, KF'li hastaların tamamında PBS'nin erken döneminde hiponatremi geliştiği gözlenmiş; hastalığın başlangıcından önce ise anoreksi, öksürük ve hipokalemi gibi klinik semptomlar ile biyokimyasal anormalliklerin ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. (Faraji-Goodarzi 2019). PBS olan ve olmayan hastaların Z-skorlarıyla değerlendirilen VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Eyuboglu ve ark. 2020). Bu veriler, PBS'nin KF hastalarında dikkatle izlenmesi gereken, ancak doğru şekilde

yönetildiğinde prognoz üzerinde kalıcı bir olumsuzluk yaratmayan, yönetilebilir bir durum olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda PBS olan 23 (%31,9) hastada, PBS olmayan 36 (%42,9) hastada F508del mutasyonu vardı. PBS olan ve olmayan hastaların her bir mutasyon sınıflamasında görülme sıklıkları benzerdi ( $p>0,05$ ). Literatürde, 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada da benzer şekilde PBS gelişen KF hastalarında, F508del mutasyonu dahil olmak üzere KFTR gen mutasyonlarının dağılımı ile PBS olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmada PBS olan hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri detaylı bir şekilde değerlendirilmiş, ancak KFTR mutasyon profili ile PBS arasındaki ilişkinin zayıf olduğu vurgulanmıştır (Özaslan ve ark. 2023). Eyuboğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise PBS olan ve olmayan hastalarda genetik mutasyon tiplerinin farklılık göstermediği ifade edilmiştir (Eyuboglu ve ark. 2020). Fakat bu hastalar tarama içinde geldiklerinde PBS tablosunda olabildiklerinden elektrolit kontrolü yapılmadan yapılan ter testi sonucu hatalı değerlendirilmeye ve hastanın tanı almasının gecikmesine yol açabilmektedir (Erdinc ve ark. 2024). Çalışmamız güncel literatür bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, PBS'nin gelişimi ile KFTR mutasyonlarının özellikle F508del mutasyonunun varlığı arasında doğrudan bir ilişki olmadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle PBS riski taşıyan hastaların sadece genetik özellikleri değil, aynı zamanda yaşam koşulları, hidrasyon durumu ve metabolik dengeleri de göz önünde bulundurularak izlenmeleri büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda PBS olan hastaların biyokimyasal parametrelerdeki elektrolit imbalansı düzeltildikten sonra bakılan ter testi sonucu, PBS olmayanlardan anlamlı yüksek saptandı ( $p=0,007$ ). Literatürde yer alan bir çalışmada, PBS'li hastalarda elektrolit düzeylerinin başlangıçta normal olabileceği, ancak zamanla gelişen böbrek tübüler disfonksiyon nedeniyle bu dengenin sürdürülemeyebileceği belirtilmiştir. Buna karşılık, KF'de elektrolit kaybı esas olarak ter yoluyla meydana gelirken, böbrek tübüllerinde elektrolit geri emiliminin sürdüğü ifade edilmiştir (Faraji-Goodarzi 2019). Elektrolit kaybının ter yoluyla gerçekleşmesi nedeniyle, elektrolit dengesizliği düzeltildikten sonra bile PBS'li hastalarda terde klor düzeylerinin yüksek kalmasının anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda IRT-1 ve IRT-2 değerleri PBS olan ve olmayan hastalarda benzer olarak sonuçlanmıştır ( $p>0,05$ ). Literatürde PBS'nin IRT düzeyleri üzerindeki etkisine

dair veriler sınırlı olmakla birlikte, bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Örneğin, Eyüboğlu ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı çalışmada, PBS gelişen KF hastalarında klinik semptomların daha belirgin olabileceği, ancak biyokimyasal tarama parametrelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmediği belirtilmiştir (Eyuboglu ve ark. 2020). Benzer şekilde, Faraji-Goodarzi'nin 2019 tarihli çalışmasında da PBS'nin KF tanısını klinik olarak karmaşıklştırabilen ancak biyokimyasal tarama testlerinde sapmaya yol açmayan bir tablo olduğu ifade edilmiştir (Faraji-Goodarzi 2019). Bununla birlikte, 2024 yılında yayımlanan daha güncel bir çalışmada ise PBS'nin, biyokimyasal parametrelerde sapmalara yol açabileceği ileri sürülmüştür (Erdinc ve ark. 2024). Bu durum, PBS'nin klinik yelpazesinin genişliği ve olası metabolik etkilerinin hastadan hastaya farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir.

PBS olan hastaların tanı yaşı PBS olmayandan anlamlı düşük saptanmıştır ( $p=0,022$ ). Eyuboglu ve arkadaşları'nın ülkemizde yaptığı bir araştırmada, 1170 KF hastasının verilerini incelemiş ve PBS tanısı alan 120 hastanın, almanlara göre anlamlı derecede daha erken yaşta teşhis edildiği bulunmuştur (Eyuboglu ve ark. 2020). Ek olarak bir başka çalışmada ise 128 KF hastasının 18'i PBS tanısı almış ve hastaların ortalama tanı yaşı PBS olanlarda anlamlı olarak daha düşük olarak saptanmıştır ( $p<0,003$ ) (Özaslan ve ark. 2023). Mevcut veriler, çalışmamızda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda 59 (%37,8) hastada F508del, 18 (%11,5) hastada N1303K, 14 (%9) hastada ise G85E mutasyonu vardı. Erdoğan ve arkadaşlarının 316 hasta ile ülkemizde yapmış olduğu bir çalışmada en sık görülen varyant %29,6 ile F508del, 2. En sık görülen varyantlar ise %8,2'lik bir yüzdelik dilim ile G85E ve N1303K imiş (Erdoğan ve ark. 2021). Yayımlanan bir başka çalışmada ülkemizde KFTR mutasyonu %28 allel frekansı ile F508del olup; bunu sırasıyla N1303K, G542X, 1677delTA, G85E, 2183AA>G ve 2789+5G>A mutasyonları izlemektedir (Dogru ve ark. 2020). Ayrıca ulusal KF kayıt sisteminde ülkemizde KF hastalarının kayıt verileri incelendiğinde %22,8 en sık F508del mutasyonu olup bunu %4,29 ile N1303K izlemiştir (Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi 2023b). Kliniğimizde 2014 yılında KF hastaları ile ilgili yapılan tez çalışmasında en sık görülen mutasyonlar %33,9 ile en sık görülen mutasyon F508del olup bunu sırasıyla %8,9 ile G85E ve %7,1 ile N1303K takip etmiştir (Adabalı 2014b). F508del mutasyonu, çalışmamızda olduğu gibi önceki bölüm tezimiz ile ulusal ve bölgesel düzeyde yapılmış araştırmalarda da açık ara en sık rastlanan KFTR varyantı olarak öne çıkmaktadır. G85E

ve N1303K gibi mutasyonlar ise özellikle bölgesel çalışmalarda anlamlı oranlarda izlenmekte ve ülkemizde sık görülen diğer patojenik varyantlar arasında yer almaktadır. Bu mutasyonların belirlenmesi, hastaların genetik açıdan modülatör tedavilere uygunluğunun değerlendirilmesinde kritik rol oynamaktadır. Elde edilen veriler, ülkemizdeki genetik tanı stratejilerinin ve mutasyon tarama panellerinin başta F508del olmak üzere yaygın mutasyonları kapsayacak şekilde yapılandırılmasının gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmamızda hastaların 48'inde (%30,8) Class I, 89'unda (%57,1) Class II, 10 'unda (%6,4) Class III, 42'sinde (%26,9) Class IV, 28'inde (%17,9) Class V, 3'ünde (%1,9) Class VI mutasyon sınıflamasına sahip olup, Class VII mutasyona sahip hastamız yoktu. Avrupa'da 2014 yılında 26685 hasta ile yapılan bir çalışmada mevcut hastaların genetik varyantları incelendiğinde %51,3 ile en sık Class II mutasyonu görülmüştür ve bunu %11,2 ile Class I mutasyon takip etmiştir (De Boeck ve ark. 2014). Bu veriler çalışmamızda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir. Ülkemizde en sık görülen mutasyonlardan olan F508del, G85E ve N1303K mutasyonları Class II sınıfına dahil mutasyonlar olduğundan dolayı genetik mutasyonlar ile KFTR mutasyon sınıflamaları birbirleri ile korelasyon içerisindedir. Bu durum, merkezimizde izlenen hastalarda KFTR proteininin sentezlenemediği ya da sentezlense bile hücre yüzeyine ulaşamadığı, dolayısıyla daha ağır fenotiple seyreden mutasyonların ön planda olduğunu ve klinik tablonun bu nedenle daha ağır olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda pankreatik yetmezlik olan 50 (%37) hastada, pankreatit olan 12 (%35,3) hastada F508del mutasyon vardı. Literatürde, 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada, pankreatit ve pankreatik yetmezliğe sahip olan hastalar arasında en sık görülen genetik varyant F508del olarak sonuçlanmıştır (Ooi ve ark. 2011). Bu veriler çalışmamızda elde edilen sonuçlarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda Hastaların 135'inde (%86,5) pankreatik yetmezlik vardı. Literatürde var olan çalışmalar incelendiğinde, pankreatik yetmezlik özellikle Class I–III mutasyonların baskın olduğu olgularda yaygındır ve literatürde bu oran KF'li hastalarda %85–90 arasında bildirilmiştir (Ooi ve Durie 2016). Pankreatik enzim salgısının bozulması ile birlikte malabsorbsiyon ve kilo alımında güçlük gibi semptomlarla seyreden bu durum, KF'in en sık gastrointestinal komplikasyonlarından biridir ve bizim çalışmamızla literatür uyumludur.

Çalışmamızda pankreatik yetmezlik olan ve olmayan hastalarda Class I, Class II, Class III, Class IV, Class V ve Class VI mutasyon görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ). Literatür verileriyle karşılaştırıldığında, 277 hasta ile yapılan bir çalışmada Class I-II ve III mutasyonları pankreatik yetmezlik hastalarında daha sık gözlenmiştir (Ooi ve ark. 2011). Bu bağlamda literatür çalışmaları çalışmamızı destekler nitelikte değildir. Bu farklılığın, çalışmalarda yer alan hasta sayısına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir. Konuya ilişkin daha geniş örneklemler ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda pankreatit olanlarda Class IV mutasyon görülme oranı pankreatit olmayanlardan anlamlı yüksekti ( $p=0,003$ ). Örneğin, Ooi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada pankreatit gelişen KF hastalarında Class IV ve V mutasyonlarının daha yaygın olduğunu ve bu hastaların pankreatik fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu bildirmiştir (Ooi ve ark. 2011). Phadke ve Sellers tarafından yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde, KFTR mutasyon sınıflarına sahip hastalarda pankreas kanal epitelindeki klorür ve bikarbonat sekresyonunun genellikle bozulduğu; ancak daha hafif sınıftaki mutasyonlarda (Class IV-V) kalan KFTR fonksiyonunun kısmen korunarak pankreatitin patofizyolojisine zemin hazırlayabildiği vurgulanmıştır (Phadke ve Sellers 2022 ). Bu veriler, çalışmamızda elde edilen bulgularla uyumlu olup, özellikle hafif CFTR mutasyonlarının pankreatit gelişimi açısından ayırt edici bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda bronşektazi olan hastaların 23'ünde (%39,7) F508del, 8'inde (%13,8) N1303K mutasyonu vardı. 2013 yılında Sırbistan'da idiyopatik bronşektazisi olan 48 hasta ile yapılan bir çalışmada, F508del varyantı taşıyan KF hastalarında bronşektazi görülme sıklığını diğer varyantlara nisbeten anlamlı ve yüksek bulunmuştur (Milosevic ve ark. 2013). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak F508del varyantı daha sık görülmüştür.

Çalışmamızda Class II mutasyona sahip olan hastaların 27'sinin (%30,3) hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonizasyon geçirdiği, 12'sinin (%13,5) ise son 1 yılda kronik kolonize olduğu saptandı. Literatür incelemelerinde yapılan çalışmalarda, Class II mutasyonları'nın, özellikle en yaygın görülen F508del mutasyonunu da içeren bir grup olduğu ifade edilmiştir. Bu mutasyonlar sonucunda, KFTR proteini yanlış katlanır ve hücre zarına ulaşamaz. Bu yapısal bozukluk, klor iyon taşınımının bozulmasına ve

mukusun koyulaşmasına yol açar. Viskoz ve yapışkan mukus, *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlerin solunum yollarında tutunmasını kolaylaştırır ve kronik enfeksiyonlara zemin hazırlar (Elborn 2016). Ayrıca, bir başka çalışmada Class II mutasyonu olan bireylerde *Pseudomonas aeruginosa*'nın mukoid fenotipe geçişinin daha sık görüldüğünü, bu durumun da enfeksiyonun kalıcılığını artırdığını göstermektedir (Ciofu ve Tolker-Nielsen 2019). Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda Class II mutasyona sahip hastalarda kronik kolonizasyon oranlarının daha yüksek bulunması, bu mutasyonu taşıyan hastaların enfeksiyonlara karşı yatkınlığının yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Class II ile diğer Classlara ait mutasyonu olanların FEV1/FVC, FEV1 hacmi benzerdi ( $p>0,05$ ). FEV1 yüzdesi Class II mutasyonu olanlarda anlamlı düşüktü ( $p=0,014$ ). Literatürde de benzer şekilde, Class II mutasyonlarının FEV1 yüzdesinde düşüşle ilişkilendirildiği, ancak FEV1 hacmi veya FEV1/FVC oranı gibi parametrelerin bu farkı her zaman yansıtmayabileceği belirtilmiştir. Ek olarak, Class II mutasyonlarının özellikle de en sık görülen F508del mutasyonunun KFTR proteininin yanlış katlanması ve endoplazmik retikulumda yıkımı nedeniyle, fonksiyonel proteinin hücre yüzeyine ulaşamamasına neden olduğu belirtilmiştir (Cutting 2015). Bu durum, mukosilyer klirensin bozulmasına ve akciğerlerde kalın, yapışkan mukus birikimine yol açmakta, böylece enfeksiyonlara ve inflamasyona zemin hazırlayarak akciğer fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda 34 (%21,8) hastada APPK vardı. Literatür incelemelerinde, APPK KF ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve KF hastalarının %25'ini etkilediği ortaya koyulmuştur (Smith ve ark. 2024). Bu oran, mevcut literatürle büyük ölçüde uyumlu olup, APPK'nın KF'li bireylerde sık görülen dermatolojik bir bulgu olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda APPK olan 9 (%26,5) hastada, olmayan 42 (%43,8) hastada F508del mutasyonu vardı. APPK olan ve olmayan hastalarda Class I, Class II, Class III, Class IV ve Class V mutasyon görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ). Raynal ve arkadaşları, APPK'nın KFTR gen varyantlarıyla ilişkili olabileceğini belirtmiş, ancak belirli mutasyon sınıflarıyla doğrudan bir bağlantı kurulamamıştır (Raynal ve ark. 2019). Falcão ve arkadaşları, F508del mutasyonuna sahip KF hastalarında APPK gelişme riskinin arttığını bildirmiştir.(Falcão ve ark. 2023). Bu bulgular, CFTR mutasyonlarının özellikle F508del varyantının APPK fenotipi üzerindeki potansiyel etkisini desteklemekte, ancak mutasyon sınıfı düzeyinde bir ayırım yapmanın yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların 58'inde (%37,2) bronşektazi vardı. Bu oran, bazı literatür verileriyle kıyaslandığında daha düşük olarak gözlemlenmiştir. Örneğin, 2020 yılında yayımlanan bir çalışmada, 49 KF hastasının toraks BT bulguları incelenmiş ve hastaların %73,4'ünde bronşektazi tespit edilmiştir. (Sarioğlu ve ark. 2020). Çalışmamızdaki bronşektazi oranının daha düşük bulunması, hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının düşük olması, hastalığın seyri, düzenli takip ve tedaviye uyum gibi faktörlerle açıklanabilir.

Çalışmamızda bronşektazisi olan 25 (%43,1), bronşektazisi olmayan 26 (%26,5) hastanın ise beslenme durumu yetersizdi. Literatürde, 2017 yılında yayımlanan bir çalışmada, 16 yaş ve üzeri 73 KF hastası incelenmiş ve malnütrisyon prevalansı %24,7 olarak bulunmuştur. Malnütrisyonun, yaş, klinik şiddet ve akciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Barni ve ark. 2017). Bir başka çalışmada ise, 61 çocuk KF hastasının tıbbi kayıtları incelenmiş ve malnütrisyonun yüksek oranda %65,5 olduğu saptanmıştır (Dhochak ve ark. 2019). Bronşektazi daha ağır klinik bulgu olması alevlenmelerle seyretmesi, hastaneye yatışların sık olması, balgam üretimi ve bu nedenlerle enerji ve protein ihtiyacının daha fazla olması bu hastaların daha malnutre olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda Class II mutasyona sahip 28 (%31,5), diğer Classlara ait mutasyonu olan 23 (%34,3) hastanın beslenme durumu yetersizdi ( $p>0,05$ ). Literatür incelemelerinde, KF hastalarda Class II KFTR mutasyonlarının, özellikle F508del gibi yaygın mutasyonların, KFTR proteininin yanlış katlanmasına ve endoplazmik retikulumda tutulmasına, protein üretilmemesine neden olduğunu ve bu durumun pankreatik yetmezlik ile malabsorpsiyon riskini artırarak beslenme durumunu olumsuz etkileyebileceğini ifade etmektedir (De Boeck ve ark. 2014; Shteinberg ve ark. 2021). Ancak çalışmamızda, Class II mutasyona sahip hastalarda beslenme yetersizliği oranının diğer mutasyon sınıflarına göre daha düşük bulunması, bu ilişkinin beklenenden daha karmaşık olduğunu ve yalnızca genetik faktörlerle açıklanamayacağını göstermektedir. Bu durum, genel olarak düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz hasta ve aile eğitimi ile gastrostomi açılmasının aileler tarafından zamanında kabul edilmemesi gibi etkenlerle ilişkili olabilir. Nitekim çalışmamızda gastrostomisi olan hasta sayısının sadece 2 olması, bu konuda önemli bir eksiklik bulunduğunu ve beslenme desteğine yönelik yaklaşımların güçlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bronşektazisi olan 16 hastada (%27,6), olmayanlarda ise 5 hastada (%5,1) çomak parmak vardı. Bronşektazisi olanlarda çomak parmak görülme oranı anlamlı ve daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Literatür incelemelerinde yapılan bir çalışmada, 95 çocuk KF hastasının %78'inde çomak parmak, %60'ında ise radyolojik olarak bronşektazi tespit edilmiştir (Kabir ve ark. 2020). Bronşektazisi olan KF hastalarda ve çomak parmak gelişmesi ile ilgili yapılan literatür taramaları ile çalışmamız korelasyon içerisindedir.

Çalışmamızda takipte olanlarda çomak parmak ve hipoalbuminemi görülme oranları ise takipte olmayan hastalardan anlamlı ve daha düşük saptandı (sırasıyla  $p=0,044$ ;  $p=0,019$ ). Çomak parmak, KF'de genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan bir bulgudur ve orta-ağır hastalıkta görülmeye başlar. Bu durum, ilerlemiş akciğer hasarı ve kronik hipoksemi ile ilişkilidir. Düzenli klinik takip, akciğer fonksiyonlarındaki bozulmaları erken tespit etmeye ve uygun müdahalelerle hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya olanak tanır. Bu sayede, çomak parmak gibi geç dönem bulguların gelişme riski azalır (KF Tanı ve Tedavi Rehberi 2024g). Ek olarak, literatürde KF'li bebeklerde hipoalbumineminin en sık karşılaşılan laboratuvar bulgularından biri olduğu bildirilmiştir (Uçar ve ark. 2014). Bu çalışmalar ile uyumlu olarak, bizim bulgularımız da düzenli takipte olan hastalarda beslenme izlemi, destek tedaviler ve erken müdahalelerin etkisiyle çomak parmak sıklığının ve hipoalbumineminin daha az görüldüğünü göstermektedir.

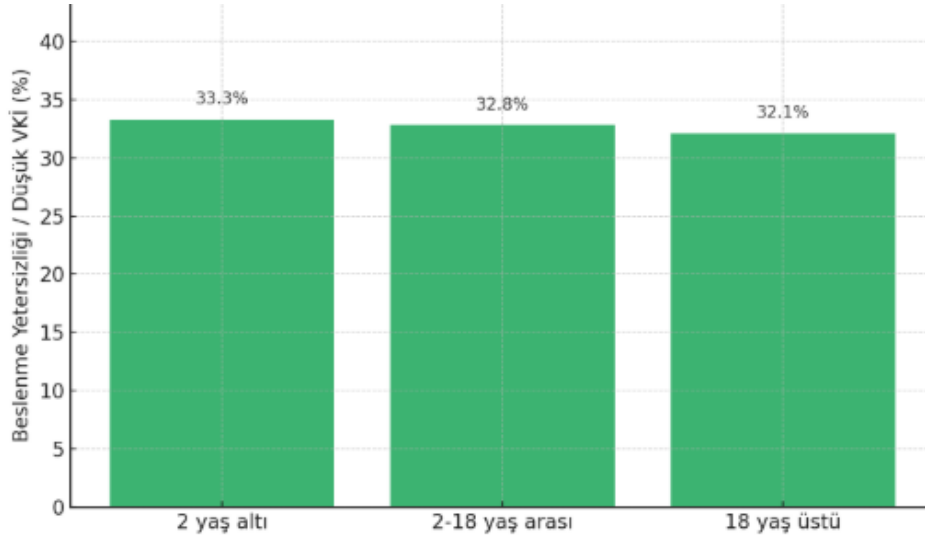
Çalışmamızda bronşektazisi olan 11 (%19,0) hastada LCI 7'den büyük, bronşektazisi olmayan 10 hastada (%10,2) ise LCI 7'den büyüktü ( $p=0,157$ ). Literatür incelemelerinde, KF'li hastalarda bronşektazi ve spirometri üzerine güncel bir çalışma, Bayfield ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yayımlanmıştır. Bu çalışma, okul çağındaki KF'li çocuklarda erken akciğer hastalığının tespitinde kullanılan çeşitli fonksiyonel araçların etkinliğini karşılaştırmıştır. Özellikle LCI'nın erken yapısal akciğer hastalığını tespit etmede daha hassas olduğunu göstermiştir (Bayfield ve ark. 2024). Bu bulgu, LCI'nin hastalığın seyrini izlemek için ve küçük hava yolu hasarını daha erken göstermesi nedeniyle önemli bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, mevcut literatür, LCI ölçümlerinin KF'li hastalarda bronşektazi gibi komplikasyonların erken tespitinde ve hastalığın ilerleyişinin izlenmesinde değerli bir araç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda bronşektazi olanların FEV1/FVC oranı ve FEV1 ve FVC yüzdesi bronşektazi olmayanlardan anlamlı ve daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Bronşektazisi olan

hastaların büyük bölümünde, özellikle ağır olmayan hastalarda obstrüktif bozukluk görülür, FEV1 ve FVC değerleri sıklıkla düşüktür (Korkmaz ve ark. 2018). Bu bulgu, bronşektazinin erken dönemlerinde bile solunum fonksiyonlarını bozabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, KF hastalarında bronşektazi gelişiminin yakından izlenmesi ve solunum fonksiyon testleriyle düzenli takibin yapılması, ilerleyici akciğer hasarının erken tanınması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda takipte olan ve olmayan hastalarda bronşektazi görülme oranları benzerdi ( $p>0,05$ ). Bronşektazinin gelişiminde esas belirleyici faktörler; kalın ve yapışkan mukus birikimi, yetersiz mukosilyer temizlenme, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik inflamasyondur. Bu faktörler, özellikle KFTR gen mutasyonu taşıyan bireylerde doğuştan itibaren aktif hale gelir ve zamanla bronş duvarlarında geri dönüşümsüz genişlemelere neden olur (Ratjen ve ark. 2015). Özellikle geç tanı alan veya genetik mutasyon tipi nedeniyle daha ağır seyreden olgularda, bronşektazinin gelişmesi kaçınılmaz olabilmektedir. Takibe gelen hastalarda dahi, bronşektazi sıklığının takibe gelmeyenlerle benzer düzeyde olması, bu komplikasyonun çoğunlukla erken dönemde başladığını ve düzenli takiplerin oluşumdan çok ilerlemeyi sınırlamada etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu da bizim bulgumuzu desteklemektedir.

Çalışmamızda MI olan hastaların 5'inde (%38,5), olmayanların ise 53'ünde (%37,1) bronşektazi vardı. Her iki grupta bronşektazi görülme oranı benzerdi ( $p=0,570$ ). Literatürde 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada, MI ile doğan KF'li çocukların, diğer KF'li çocuklara kıyasla daha kötü akciğer fonksiyonlarına ve göğüs radyografi skorlarına sahip olduğunu belirtmektedir. Bu durum, MI'nın akciğer komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Sanders ve ark. 2018). KF'li hastalarda MI ve bronşektazi birlikteliğini spesifik olarak inceleyen güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, mevcut araştırmalar MI'nın KF'li hastalarında bronşektazi gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.



**Şekil 8:** Yaş gruplarına göre beslenme yetersizliği ve 18 yaş üstü hastalarda düşük VKİ oranı

Çalışmaya dahil edilen 3 hasta (%1,9) 2 yaş altında, 125 hasta (%80,1) 2-18 yaş arası ve 28 hasta (%17,9) ise 18 yaş üstünde idi. 2 yaş altı hastaların 1'inde (%33,3), 2-18 yaş arası hastaların 41'inde (%32,8) beslenme yetersizliği vardı. 18 yaş üstü hastaların 9'unun (%32,1) ise VKİ değerinin  $18,5 \text{ kg/m}^2$  'nin altında olduğu saptandı. Tüm hastaların 51'inin (%32,7) beslenme durumu yetersiz, 11'inin (%7,1) beslenme durumu riskli, 76'sının (%48,7) ise normal idi. Hastalarımızın 5'i (%3,2) şişman, 13'ü (%8,3) ise obezdi. Literatür incelemelerinde, KF çocuklarda malnütrisyon hâlâ önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Fransa'da yapılan ve 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada, hastaneye yatırılan KF'li çocukların yaklaşık %46'sında yetersiz beslenme tespit etmiştir. Ayrıca, KF'li çocukların %81'i yaş ve cinsiyetlerine göre belirlenen beslenme hedeflerinin altında kalmıştır (Bouvard ve ark. 2023). ESPGHAN'nın KF'li hastalar için beslenme ve bakım kavuzunda zayıflığı tanımlayan standart eşik değerlerinin kullanılması gerektiği ifade edilmiş olup, 18 yaşından büyük hastalar için VKİ değerinin  $18,5 \text{ kg/m}^2$  'nin altında olması tıbbi olarak zayıflık ve riskli vücut ağırlığı olarak ifade edilmiştir (Wilschanski ve ark. 2024). Bu durum, KF'li çocukların beslenme durumlarının düzenli olarak izlenmesi ve uygun beslenme müdahalelerinin yapılmasının önemini vurgulamaktadır. Elde edilen bulgularla literatür çalışmaları birbirleri ile paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda modülatör tedavi almayan hastaların 36'sında (%29,3), tedavi alanların 15'inde (%45,5) beslenme durumu yetersizdi. Literatürde, KFTR modülatör tedavilerinin KF'li bireylerin beslenme durumu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir

çalışmada, tedavinin uygulanmasıyla birlikte, kilo artışı ve malnütrisyonun azalması gibi olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir. Ancak, artan VKİ ile birlikte, fazla kilo ve obeziteye bağlı komorbiditelerin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, beslenme yönetiminin bireyselleştirilmesi ve optimal VKİ hedeflerinin yeniden tanımlanması gerektiği vurgulanmaktadır (Bass ve Alvarez 2024). Elde ettiğimiz veriler literatürdeki çalışmalarla tam olarak örtüşmemektedir. KFTR modülatör tedavilerin beslenme durumu üzerindeki olumlu etkilerinin ortaya çıkmasının zaman alabileceği göz önüne alındığında, bu durum çalışmamızda saptanan yüksek malnütrisyon oranlarını açıklayabilir. Ayrıca, modülatör tedavilere erişimde yaşanan güçlükler, tedavi süresinin görece kısa olması ve düzenli kullanımın çeşitli nedenlerle sürdürülememesi de bu bulgulara etki etmiş olabilir.

Çalışmamızda APPK olan hastalardan 12'sinin (%35,3) beslenme durumu yetersiz, 19'unun ise (%55,9) normaldi. 3 (%8,8) hasta obezdi. APPK olmayan hastaların 30'unun (%31,3) beslenme durumu yetersiz, 10'unun (%10,4) beslenme durumu riskli idi ve bu hastalardan 5'i (%5,2) şişman, 9'u (%9,4) ise obezdi. Literatürde, KF hastalarında beslenme durumu ile cilt bulguları arasında dolaylı ilişkiler bildirilmektedir. Özellikle yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) eksiklikleri, büyüme gelişmeyi, cilt bütünlüğünü hem de keratinizasyon süreçlerini etkileyebileceği ifade edilmiştir (Smith ve ark. 2024). Bu bağlamda, APPK görülme sıklığının daha çok beslenme durumu normal veya yetersiz olan bireylerde saptanması, beslenme durumunun bu cilt bulguları üzerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hastalarda en sık kronik kolonizasyona neden olan etken *Pseudomonas aeruginosa* olup, hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonizasyon gelişen 20 hastanın (%41,7) beslenme durumu yetersizken, hiç kronik kolonizasyon öyküsü olmayan 31 hastada (%28,7) beslenme durumu yetersizdi. Son bir yıl içinde kronik kolonizasyonu bulunan 9 hastanın (%36) beslenme durumu yetersizken, son bir yılda kronik kolonizasyon saptanmayan 42 hastada (%32) beslenme durumu yetersizdi. Literatür incelemelerinde, kronik *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu olan bir KF hastasında beslenme durumu ve metabolik komplikasyonlar detaylı bir şekilde incelenmiştir. Hastanın tekrarlayan balgam kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* üremesi nedeniyle kronik kolonizasyon tanısı aldığı ve bu durumun beslenme durumu üzerinde olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir (Akbiyık ve ark. 2017). Çalışmamızda elde edilen bulgular, kronik kolonizasyonun yalnızca solunum fonksiyonlarını değil, aynı

zamanda hastanın genel beslenme durumunu da etkileyebileceğine dair literatür ile uyumlu veriler sunmaktadır.

Çalışmamızda hastaların 70'inde (%44,9) hayatının bir döneminde en az 1 defa *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olmuş olup ilk üreme yaşı ortalama 48 aydı. Kliniğimizde 2014 yapılan tez çalışmasında hastalarda en az 1 defa *Pseudomonas aeruginosa* üreme oranı %41,3 olup üreme yaşı ortancası 5 yaş 4 ay olarak bulunmuştur (Adabalı 2014c). Ek olarak literatürde, yayımlanan bir çalışmada KF'li hastaların ortalama %50' sinde en az 1 defa *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olduğu ve ilk üreme'nin ortalama 5,1 yaşında ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Mésinèle ve ark. 2022). Çalışmamızda saptanan %44,9 oran ve 48 aylık (4 yaş) ilk üreme yaşı ile literatürde bildirilen oran ve yaş arasında benzerlik olduğu görülmektedir. Bu durum, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunun KF'li bireylerde genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıktığını ve izlem sürecinde dikkatle takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Erken dönemde tanı konulması ve uygun eradikasyon tedavisinin başlanması, kronik enfeksiyon gelişiminin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda anemisi olan 35 (%33,3) hastanın, anemisi olmayan 16 (%31,4) hastanın beslenme durumu yetersizdi. Örneğin 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, malnütrisyon saptanan KF hastalarının hemoglobin düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu ve VKİ ile hemoglobin arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (Yürük 2024). Literatür çalışmamızı destekler niteliktedir. Her ne kadar bu fark istatistiksel anlamlılık taşıyor olsa da, KF'de yetersiz beslenme, anemi gelişimiyle ilişkili olabileceğine dair klinik bir eğilim göstermektedir.

Çalışmamızda, hastaların en son başvurusundaki biyokimyasal parametrelerden elde edilen verilerle, hipoalbüminemisi olan hastalardan 27'sinin (%48,2), beslenme durumu yetersiz, 3'ünün (%5,4) riskli, 21'inin (%37,5) normal idi. Hastalardan 2'si (%3,6) şişman, 3'ü (%5,4) ise obez sınıftaydı. Hipoalbüminemisi olmayan hastalardan 24'ünün (%24) beslenme durumu yetersiz, 8'inin (%8) beslenme durumu riskli, 55'inin (%55) normal idi. Hastalardan 3'ü (%3) şişman, 10'u (%10) ise obezdi. KF'de hipoalbüminemi gelişiminin temel nedenlerinden biri, pankreatik yetmezlik sonucu yağ ve protein emilimindeki bozulmadır. Bu durum, özellikle büyüme dönemindeki çocuklarda protein-enerji yetersizliğine ve buna bağlı olarak serum albümin düzeylerinde düşüşe neden olur (Durmaz ve Yabancı 2021). Çalışmamızda elde edilen bulgular güncel

literatürle paralellik göstermekte olup, hipoalbümineminin malnütrisyonun hem sonucu hem göstergesi olabileceği ve beslenme yönetiminin bireyselleştirilmiş, çok boyutlu yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda takipte olan hastaların 41'inde (%31,8) beslenme durumu yetersiz, 10'unda (%7,8) ise riskli olarak değerlendirilmiştir. Takipte olmayan hastaların son kontrollerinde ise 10'unda (%37) yetersiz, 1'inde (%3,7) riskli beslenme durumu saptanmıştır. Literatürde, düzenli klinik takiplerin KF hastalarında beslenme durumunun değerlendirilmesi ve yönetilmesinde kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Özellikle büyüme ve gelişme parametrelerinin izlenmesi, beslenme yetersizliğinin erken tesbiti ve müdahalesi açısından önemlidir. Düzenli takipler sayesinde, hastaların beslenme durumları daha yakından izlenebilir ve gerekli tıbbi beslenme tedavileri zamanında uygulanabilir (Yürük 2024). Bu bulgular, düzenli klinik izlemin KF hastalarında beslenme durumunun korunmasına katkı sağladığını göstermektedir.

Çalışmamızda Multivitamin alan hastalardan 44'ünün (%33,6), almayan 7'sinin (%28) beslenme durumu yetersizdi. KF'li hastalarda, özellikle pankreatik yetmezlik nedeniyle yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E ve K) emiliminde bozulma sık görülmektedir. Bu nedenle, bu hastalara rutin olarak multivitamin desteği önerilmektedir. Ancak, vitamin takviyelerinin etkinliği, hastanın genel beslenme durumu, enzim tedavisine uyumu ve diğer bireysel faktörlere bağlıdır (Ede ve Köseoğlu 2020). Ancak bu durumun, multivitamin desteğinin etkisizliğinden ziyade, hastaların daha ciddi beslenme sorunları nedeniyle bu desteği alıyor olmalarından ve bir kısmının tedaviye uyumsuzluk göstererek ilaçları kendi isteğiyle kullanmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu bulgular, söz konusu hasta grubunda A, D, E ve K vitamin düzeylerinin daha yakından izlenmesi ve eksikliği saptanan vitaminlerin ilave olarak bireysel gereksinimlere göre desteklenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastaların beslenme durumu ile FEV1/FVC oranı arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,020$ ). Fark beslenme durumu yetersiz olanların FEV1/FVC oranının beslenme durumu normal olanlardan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Hastaların beslenme durumu ile FEF 25-75 değeri arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). Fark beslenme durumu yetersiz olanların FEF 25-75 değerinin beslenme durumu obez ve şişman olanlardan daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi. Literatürde Karhan ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımladığı bir çalışmada, KF'li hastalarda malnütrisyonun

sıklığı ve bunun solunum fonksiyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Malnütrisyonu olan hastaların FEV1 ve FVC değerleri, beslenme durumu normal olan hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (Karhan 2019). Bir başka çalışmada, düşük vücut ağırlığına sahip KF'li çocukların FEV1, FVC ve FEF 25–75 değerlerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Kazmierska ve ark. 2020). Bu da beslenme durumunun akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisini desteklemektedir. Bu bulgular, çalışmamızda elde ettiğiniz sonuçlarla uyumludur ve beslenme yetersizliğinin, KF hastalarında solunum fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda MI olan 10 (%76,9) hastanın, MI olmayan 41 (%28,7) hastanın beslenme durumu yetersizdi. Literatür incelemelerinde, 2010 yılında 22 hasta ile yapılan bir çalışmada MI ile doğan KF' li hastalar incelenmiştir. Hastaların son VKİ değerleri vücut ağırlığı ve boy persantilleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Pekcan ve ark. 2010). Ek olarak 2019 yılında yayımlanan bir makalede MI hastalarının zamanla önemli ölçüde daha düşük VKİ değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (Tan ve ark. 2019). Çalışmamızın sonuçları, bu literatür bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, MI'ın KF'li hastalarda beslenme durumu üzerinde anlamlı bir risk faktörü oluşturabileceğini göstermektedir. Özellikle yaşamın erken dönemlerinde karşılaşılan intestinal komplikasyonlar, yeterli kalori alımı ve büyüme potansiyelini sınırlayabilmekte; bu durum da multidisipliner izlem ve bireyselleştirilmiş beslenme desteğinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda hastaların başvuru şikayetlerinde 11'inin (%7,1) MI olduğu saptandı. Literatürde ülkemizde yayımlanan bir çalışmada KF' li hastalarda başvuru şikayetlerinde MI prevalansı %5,5 olarak saptanmıştır (Dogru ve ark. 2020). MI'nin KF tanısında erken dönemde ortaya çıkan önemli bir klinik belirti olması nedeniyle, bu bulgunun saptanması hastalığın tanı sürecini kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda gözlenen MI prevalansının daha yüksek olmasının, başvuru yaşındaki farklılıklar, bölgesel ve çevresel etmenler gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda MI görülen ve görülmeyen hastaların ter testi ve fekal elastaz sonucu benzerdi (sırasıyla  $p=0,363$ ;  $p=0,131$ ). Literatür incelemelerinde, MI'lı hastalarda ter testi ve fekal elastaz değerlerinin değişkenlik gösterebileceğini ve bu biyobelirteçlerin MI varlığına göre tutarlı bir şekilde farklılaşmayabileceğini rapor edilmiştir (Sathe ve

Houwen 2017). Bu nedenle, MI'nın varlığı ile biyobelirteç seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren ileriye dönük, çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda MI olanlarda, olmayanlara göre FEV1/FVC oranı ve FEV1 yüzdesi olmayanlardan anlamlı ve daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,005$ ;  $p=0,020$ ). MI olan ve olmayan hastaların FVC hacmi benzerdi ( $p=0,075$ ). Literatürde elde ettiğimiz verilere benzer şekilde, 2024 yılında yayımlanan bir çalışmada, MI öyküsünün KF hastalarında daha düşük akciğer fonksiyonları ve artmış obstrüktif akciğer hastalığı riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Da Silva-Filho ve ark. 2024). Bu durum, MI'nin KF'nin daha ağır solunumsal fenotiplerinden biriyle ilişkili olabileceğini ve bu hasta grubunun uzun dönem izleminde daha dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 32 (%20,5) hastanın karaciğer enzimleri yüksekti, 31 (%19,9) hastada ise abdominal ultrasonoğrafide karaciğer yağlanması vardı. Woodruff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 21 yaşına kadar olan KF hastalarının %93'ünde en az bir kez ALT (Alanin amino transferaz) yüksekliği, %63'ünde AST (Aspartat amino transferaz) ve %39'unda GGT (Gama-glutamil transferaz) yüksekliği bildirilmiştir (Woodruff ve ark. 2017). Ek olarak bir başka çalışmada hastaların %14,9 'unda karaciğer yağlanması saptanmıştır. KF'de steatoz prevalansı çalışmalara göre %20–60 arasında değişmektedir (Ayoub ve ark. 2018). Çalışmamız bu bulgularla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların 48'inde (%30,8) hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonizasyon vardı ve kronik kolonizasyon yaşı ortancası 116 aydı. Hastaların 25'inde (%16) son 1 yılda kronik kolonizasyon gelişmişti. Kliniğimizde 2014 yılında yapılan tez çalışmasında hastalardan son 6 ay içinde alınan kültürlerinde kronik kolonizasyon oranı %22,3 olarak saptanmıştır (Adabalı 2014). Literatürde, Beck ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yayımlanan bir çalışmada, *Pseudomonas aeruginosa* ile kronik kolonizasyon oranı %54 olarak bildirilmiştir (Beck ve ark. 2023). Bir başka çalışmada ise kronik kolonizasyonların genellikle 3-5 yaş arasında başladığı ve bu sürecin bireyin genetik mutasyon tipi, çevresel maruziyetler ve sağlık hizmetlerine erişimle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Terlizzi ve ark. 2023). Çalışmamızda saptanan kronik kolonizasyon oranı, Beck ve arkadaşlarının bildirdiği %54'lük orandan daha düşük, gelişim yaşı ise Terlizzi ve arkadaşlarının belirttiği 3–5 yaş aralığına kıyasla daha geçtir. Bu farklılık, eradikasyon stratejileri, genetik varyasyonlar, izlem süresi ve bölgesel sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli faktörlerle açıklanabilir.

Hastaların yaşı ile, *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı arasında anlamlı yüksek düzeyde korelasyon vardı ( $r=0,748$ ;  $p<0,001$ ). Hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan hastaların, kronik kolonize olma yaşı ile *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı arasında anlamlı yüksek düzeyde ilişki vardı ( $r=0,942$ ;  $p<0,001$ ) Literatürdeki bir çalışmada 13 yaş ve üzeri KF hastalarında yeni kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu gelişme oranlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Crull ve ark. 2018). Bu azalma, erken tanı, enfeksiyon kontrol stratejilerindeki gelişmeler ve eradikasyon tedavilerinin etkinliği sayesinde enfeksiyon gelişiminin önlenmesinde sağlanan ilerlemeleri yansıtmaktadır.

Çalışmamızda hayatının herhangi bir döneminde kronik kolonize olan bireylerde FEV1 (%), FVC (%), FEV1/FVC oranı ve FEF 25-75 hacmi anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Son 1 yıldaki kolonizasyon varlığı açısından değerlendirildiğinde ise sadece FEV1/FVC oranı anlamlı fark göstermektedir ( $p=0,026$ ). Ülkemizin KF kayıt sistemi verilerine dayanan 2024 tarihli bir çalışmada, kronik *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonunun FEV1 düşüşü ile ilişkili olduğu, ancak bu etkinin hastaların başlangıçtaki FEV1 değerleri, beslenme durumu ve diğer klinik faktörlere bağlı olarak değişebileceği vurgulanmıştır (Emiralioglu ve ark. 2024).Yayımlanan güncel bir başka çalışmada, *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonunun, özellikle FVC ve FEF 25-75 değerlerinde belirgin azalma ile ilişkili olduğu, bunun da enfeksiyonun hava yolu duvarında kronik inflamasyon ve yapısal hasara yol açmasından kaynaklandığı ifade edilmiştir (Garcia-Clemente ve ark. 2020). Bu doğrultuda, çalışmamızda elde edilen veriler, kronik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunun hem büyük hem küçük havayollarında anlamlı fonksiyon kayıplarına yol açtığını ve bu etkinin zaman içinde birikerek solunum kapasitesinde kalıcı hasar oluşturabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda SFT sonuçlarına göre, hastaların 38'inde (%28,8) restriktif, 4'ünde (%3) obstruktif, 7'sinde (%5,3) ise miks tipte solunum yetmezliği vardı. Literatürde, yayımlanan bir çalışmada, erişkin KF hastalarının büyük çoğunluğunda obstruktif patern görülmüş, restriktif patern ise daha az sıklıkla rapor edilmiştir (Ribeiro Moço ve ark. 2015). Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında bu farkların nedenlerini daha iyi anlamak için hasta popülasyonunun demografik özellikleri, hastalık evresi ve kullanılan tanı kriterleri gibi faktörlerin detaylı analizinin yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 15'inde (%9,6) osteoporoz, 32'sinde (%20,5) osteopeni, 7'sinde (%5,4) ise diyabetes mellitus vardı. Literatürde, Johns Hopkins KF Merkezi'nde yapılan bir çalışmada, yetişkin KF hastalarının %52,6'sında düşük kemik mineral yoğunluğu tespit edilmiştir (Boyle ve ark. 2022). ECFS'nin 2023 yılı verilerine göre, KF'li hastalarda diyabet prevalansı 10–19 yaş grubunda %9,7, 20–29 yaş grubunda %24,1 ve 30 yaş ve üzeri bireylerde %32,7 olarak bildirilmiştir (Anton-Păduraru ve ark. 2023). Çalışmamızda elde edilen osteoporoz, osteopeni ve kistik fibrozis ilişkili diyabet prevalansları, literatürde bildirilen oranlara kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu durumun, kliniğimizde takip edilen hastaların yaş ortalamasının diğer çalışmalara dahil edilen hasta gruplarına göre daha küçük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim çalışmamıza dahil edilen hastaların %57,6'sı 10 yaşın altında olup, bu hastalara henüz OGTT uygulanmamıştır. OGTT yapılmamış hasta sayısının fazla olması da kliniğimizde diyabet prevalansının az olmasını etkilemektedir.

Çalışmamızda 33 (%21,2) hastaya modülatör tedavi başlandığı belirlendi. Ek olarak 27 (%17,9) hastanın ise modülatör tedavi uyumu bulunup ilaç erişimi ve diğer sebeplerden dolayı modülatör tedavi almadığı belirlendi. En sık başlanan modülatör tedavi türü 25 (%75,7) hasta ile elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor idi. Modülatör tedavi başlama yaşı ortancası 108 aydı. Literatürde, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor + ivacaftor kombinasyonu, özellikle en az bir F508del mutasyonu taşıyan bireylerde solunum fonksiyonlarını iyileştirme, ekzokrin pankreas yetmezliği şiddetini azaltma, yaşam kalitesini yükseltme ve inflamasyonu baskılama gibi birçok olumlu klinik etkiye sahip olduğu gösterilen en etkin KFTR modülatör tedavi biçimi olduğu ifade edilmiştir (Daccò ve ark. 2024). Çalışmamızın bulguları, bu kombinasyonun günümüzde en sık tercih edilen KFTR modülatör tedavisi olduğunu ve tedaviye genellikle çocukluk çağında başladığını ortaya koymaktadır. Öte yandan, modülatör tedaviye uygunluk gösteren hastaların önemli bir kısmının ilaca erişememesi, tedavi olanaklarının yalnızca biyolojik uygunlukla değil, aynı zamanda sosyoekonomik ve lojistik etkenlerle de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum, modülatör tedavilerin etkinliğinin toplum genelinde yaygınlaştırılabilmesi için erişilebilirlik açısından iyileştirmelere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Modülatör tedavi almayan hastaların 36'sının (%29,3) hayatında bir kere kronik kolonize, 18'inin (%14,6) ise son 1 yılda kronik kolonize olduğu belirlendi. Tedavi alanların 12'sinin (%36,4) hayatının herhangi bir döneminde, 7' sinin (%21,2) ise son 1

yılda kronik kolonize olduğu saptandı (sırasıyla  $p=0,433$ ;  $p=0,360$ ). Literatürde, modülatör tedavilerin *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu üzerindeki etkileri konusunda çeşitli bulgular mevcuttur. Örneğin, Ledger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor tedavisi sonrası *Pseudomonas aeruginosa* yükünde azalma gözlemlenmiş, ancak kronik enfeksiyonun tamamen eradike edilemediği belirtilmiştir (Ledger ve ark. 2024). Bu durum, modülatör tedavilerin bakteriyel yükü azaltmasına rağmen mevcut kronik enfeksiyonları tamamen ortadan kaldıramayabileceğini göstermektedir. Ancak, hastaların modülatör tedaviye başlama sürelerinin farklılık göstermesi, kullanım sürelerinin kısa olması ve ülkemizde bu tedavilere doğrudan erişimin sınırlı olması nedeniyle kullanımda zaman zaman kesintiler yaşanması, bu değerlendirmenin doğruluğunu kısıtlayabilir.

Çalışmamızda modülatör tedavi alan hastalardan, tedavi başlanmadan önceki 16 (%48,5) hastanın , sonrasında ise 15 (%45,5) hastanın beslenme durumu yetersizdi. Modülatör tedavi öncesi hastaların 12'sinde (%36,4), sonrasında ise 7'sinde (%21,6) kronik kolonizasyon vardı ( $p=0,063$ ). Kısa süreli kullanıma rağmen modülatör tedavi sonrası FEV1, FVC, FEF 25-75 sonuçları modülatör tedavi öncesinden anlamlı yüksekti ve modülatör ilaç kullanımı sonrası ter testi sonuçlarında anlamlı düşüş vardı (sırasıyla  $p<0,05$ ;  $<0,001$ ). Örneğin, Lumacaftor/Ivacaftor tedavisi alan çocuklarda yapılan bir çalışmada, beslenme durumunda belirgin iyileşmeler rapor edilmiştir (Gaschignard ve ark. 2023). Ayrıca, modülatör tedavilerin kronik kolonizasyon oranlarını azaltabileceği, bu durumun da akciğer fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmektedir (Nichols ve ark. 2023). Ek olarak literatürde yayımlanan bir çalışmada modülatör tedavi kullanan hastaların akciğer fonksiyon testlerinde tedavi sonrası anlamlı iyileşmeler gözlemlendiği ifade edilmiştir (Davies ve ark. 2020). Bir başka çalışmada ise modülatör tedavi sonrası ter testi sonuçlarında sayısal anlamda düşmeler olduğu KFTR fonksiyonunun iyileştiğini ve tedavinin etkinliği hakkında bilgi verilmektedir (Graeber ve ark. 2021). Çalışmamızda modülatör tedavi sonrası elde edilen klinik ve biyokimyasal iyileşmeler, literatürde bildirilen verilerle paralellik göstermektedir. Bu durum, modülatör tedavilerin yalnızca semptomatik iyileşme değil, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojik süreçleri hedef alarak anlamlı klinik fayda sağladığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda tüberkülin deri testi uygulanan hastaların 76'sında (%48,7) 0–5 mm, 11'inde (%7,1) 5–9 mm ve 5'inde (%5,1) 10-14 mm, 3'ünde ise >15 mm indürasyon ölçülmüştür ve hastalarımızda herhangi bir kültürde NTM üremesi olmamıştır. Literatürde

bulunan bir çalışmada, KFTR taşıyıcılığı oranı ile tüberkuloz insidansı arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur (Bosch ve ark. 2017). Tüberkulin deri testinin özgülüğü ve duyarlılığı, BCG aşılaması ve NTM maruziyeti gibi faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle, KF hastalarında test sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olunmalı ve gerekirse interferon-gamma salınım testleri gibi daha spesifik testler kullanılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda vakaların tanı yaşı ortancası, yenidoğan taraması olmayan olgular da dâhil edilerek 3 ay olarak bulunmuştur; bu bulgu, ECFS verileriyle uyumlu şekilde erken tanının yaygınlaştığını göstermektedir. Elde edilen sonuçlar, tanı süreçlerindeki küresel iyileşmenin yanı sıra, bölgemizde kistik fibrozis konusunda farkındalığın yüksek olduğunu da ortaya koymaktadır.
- 2) Çalışmamızda akraba evliliği oranı %57,1 olarak saptanmış olup, bu bulgu akraba evliliğinin kistik fibrozisin genetik geçişinde halen önemli bir risk faktörü olduğunu ve ülkeler arasındaki sosyokültürel farklılıkların bu oranlar üzerinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir.
- 3) Çalışmamızda klor bazlı yöntemin, kondüktivite yöntemine kıyasla daha yüksek tanısal duyarlılık ve özgüllük sunduğu görülmüş olup, bu bulgu literatürdeki tanı kılavuzlarıyla uyumludur. Bu nedenle, KF tanısında klor bazlı ölçümün tercih edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
- 4) Çalışmamızda en sık başvuru nedeni IRT yüksekliği olup, bu durum yenidoğan tarama programının etkin bir şekilde uygulandığını göstermektedir. Yenidoğan tarama programı yapılmayan 2015 öncesi dönemde ise en sık başvuru nedeni PBS idi.
- 5) Çalışmamızda PBS oranı ulusal verilerden daha yüksek saptanmış olup, bu durum hem tanı hem de takip sürecindeki değerlendirmelere dayanıyor olmasıyla açıklanabilir. Bulgularımız, bölgesel ve metodolojik farklılıkların PBS sıklığı üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir.
- 6) Çalışmamızda PBS olan hastalarda elektrolit düzeltilmesi sonrası ter testi değerleri anlamlı şekilde yüksek saptanmış olup, bu durum KF'deki primer elektrolit kaybının ter yoluyla gerçekleştiğini ve ter klor düzeylerinin PBS varlığında da tanısal değer taşıdığını göstermektedir.
- 7) Çalışmamızda PBS olan hastaların tanı yaşı anlamlı şekilde daha düşük saptanmış olup, bu bulgu literatürdeki verilerle uyumludur. PBS, KF tanısını klinik olarak hızlandıran bir tablo olabilir.

- 8) Çalışmamızda en sık rastlanan varyantlar %37,8 ile F508del ve %11,5 ile N1303K mutasyonları olup, bu oranların literatür ve ulusal verilere kıyasla biraz daha yüksek olması bölgesel genetik farklılıklardan kaynaklanabilir. Genel mutasyon dağılımımız ise ülke verileriyle uyumludur.
- 9) Çalışmamızda en sık görülen mutasyon sınıfı Class II olup, bu bulgu Avrupa verileriyle uyumludur. Bu sınıfa ait mutasyonların ağır fenotiple ilişkili olması, takip ettiğimiz hasta grubunda daha ciddi klinik tabloya yol açabileceğini düşündürmektedir.
- 10) Çalışmamızda pankreatik yetmezlik ve pankreatit görülen hastalarda en sık F508del mutasyonu saptanmış olup, bu bulgu literatürde bildirilen verilerle paralellik göstermektedir. F508del mutasyonu, pankreas tutulumu açısından önemli bir genetik belirteç olabilir.
- 11) Çalışmamızda pankreatik yetmezlik oranı %86,5 olup, bu bulgu literatürde bildirilen %85–90 aralığıyla uyumludur. Bu durum, KF'in en sık görülen GİS komplikasyonlarından biri olarak öne çıkmaktadır.
- 12) Çalışmamızda pankreatit olan hastalarda Class IV mutasyon oranı anlamlı şekilde yüksek saptanmış olup, bu bulgu literatürde bildirilen hafif mutasyonların pankreatit riskini artırabileceğine dair verilerle uyumludur. Class IV mutasyonlar, kalan CFTR fonksiyonuyla pankreatit gelişimine zemin hazırlayabilir.
- 13) Çalışmamızda bronşektazi görülen hastalarda en sık F508del mutasyonu saptanmış olup, bu bulgu literatürde F508del ile bronşektazi ilişkisini gösteren verilerle uyumludur.
- 14) Çalışmamızda Class II mutasyon taşıyan hastalarda kronik kolonizasyon oranı yüksek bulunmuş olup, bu bulgu literatürde bu mutasyon grubunun enfeksiyonlara yatkınlığıyla ilgili verilerle uyumludur. Class II mutasyonlar, mukus yapısını bozarak kronik enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir.
- 15) Çalışmamızda Class II mutasyonu olan hastalarda FEV1 yüzdesi anlamlı düşük bulunmuş olup, bu bulgu literatürdeki verilerle uyumludur. Bu mutasyon grubunda fonksiyonel CFTR proteininin eksikliği, akciğer fonksiyonlarının daha hızlı bozulmasına neden olabilir.

- 16) Çalışmamızda APPK oranı %21,8 olarak bulunmuş olup, bu sonuç literatürde bildirilen oranlarla büyük ölçüde uyumludur. Bulgularımız, APPK'nın KF'li hastalarda sık görülen bir dermatolojik bulgu olduğunu desteklemektedir.
- 17) Çalışmamızda APPK varlığı ile CFTR mutasyon sınıfları arasında anlamlı fark saptanmazken, F508del mutasyonu APPK olmayanlarda daha sık görülmüştür. Bu bulgu, APPK'nın belirli mutasyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürse de, mutasyon sınıfı düzeyinde belirleyici bir etki göstermemektedir.
- 18) Çalışmamızda bronşektazi oranı %37,2 olup, literatürde bildirilen oranlardan daha düşük saptanmıştır. Bu fark, hastalarımızın daha genç yaş grubu ve düzenli takip-tedaviye uyumlarıyla ilişkili olabilir.
- 19) Çalışmamızda bronşektazisi olan hastalarda yetersiz beslenme oranı daha yüksek saptanmış olup, bu durum malnütrisyondun klinik şiddetle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bronşektazi ile malnütrisyon arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışmalar sınırlıdır.
- 20) Çalışmamızda Class II mutasyona sahip hastalarda beslenme durumu yetersizliği oranı diğer mutasyon gruplarına göre daha düşük saptanmış olup, bu durum beslenme durumunu etkileyen faktörlerin yalnızca genetikle sınırlı olmadığını göstermektedir. Bulgularımız, bu ilişkinin çok faktörlü olduğunu düşündürmektedir.
- 21) Çalışmamızda bronşektazisi olan hastalarda çomak parmak görülme oranı anlamlı şekilde daha yüksek saptanmış olup, bu bulgu literatürde bronşektazi ile çomak parmak ilişkisini gösteren verilerle uyumludur. Bulgular, çomak parmağın bronşektazinin klinik bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir.
- 22) Çalışmamızda düzenli takipte olan hastalarda çomak parmak ve hipoalbuminemi oranları anlamlı şekilde daha düşük saptanmış olup, bu bulgu erken müdahale ve beslenme izleminin hastalık seyrine olumlu etkisini göstermektedir. Bulgularımız, düzenli takibin komplikasyon riskini azaltmada önemli olduğunu desteklemektedir.
- 23) Çalışmamızda bronşektazisi olan hastalarda LCI yüksekliği daha sık görülmekle birlikte fark anlamlı değildi; bu bulgu LCI'nin bronşektaziyle ilişkisini destekler nitelikte olsa da sınırlı örneklem nedeniyle belirginlik göstermemiştir. Literatüre

paralel olarak, LCI'nin erken akciğer hastalığını izleme açısından değerli bir parametre olduğu düşünülmektedir.

- 24) Çalışmamızda bronşektazisi olan hastalarda FEV1/FVC oranı ile FEV1 ve FVC yüzdeleri anlamlı şekilde düşük bulunmuş olup, bu bulgu bronşektazinin solunum fonksiyonlarını erken dönemde bozabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, bronşektazi gelişiminin solunum testleriyle düzenli izlenmesi klinik açıdan önemlidir.
- 25) Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte birinde beslenme yetersizliği saptanmış olup, bu bulgu literatürde bildirilen malnütrisyon oranlarıyla uyumludur. Sonuçlarımız, KF'li hastalarda beslenmenin düzenli izlenmesi gerektiğini desteklemektedir.
- 26) Çalışmamızda kardeş öyküsü olan ve olmayan hastalarda beslenme durumu benzer bulunmuş olup, bu durum kardeş öyküsünün beslenme üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Literatürde bu konuda sınırlı veri bulunmakta, sonuçlar diğer çevresel ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkili olabilir.
- 27) Çalışmamızda kronik kolonizasyonu olan hastalarda beslenme yetersizliği oranı daha yüksek bulunmuş olup, bu bulgu *Pseudomonas aeruginosa*'nın sadece solunum değil, beslenme durumu üzerinde de olumsuz etkiler yaratabileceğini göstermektedir.
- 28) Çalışmamızda *Pseudomonas aeruginosa* üremesi %44,9 oranında ve ortalama 48 ayda saptanmış olup, bu bulgular literatürde bildirilen oran ve yaşla uyumludur. Erken çocuklukta görülen bu enfeksiyonun dikkatle izlenmesi ve erken müdahale edilmesi büyük önem taşımaktadır.
- 29) Çalışmamızda hipoalbüminemisi olan hastalarda beslenme yetersizliği daha sık görülmüş olup, bu bulgu hipoalbümineminin malnütrisyonun hem göstergesi hem sonucu olabileceğini desteklemektedir. Bulgular, beslenme yönetiminin bireyselleştirilmiş şekilde yürütülmesinin önemini ortaya koymaktadır.
- 30) Çalışmamızda düzenli takipte olan hastalarda beslenme durumu daha iyi olup, bu bulgu literatürle uyumlu şekilde düzenli izlemin beslenme yönetiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Erken müdahale ve yakın izlem, beslenme yetersizliğini önlemede etkilidir.

- 31) Çalışmamızda multivitamin alan hastalarda beslenme yetersizliği oranı daha yüksek olsa da bu durum multivitaminin etkisizliğinden ziyade bu hastaların zaten beslenme açısından riskli grupta yer alıyor olabileceğini düşündürmektedir.
- 32) Çalışmamızda beslenme durumu yetersiz olan hastalarda FEV1/FVC oranı ve FEF 25–75 değeri anlamlı şekilde düşük bulunmuş olup, bu bulgu malnütrisyonun KF’li bireylerde solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bulgularımız literatürle uyumludur.
- 33) Çalışmamızda MI öyküsü bulunan KF’li hastaların büyüme ve beslenme açısından yüksek risk grubunda yer aldığı göz önünde bulundurularak, bu hastaların erken dönemde tanımlanması ve kapsamlı beslenme yönetimi ile izlenmesi, uzun dönem klinik sonuçların iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.
- 34) Çalışmamızda MI oranı %7,1 olup, literatürde bildirilen %5,5 oranından biraz daha yüksek saptanmıştır. Bu fark, başvuru yaşı ve bölgesel etkenler gibi değişkenlerle ilişkili olabilir.
- 35) Çalışmamızda MI olan hastalarda FEV1/FVC oranı ve FEV1 yüzdesi daha düşük bulunmuş olup, bu bulgu MI’nin daha ağır solunum fenotipiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.
- 36) Çalışmamızda modülatör tedavi sonrası beslenme, kronik kolonizasyon ve solunum fonksiyonlarında iyileşme ile ter testi değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiş olup, bu bulgular modülatör tedavilerin patofizyolojik düzeyde klinik fayda sağladığını göstermektedir.
- 37) Çalışmamızda kronik kolonizasyon oranı ve başlangıç yaşı literatüre göre daha düşük bulunmuş olup, bu fark eradikasyon yaklaşımları, genetik farklılıklar ve izlem süresi gibi etkenlerle açıklanabilir. Bulgular, erken müdahalenin önemine işaret etmektedir.
- 38) Çalışmamızda *Pseudomonas aeruginosa* ilk üreme yaşı ile hastaların yaşı ve kronik kolonizasyon yaşı arasında anlamlı yüksek korelasyon saptanmış olup, bu bulgu enfeksiyon sürecinin yaşla birlikte ilerlediğini göstermektedir. Bulgular, erken tanı ve eradikasyon stratejilerinin önemini desteklemektedir.

- 39) Çalışmamızda kronik kolonize hastalarda tüm ana solunum parametrelerinde anlamlı düşüş saptanmış olup, bu bulgu *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu'nun hem büyük hem küçük havayollarında kalıcı fonksiyon kaybına yol açtığını ve prognozu kötüleştirdiğini göstermektedir.
- 40) Çalışmamızda ex olan hastaların FEV1 yüzdesi anlamlı şekilde düşük bulunmuş olup, bu bulgu FEV1'in KF'de yaşam süresi ve prognoz açısından güçlü bir belirteç olduğunu göstermektedir.
- 41) Çalışmamızda ABPA olan hastalarda FEV1/FVC oranı ve FEV1 yüzdesi anlamlı şekilde düşük bulunmuş olup, bu bulgu ABPA'nın akciğer fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkisini ve inflamasyonla ilişkili yapısal hasarı desteklemektedir.
- 42) Çalışmamızda anemisi olan hastalarda FEV1 hacmi anlamlı düşük bulunmuş olup, bu bulgu aneminin KF'li hastalarda akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.
- 43) Çalışmamızda osteoporoz, osteopeni ve diyabet prevalanslarının düşük bulunması, hasta grubunun genç yaş profili ve tanısal testlerin henüz uygulanmamış olmasının bir sonucu olarak değerlendirilmeli; ileri yaşlardaki takiplerde bu oranların artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

- Abdul Aziz D, Siddiqui F, Abbasi Q, Iftikhar H, Shahid S, Mir F. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. *J Cyst Fibros.* 2022;21(3):514-518.
- Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005; 147(3 Suppl):S37-41.
- Adabalı A. 2006–2013 yılları arasında fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Meram Tıp Fakültesi; 2014. 88 s.
- Adabalı A. 2006–2013 yılları arasında fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Meram Tıp Fakültesi; 2014a. 72 s.
- Adabalı A. 2006–2013 yılları arasında fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Meram Tıp Fakültesi; 2014b. 85 s.
- Adabalı A. 2006–2013 yılları arasında fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Meram Tıp Fakültesi; 2014c. 87 s.
- Adabalı A. 2006–2013 yılları arasında fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Meram Tıp Fakültesi; 2014d. 82 s.
- Adabalı A. 2006–2013 yılları arasında fakültemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümünde tanı ve tedavi alan kistik fibrozisli hastaların retrospektif olarak incelenmesi [uzmanlık tezi]. Konya: Meram Tıp Fakültesi; 2014e. 73 s.
- Adamoli A, Gambazza S, Orenti A, Zolin A, van Rens J, Prasad V, et al. ECFS patient registry annual report 2022 [Internet]. Karup, Denmark: European Cystic Fibrosis Society; 2024. p. 23.

- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2013;43(8):850–873.
- Agarwal R, Sehgal I, Dhooria S, Muthu V, Prasad K. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020;151(6):529.
- Akbıyık H, Gökçay G, Yıldırım SA, Uyar B, Bakar Y. Kistik fibrozise bağlı gelişen diyabette tıbbi beslenme tedavisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 2017;45(2):193–200.
- Aldámiz-Echevarría L, Prieto JA, Andrade F, Elorz J, Sojo A. Persistence of essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis despite nutritional therapy. *Pediatr Res* [Internet]. 2009;66(5):585–589.
- Anton-Păduraru DT, Murgu AM, Donos MA, Trofin F, Azoicăi AN, Popovici P, et al. An update on cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Children (Basel)*. 2023 ;10(12):1879.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005;90(3):1888–1896.
- Asner S, Waters V, Solomon M, Yau Y, Richardson SE, Grasemann H, et al. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2012;11(5):433–439.
- Ávila PR, Rocha H, Cunha M, Sousa M, Seabra D, Cabral J, et al. Cystic fibrosis in São Miguel island (Azores, Portugal): Demographic, clinical and laboratory data. *Rev Port Pneumol*. 2020 ;26(1):24–30.
- Ayoub F, Trillo-Alvarez C, Morelli G, Lascano J. Risk factors for hepatic steatosis in adults with cystic fibrosis: Similarities to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018 27;10(1):34-40.
- Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nübling G. Prevalence of aspergillus fumigatus and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses* [Internet]. 2003;46(1–2):19–23.

- Barni GC, Forte GC, Forgiarini LF, Abrahão CLO, Dalcin PTR. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017 ;43(5):337-343.
- Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2023;44(02):242–251.
- Bass R, Alvarez JA. Nutritional status in the era of highly effective CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol*. 2024 ;59 Suppl 1:S6-S16.
- Bayfield KJ, Davis SD, Rosenfeld M, Ratjen F, Stanojevic S. Comparative utility of lung function tests to detect early lung disease in school-age children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2024 ;79(1):34-40.
- Beck MR, Hornick DB, Pena TA, Singh SB, Wright BA. Impact of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on bacterial cultures from people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(5):1569-1573.
- Bellini T, Bustaffa M, Tubino B, Giordano B, Formigoni C, Fueri E, et al. Acquired and inherited zinc deficiency-related diseases in children: A Case Series and a Narrative Review. *Pediatr Rep*. 2024 25;16(3):602-617.
- Berg P, Svendsen SL, Sorensen M V, Larsen CK. Impaired renal HCO<sub>3</sub>- excretion in cystic fibrosis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020;31(8):1711–1727.
- Berg P, Sorensen M V, Rousing AQ, Vebert Olesen H. Challenged urine bicarbonate excretion as a measure of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in cystic fibrosis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022;175(11):1543–1551.
- Bischoff A, Weinheimer O, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Kauczor HU. Computertomographie der lunge bei mukoviszidose [Cystic fibrosis and computed tomography of the lungs]. *Radiologe*. 2020; 60(9):791-801.
- Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of cystic fibrosis airway disease. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;40(6):727–736.

- Bosch L, Bosch B, De Boeck K, Nawrot T, Meyts I, Vanneste D, et al. Cystic fibrosis carriership and tuberculosis: hints toward an evolutionary selective advantage based on data from the Brazilian territory. *BMC Infect Dis.* 2017 12;17(1):340.
- Bouvard L, Raoult V, Hankard R, De Luca A; ePINUT study group. Undernutrition is still highly frequent in hospitalized children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2023 ;30(7):517-520.
- Bowen SJ, Hull J. The basic science of cystic fibrosis. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2015;25(4):159–164.
- Boyle RL, Psoter KJ, Merlo CA, Sidhaye AR, Lechtzin N, Patel S. et al. Prevalence and Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Adults With Cystic Fibrosis. *JBMR Plus.* 2022 16;6(11):e10666.
- Bradbury NA. Ion Channels and transporters of epithelia in health and disease. *Ion Channels Transp Ep Heal Dis.* 2016;773–802.
- Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing. *JAAPA* [Internet]. 2017;30(5):23–27.
- Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J.* 2015;46(1):133-141.
- Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2012;47(4):772–781.
- Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2008;7(3):179–196.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153-178.
- Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Model Exp Med* [Internet]. 2021;4(3):220–232.

- Choong E, Sauty A, Koutsokera A, Blanchon S, André P, Decosterd L. Therapeutic drug monitoring of ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, and elexacaftor in cystic fibrosis: Where Are We Now? *Pharmaceutics* [Internet]. 2022;14(8).
- Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill SJ, McElvaney NG. Sputum candida albicans presages FEV 1 decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 2010;138(5):1186–1195.
- Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antimicrobial agents—how *P. aeruginosa* can escape antibiotics. *Front Microbiol.* 2019;10:913.
- Clain J, Lehmann-Che J, Duguépéroux I, Arous N, Girodon E, Legendre M, et al. Misprocessing of the CFTR protein leads to mild cystic fibrosis phenotype. *Hum Mutat.* 2005;25(4):360–371.
- Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011;10 Suppl 2:S24-28.
- Corten L, Morrow BM. Autogenic drainage in children with cystic fibrosis. *Pediatr Phys Ther.* 2017;29(2):106-117.
- Crull MR, Somayaji R, Ramos KJ, Caldwell E, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, et al. Changing rates of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis.* 2018 1;67(7):1089-1095.
- Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015 ;16(1):45–56.
- Da Silva-Filho LVRF, Knabben ASC, Belchior G, Paes AT, Freire NCS. The significant impact of meconium ileus on clinical outcomes in Brazilian individuals with cystic fibrosis: a retrospective analysis of a patient registry. *Lancet Reg Health Am.* 2024;46.

- Daccò V, Rosazza C, Mariani A, Rizza C, Ingianni N, Nazzari E. et al. Effectiveness and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in children aged 6-11 years with cystic fibrosis in a real-world setting. *Pediatr Pulmonol*. 2024;59(11):2792-2799.
- Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. Elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2020 7;381(19):1809–1819.
- De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Diagnostic Working Group. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-635.
- De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. CFTR mutation classes and European distribution in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013 ;12(5):561-566.
- Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: Incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 1998;25(5):304–308.
- Dezube R, Jennings MT, Rykiel M, Diener-West M, Boyle MP, Chmiel JF, et al. Eradication of persistent methicillin-resistant staphylococcus aureus infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019;18(3):357–363.
- Dhochak N, Jat KR, Sankar J, Lodha R, Kabra SK. Predictors of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Indian Pediatr*. 2019 15;56(10):825-830.
- Dickinson KM, Collaco JM. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev* [Internet]. 2021;42(2):55–67.
- DiMango E, Overdevest J, Keating C, Francis SF, Dansky D. Effect of highly effective modulator treatment on sinonasal symptoms in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021;20(3):460–463.
- Dogru D, Çakır E, Şişmanlar T, Çobanoğlu N, Pekcan S, Cinel G. Cystic fibrosis in Turkey: First data from the national registry. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(2):541-548.
- Dos Anjos F, Wruck J, do Carmo TIT, Miranda Soares VE, de Resende e Silva DT, Bagatini MD, et al. Pancreatic insufficiency in a child with p.Gly542\* and

- c.2657+5G>A Heterozygote CFTR: A Case Report. Clin Med Res [Internet]. 2022;20(1):46–51.
- Duguép eroux I, Scotet V, Audr ezet MP, Saliou AH, Collet M, Blayau M, et al. Nonvisualization of fetal gallbladder increases the risk of cystic fibrosis. Prenat Diagn [Internet]. 2012;32(1):21–28.
- Durmaz E, Yabancı N. Kistik Fibroziste Mikrobesein  gelerinin  nemi. J Curr Pediatr. 2021;19(2):127–134. doi:10.4274/jcp.2021.0021.
- Ede E, K oseoğlu SZA. Kistik fibrozis hastalığıında tıbbi beslenme tedavisi. J Health Sci Med. 2020;3(2):183–186.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet (London, England) [Internet]. 2016;388(10059):2519–2531.
- Elkins MR, Bye PTP. Inhaled hypertonic saline as a therapy for cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2006;12(6):445–452.
- Emirlioğlu N, Yalçın E,  zsezen B,  nl  H, Ademhan Tural D, Caka C, et al. Factors associated with pulmonary function decline of patients in the cystic fibrosis registry of Turkey: A retrospective cohort study. Pediatr Pulmonol. 2024;59(7):1234-1242.
- Erdinc E, Karaoğlu N, Pekcan S, Yıldırım  zt rk EN. The investigation of the effect of electrolyte disorder on sweat test in newborns with positive cystic fibrosis screening. Genel Tıp Derg. 2024;34(4):500-505.
- Erdoğan M, K se M, Pekcan S, Hang l M, Balta B, Kiraz A. The genetic analysis of cystic fibrosis patients with seven novel mutations in the CFTR gene in the central anatolian region of Turkey. Balkan Med J. 2021;38(6):357-364.
- Ersu R,  akır E. Kistik fibrozis yenidoğan tarama testi ile tanı alan hastaları izleme rehberi. TC Sağlık Bakanl Halk Sağlığı Genel M d rl ğ . 2017;8–10.
- Eyuboglu T, Dogru D,  akır E, Cobanoglu N, Pekcan S, Cinel G. Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2020; 55(8):2011-2016.

- Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1992;67(10 Spec No):1204–1206.
- Falcão I, Rodrigues dos Santos F, Neto Magalhães N, Cunha L. Aquagenic palmoplantar keratoderma associated with cystic fibrosis gene mutation. *Nascer e Crescer - Birth and Growth Medical Journal*. 2023;32(3):224–227.
- Faraji-Goodarzi M. Pseudo-Bartter syndrome in children with cystic fibrosis. *Clin Case Rep*. 2019 29;7(6):1123-1126.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* [Internet]. 2008;153(2):S4–14.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* [Internet]. 2017;181S:S4-S15.e1.
- Fauroux 2010. Fauroux B. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2010;4(1):39–46.
- Favia ve ark. 2020. Favia M, Gallo C, Guerra L, De Venuto D. Treatment of cystic fibrosis patients homozygous for F508del with lumacaftor-ivacaftor (Orkambi®) Restores Defective CFTR channel function in circulating mononuclear cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(7).
- Ferrari V, Terlizzi V, Stagi S. Auxological and endocrinological features in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(14).
- Flass T, Tong S, Frank DN, Wagner BD, Robertson CE, Kotter CV, et al. Intestinal lesions are associated with altered intestinal microbiome and are more frequent in children and young adults with cystic fibrosis and cirrhosis. *PLoS One*. 2015;10(2):1–18.
- Flume PA, O’Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007;176(10):957–969.

- Frayman KB, Armstrong DS, Grimwood K, Ranganathan SC. The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(11):1384-1404.
- Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017;16:S79–86.
- Garcia B, Flume PA. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019;40(06):804–809.
- Garcia-Clemente M, de la Rosa D, Máiz L, Girón R, Blanco M, Oliveira C, Canton R, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection on Patients with Chronic Inflammatory Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020 24;9(12):3800.
- Gaschignard M, Beaufile F, Lussac-Sorton F, Gallet P, Clouzeau H, Menard J, et al. Nutritional impact of CFTR modulators in children with cystic fibrosis. *Front Pediatr*. 2023 29;11:1130790.
- Goffard A, Lambert V, Salleron J, Herwegh S, Engelmann I, Pinel C, et al. Virus and cystic fibrosis: Rhinoviruses are associated with exacerbations in adult patients. *J Clin Virol* [Internet]. 2014;60(2):147–153.
- Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis and at least one F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 1;208(1):59-67.
- Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax* [Internet]. 2004;59(11):955–959.
- Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):792-803.
- Goss CH, Muhlebach MS. Review: *Staphylococcus aureus* and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011;10(5):298–306.
- Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Kopp MV, Topf HG, Dalpke A, et al. Effects of lumacaftor–ivacaftor therapy on CFTR biomarkers in F508del homozygous children. *J Cyst Fibros*. 2021 ;20(2):264–270.

- Gräfe D, Prenzel F, Hirsch FW. Chest magnetic resonance imaging in cystic fibrosis: Technique and clinical benefits. *Pediatr Radiol*. 2023; 53(4):640-648.
- Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* [Internet]. 2008;122(5):1014–1020.
- Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2008;32(3):783–795.
- Groves T, Robinson P, Wiley V, Fitzgerald DA. Long-term outcomes of children with intermediate sweat chloride values in infancy. *J Pediatr* [Internet]. 2015;166(6):1469-1474.e3.
- Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, Ciofu O, Jelsbak L. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *ISME J* [Internet]. 2012;6(1):31–45.
- Hong G. Progress and challenges in fungal lung disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2022;28(6):584–590.
- Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod K, Saunders CJ, Greening AP, Porteous D. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, 2008;63:135–140.
- Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017;16(3):388–391.
- Kabir AL, Roy S, Habib RB, Anwar KS, Mollah MAH, Amin R, et al. First large-scale study reporting socio-demographic, clinical, and laboratory features among the children in Bangladesh a lower middle income country. *Glob Pediatr Health*. 2020 ;30;7.
- Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher OB, Migliavacca Rde O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):65-76.

- Karhan AN. Kistik fibrozis’li çocuk ve erişkin hastalarda, yağda eriyen vitamin eksiklikleri ile malnutrisyon sıklığının değerlendirilmesi ve pulmoner fonksiyonlarla ilişkisinin araştırılması. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2019;13:463–467.
- Kartal Öztürk G, Eşki A, Gülen F, Demir E. Is Impulse oscillometry system a useful method for the evaluation and follow-up of patients with cystic fibrosis? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2021; 34(1):15-22.
- Kazmierska KN, Lemanowicz-Kustra A, Jankowska A, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Sapiejka E. Anthropometric measurements, nutritional status and body composition in children with cystic fibrosis – the prospective study. *Eur J Transl Clin Med.* 2020;3(1):34–42.
- Kelly A, Marks BE, Stalvey MS. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Clin Chest Med [Internet].* 2022;43(4):773–789.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024a;12:16-18.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024b;12:9-10.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024c;12:3-4.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024d;12:102-103.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024e;12:242-243.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024f;12:240-241.
- Türk Toraks Derneği. Kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Türk Toraks Dergisi.* 2024g;12:4-5.

- KFTR'nin Klinik ve Fonksiyonel Yorumlanması 2024. 1 9 2024.  
[https://cftr2.org/mutations\\_history](https://cftr2.org/mutations_history). 14 2 2025.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ. Early pulmonary inflammation in Infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995;151(4):1075–1082.
- Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th Edition. 2011:148-197.
- Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J Clin Invest* [Internet]. 2002;109(5):571–577.
- Konrad J, Eber E, Stadlbauer V. Changing paradigms in the treatment of gastrointestinal complications of cystic fibrosis in the era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2022;42:9–16.
- Kopp BT, Nicholson L, Paul G, Tobias J, Ramanathan C. Geographic variations in cystic fibrosis: An analysis of the U.S. CF foundation registry. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2015;50(8):754–762.
- Korkmaz S, Canitez Y, Çekiç Ş, Poyraz Efe H, Ocakoğlu G, Sapan N. Kistik fibrozis dışı bronşektazi tanılı olguların değerlendirilmesi [Evaluation of the cases with non-cystic fibrosis bronchiectasis]. *Güncel Pediatri*. 2018;16(2):106–16.
- Kose M, Pekcan S, Kiper N, Aslan AT, Cobanoglu N, Yalcin E. Doll-like face: is it an underestimated clinical presentation of cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(7):634-637.
- Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, et al. *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* (80- ) [Internet]. 2007;315(5815):1130–1133.
- Ledger EL, Smith DJ, Teh JJ, Wood ME, Whibley PE, Morrison M, et al. Impact of CFTR modulation on *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2024 15;230(3):e536–e547.

- Leniček Krleža J, Aralica M, Tješić-Drinković D, Crneković K. Cystic fibrosis on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine and the cystic fibrosis centre. *Biochem Med (Zagreb)*. 2022 15;32(1):010501.
- Leung DH, Yimlamai D. The intestinal microbiome and paediatric liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;2(6):446–455.
- Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75(1):67-70.
- Maqbool A, Pauwels A. Cystic fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017;16:S2–13.
- Mariotti Zani E, Grandinetti R, Cunico D, Torelli L, Fainardi V, Pisi G, et al. Nutritional care in children with cystic fibrosis. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(3).
- Marshall JE, Mercaldo RA, Lipner EM, Prevots DR. Incidence of nontuberculous mycobacteria infections among persons with cystic fibrosis in the United States (2010-2019). *BMC Infect Dis* [Internet]. 2023;23(1):489.
- McKay IR, Ooi CY. The exocrine pancreas in cystic fibrosis in the era of CFTR modulation: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2022 27;10:914790.
- Mésinèle J, Ruffin M, Kemgang A, Guillot L, Boëlle PY, Corvol H. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* airway infection and subsequent lung function decline in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(1):45–51.
- Mésinèle J, Ruffin M, Guillot L, Corvol H. Modifier factors of cystic fibrosis phenotypes: A focus on modifier genes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23(22):14205.
- Milosevic K, Nikolic A, Divac Rankov A, Ljujic M, Nestorovic B, Radojkovic D. Analysis of CFTR gene variants in idiopathic bronchiectasis in Serbian children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2013 ;26(2):93-98.
- Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008;178(4):363–371.

- Nichols DP, Morgan SJ, Skalland M, Vo AT, Van Daltsen JM, Singh SB, et al. Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J Clin Invest*. 2023 15;133(10):e167957.
- Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssén AV, Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):342-350.
- Olesen H V, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziaorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2020;19(2):321–327.
- ONeill JP, Clifford CS, Nolan NP, McCormick PA. Non-cirrhotic portal hypertension (obliterative portal venopathy) is the predominant form of chronic liver disease in cystic fibrosis. *Ir J Med Sci [Internet]*. 2023;192(4):1657–1660.
- Ong T, Ramsey BW. Kistik fibrozis: Bir İnceleme. *JAMA*. 2023 6;329(21):1859-1871.
- Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, Gonska T, Castellani C, Keenan K, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology*. 2011;140(1):153-161.
- Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(3):175–185.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte J V. International guidelines for the selection of lung transplant Candidates: 2006 Update. *J Hear Lung Transplant [Internet]*. 2006;25(7):745–755.
- Özaslan MM, Duman Şenol H, Barlık M, Çoksüer F, Dindar B, Demir E, et al. Pseudo-Bartter Syndrome in patients with cystic fibrosis and clinical features. *J Dr Behcet Uz Child Hosp*. 2023;13(2):94-100.
- Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol [Internet]*. 1995;19(1):10–15.

- Pandey A, Mehta D, Horvath K. A Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children beyond Cystic Fibrosis and the Role of Endoscopic Direct Pancreatic Function Testing. *Curr Gastroenterol Rep.* 2025 19;27(1):14.
- Pauwels A, Blondeau K, Dupont LJ, Sifrim D. Mechanisms of increased gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012;107(9):1346–1353.
- Pekcan S, Kiper N, Yalçın E, Köse M, Tana Aslan A, Çobanoğlu N, et al. Mekonyum ileusunun 12 ay altında tanı alan kistik fibrozlu çocukların klinik özellikleri. *Türk Pediatri Arşivi.* 2010;45(2):105–110.
- Phadke MY, Sellers ZM. Current clinical opinion on CFTR dysfunction and patient risk of pancreatitis: diagnostic and therapeutic considerations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(6):499-509.
- Polgreen PM, Comellas AP. Clinical phenotypes of cystic fibrosis carriers. *Annu Rev Med* [Internet]. 2022;73:563–574.
- Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: Current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019;18 Suppl 2:S56–65.
- Rachel M, Biesiadecki M, Galiniak S. Cystic fibrosis-related diabetes in Poland. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(7).
- Randak C, Welsh MJ. An intrinsic adenylate kinase activity regulates gating of the ABC transporter CFTR. *Cell* [Internet]. 2003;115(7):837–850.
- Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 14;1:15010.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003;361(9358):681–689.
- Raynal C, Girodon E, Audrezet MP, Cabet F, Pagin A, Reboul MP, et al. CFTR gene variants: a predisposition factor to aquagenic palmoplantar keratoderma. *Br J Dermatol.* 2019 ;181(5):1097-1099.

- Ren CL, Fink AK, Petren K, Borowitz DS, McColley SA, Sanders DB, et al. Outcomes of infants with indeterminate diagnosis detected by cystic fibrosis newborn screening. *Pediatrics* [Internet]. 2015;135(6):e1386–1392.
- Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, Howenstine MS, Levy H. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome and cystic fibrosis screen positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr* [Internet]. 2017;181S:S45-S51.e1.
- Ribeiro Moço VJ, Lopes AJ, dos Santos Vigário P, de Almeida VP, de Menezes SLS, Guimarães FS. Pulmonary function, functional capacity and quality of life in adults with cystic fibrosis. *Rev Port Pneumol*. 2015;21(4):198–202.
- Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, Sontag MK, Chacon C, Rodman R V, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005;171(6):621–626.
- Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* [Internet]. 2007;52(9):1176–1193; discussion 1193-1197.
- Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate-day prednisone in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* [Internet]. 1991;87(2):245–246.
- Clinical guidelines: Care of Children With Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, Londra 2020: S70-72.
- Ryan C, Ross S, Davey P, Duncan EM, Francis JJ. Prevalence and causes of prescribing errors: The PRescribing Outcomes for Trainee Doctors Engaged in Clinical Training (PROTECT) Study. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(1):e79802.
- Sabati AA, Kempainen RR, Milla CE, Ireland M, Schwarzenberg SJ, Dunitz JM, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2010;9(5):365–370.
- Salah S, Rumman N, Nassar A, Khmour M, Hallak H. Clinical characteristics and outcomes of cystic fibrosis in Palestine: Cross sectional study. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(5):1574-1581.

- Sanders DB, Zhang Z, Farrell PM, Lai HJ, Wisconsin cf neonatal tarama grubu. Erken yaşam büyüme kalıpları 12 yıl boyunca devam eder ve kistik fibrozda pulmoner sonuçları etkiler. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):528-535.
- Sanders M, Lawlor MJM, Li X, Schuen JN, Millard SL, Zhang X, et al. Genomic, transcriptomic, and protein landscape profile of CFTR and cystic fibrosis. *Hum Genet [Internet]*. 2021;140(3):423–439.
- Sarıoğlu F, Şirin S, Güteryüz H, Asilsoy S. Kistik fibrozisli çocuklarda toraks bilgisayarlı tomografi bulgularının klinik bulgular ile korelasyonunun değerlendirilmesi. *DEU Tıp Derg*. 2020;33(3):235-44.
- Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2017;16:S32–39.
- Schechter MS, Schmidt HJ, Williams R, Norton R, Taylor D, Molzhon A. Impact of a program ensuring consistent response to acute drops in lung function in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2018;17(6):769–778.
- Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2023;22(2):282–289.
- Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Sands D, Stremmler N, Vavrova V. Clinical phenotype and genotype of children with borderline sweat test and abnormal nasal epithelial chloride transport. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2010;182(7):929–936.
- Sermet-Gaudelus I, Nguyen-Khoa T, Hatton A. Sweat chloride testing and nasal potential difference (NPD) are primary outcome parameters in treatment with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *J Pers Med [Internet]*. 2021;11(8).
- Shaw JAM. Editorial: Cystic fibrosis-related diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2024;15:1464440.
- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet [Internet]*. 2021;397(10290):2195–2211.

- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2002;1(2):51–75.
- Smith AD, Schwartzman G, Lyons CE, Flowers H, Albon D, Greer K, et al. Cutaneous manifestations of cystic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2024 ;91(3):490-498.
- Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1995;73(2):117–120.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic fibrosis foundation hepatobiliary disease consensus group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1999;28 Suppl 1:S1-13.
- Sontag MK, Lee R, Wright D. Improving the Sensitivity and Positive Predictive Value in a Cystic Fibrosis Newborn Screening Program Using a Repeat Immunoreactive Trypsinogen and Genetic Analysis. *J Pediatr* [Internet]. 2016;175:150-158.e1.
- Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2013;12(3):298–301.
- Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2016;37(1):1–8.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cf and pancreatic insufficiency: Results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2008;108(5):832–829.
- Stapleton AL, Kimple AJ, Goralski JL, Nouraie SM, Branstetter BF, Shaffer AD, et al. Elexacaftor-Tezacaftor- Ivacaftor improves sinonasal outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2022;21(5):792–799.
- Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1997;336(7):487–491.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı; 2017a. p. 8–9.

- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi ile Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı; 2017b. p. 9-10.
- Tan SMJ, Coffey MJ, Ooi CY. Differences in clinical outcomes of paediatric cystic fibrosis patients with and without meconium ileus. *J Cyst Fibros*. 2019 ;18(6):857-862.
- Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. Espghan and naspghan report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015;61(1):144–153.
- Terlizzi V, Tomaselli M, Giacomini G, Majo F, Taccetti G. *Stenotrophomonas maltophilia* in people with Cystic Fibrosis: a systematic review of prevalence, risk factors and management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42(11):1285-1296.
- Torres-Laboy PM, Melendez-Montañez JM, De Jesús-Rojas W. Aquagenic wrinkling of the palm: A rare diagnostic clue of cystic fibrosis and the response to CFTR-modulating therapy. *Cureus*. 2021 11;13(4):e14425.
- Torres-Laboy PM, Melendez-Montañez JM, De Jesús-Rojas W. Aquagenic Wrinkling of the Palm: A Rare Diagnostic Clue of Cystic Fibrosis and the Response to CFTR-Modulating Therapy. *Cureus*. 2021 11;13(4):e14425.
- Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Doering G. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008;177(9):995–1001.
- Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care* [Internet]. 2020;65(2):233–251.
- Uçar Ş, Zorlu P, Polat E. Clinical and laboratory findings of infants with cystic fibrosis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*. 2014;34(4):385–395.
- Türkiye Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi (UKKS). 2022 Yılı Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi Raporu. Ankara: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı; 2023a.p.13.

- Türkiye Ulusal Kistik Fibrozis Hasta Kayıt Sistemi (UKKS). 2022 Yılı Ulusal Kistik Fibrozis Kayıt Sistemi Raporu. Ankara: Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı; 2023b.p.38.
- VanDevanter DR, Hamblett NM, Simon N, McIntosh J, Konstan MW. Evaluating assumptions of definition-based pulmonary exacerbation endpoints in cystic fibrosis clinical trials. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2021;20(1):39–45.
- Vincoff NS, Callen PW, Smith-Bindman R, Goldstein RB. Effect of ultrasound transducer frequency on the appearance of the fetal bowel. *J Ultrasound Med* [Internet]. 1999;18(12):799–803; quiz 805–806.
- Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2004;10(6):500–504.
- Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis [Internet]. Ninth edit. Kendig's disorders of the respiratory tract in children. Elsevier Inc.; 2019.769-776.e2.
- Waters V, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2013;12(5):482–486.
- Whiteford ML, Wilkinson JD, McColl JH, Conlon FM, Michie JR. Outcome of *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *cepacia* colonisation in children with cystic fibrosis following a hospital outbreak. *Thorax* [Internet]. 1995;50(11):1194–1198.
- Whittaker LA, Teneback C. Atypical mycobacterial and fungal infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009;30(5):539–546.
- Wilschanski M, Munck A, Carrion E, Cipolli M, Collins S, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2024 ;43(2):413–445.
- Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros*. 2017;16(1):139–145.

Wucherpfennig L, Wuennemann F, Eichinger M, Schmitt N. Longitudinal magnetic resonance imaging detects onset and progression of chronic rhinosinusitis from infancy to school age in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2023;20(5):687–697.

Yürük E. Kistik fibrozis hastalığı olan çocukların beslenme özellikleri ve büyüme parametrelerinin incelenmesi. *Turk Med J*. 2024;9(2):42–51.

Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE, Ahrens RC, Chmiel JF, Clancy JP. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2017 16;50(5):1700832.

Zubair M, Schmidt H, Sharma G. Ter Testi. [Güncellendi 2025 Şubat 17]. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Hazine Adası (FL): StatPearls Yayıncılık; 2025.