



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**KİSTİK FİBROZİS TARAMASI POZİTİF GELEN YENİDOĞANLARDA  
ELEKTROLİT BOZUKLUĞUNUN TER TESTİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esra ERDİNÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2020



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**KİSTİK FİBROZİS TARAMASI POZİTİF GELEN YENİDOĞANLARDA  
ELEKTROLİT BOZUKLUĞUNUN TER TESTİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Dr. ESRA ERDİNÇ

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Nazan KARAOĞLU

KONYA-2020

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın hocam Prof. Dr. Nazan Karaoğlu'na teşekkür ederim. Aynı şekilde uzmanlık eğitimim süresince üzerimizde büyük emekleri olan değerli hocam anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ruhuşen Kutlu'ya, eğitimim boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatma Gökşin Cihan'a, bize her zaman anlayışla yaklaşan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nur Demirbaş'a teşekkür ederim.

Tez konusunu bulma ve verileri toplama konusunda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Sevgi Pekcan'a ayrıca teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimlerim süresince destek veren İç Hastalıkları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Psikiyatri, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji bölümlerindeki öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve aile hekimliği polikliniği çalışanlarına teşekkür ederim. Tezimde ileri istatistik değerlendirilmelerinde yardımcı olan saygıdeğer Uzm. Dr. Elif Nur Yıldırım'a çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca daima arkamda olan beni bu günlere getiren, hayat boyu örnek alma gayretinde olduğum değerli anneme ve babama, her zaman yanımda olan sevgili kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Dr. Esra ERDİNÇ

Konya 2020

## ÖZET

# KİSTİK FİBROZİS TARAMASI POZİTİF GELEN YENİDOĞANLARDA ELEKTROLİT BOZUKLUĞUNUN TER TESTİ ÜZERİNE ETKİSİNİN

## ARAŞTIRILMASI

**Dr.Esra ERDİNÇ**

## UZMANLIK TEZİ

**KONYA-2020**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Kistik Fibrozis (KF) yenidoğan tarama testi pozitif saptanan, ter testi yapılması için Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine yönlendirilen hastaların hastaneye başvuru anındaki mevcut olan elektrolit ve kan gazı değerlerinin ter testi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Retrospektif bir çalışma olarak planlanan bu araştırmada, Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında yenidoğan tarama testinde İmmun Reaktif Tripsinojen (IRT) değeri yüksekliği saptanıp Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine yönlendirilip ter testi yapılan hastaların dosyaları tarandı. Hastaların dosyalarında varolan bilgiler olan; demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), prenatal öykü (doğum kilosu, doğum şekli, doğum haftası), geldiği andaki kilosu, polikliniğe başvuru ayı, soygeçmiş (anne-baba arasında akrabalık, KF'li kardeş öyküsü), mekonyum ileusu öyküsü, elektrolit düzeyleri (sodyum, potasyum, klor), kan gazı değerleri (pH, HCO<sub>3</sub>), ilk geliş anında yapılan ter testi sonuçları araştırma için toplandı ve değerlendirildi. Analizlerde SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 37 hastanın %48,6'sı kız ve %51,4'ü erkekti. Başvuru anı yaş ortancaları 43 (11-366) gündü. Hastaların %29,7'sinde (n=11) anne-baba arasında akrabalık, %18,9'unda (n=7) KF'li kardeş öyküsü tespit edildi. Hastalar en sık kış ve ilkbahar aylarında hastaneye başvurmuştu. Hepsi bir yaşın altında tanı alan hastaların %72,3'ünde (n=27) tanı anında yaş-kilo persentilleri 50 persentilin altındaydı. Tanı aldıkları mevsimlere göre ter testi ve elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hastaların ter testi gruplarına göre (negatif, sınırdaki, pozitif) birinci IRT değeri, ikinci IRT değeri, klor ve bikarbonat düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,010$ ,  $p=0,001$ ,

**p=0,036 p=0,048**). Ter testi pozitif olan hastaların birinci IRT değerleri ve ikinci IRT değerleri anlamlı derecede yüksekti. Birinci IRT değeri için bu farklılık ter testi sonucu negatif ve pozitif çıkan gruplar ile sınırdaki ve pozitif çıkan gruplar arasındaydı (**p=0,046, p=0,034**). İkinci IRT değeri için farklılık ter testi sonucu negatif ve pozitif çıkan gruplar ile sınırdaki ve pozitif çıkan gruplar arasındaydı (**p=0,003, p=0,017**). Bikarbonat değeri için farklılık pozitif ile sınırdaki gruplarından kaynaklanmaktaydı ve ter testi sınırdaki olan grupta bikarbonat değeri daha yüksekti (**p=0,048**). Elektrolitler ve kan gazı değerleri ile ter testi sonucu arasındaki Spearman korelasyon analizinde bikarbonat ile ter testi arasında (**p=0,044; r= -0,407**) ters orta düzeyde ilişki, klor ile ter testi arasında (**p=0,027; r=0,390**) zayıf ilişki vardı. Hastaların %38,7'sinin tanı öncesinde ve tanı anında Psödo-Bartter Sendromu (PBS) atağı geçirdiği tespit edildi. PBS olan hastalar ile olmayan hastaların ter testleri arasında anlamlı bir fark saptanmazken ( $p>0,05$ ) potasyum, klor ve bikarbonat arasında anlamlı fark vardı (**p=0,002, p=0,022, p=0,028**). PBS olan grupta klor ve potasyum değeri ortalamaları daha düşük ve bikarbonat değeri ortalaması daha yüksekti.

**Sonuç:** KF tanılı hastalarla yapılan bu çalışmada her hastanın ter testi sonucu pozitif değildi. Ter testinde klor ve diğer elektrolitlerin ölçümünün yapıldığı düşünülürse bu elektrolitlerdeki bozuklukların ter testi sonucunu etkileyebileceği düşünülebilir. Nitekim bu çalışmada klor düzeyi ter testi sonucu sınırdaki ve negatif çıkan hastalarda daha düşüktü. Ayrıca PBS tespit edilen hastaların potasyum ve klor değeri ortalamaları daha düşük iken, bikarbonat değeri ortalaması ise daha yüksekti. Bu da ter testi sonuçlarının yanlış negatif çıkmasına neden olabilecek bir durum olarak düşünülebilir. Tanı konulurken ter testinin yanlış negatif çıkması hasta, hasta yakınları ve tedavinin gecikmesi açısından olumsuz sonuçlar doğurur. Yanlış bir sonuç elde edilmemesi için ter testi yapılırken hastanın elektrolit düzeylerinin de kontrol edilmesi bu açıdan oldukça önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Kistik fibrozis, ter testi, yenidoğan tarama, psödo-bartter sendromu.

## ABSTRACT

# INVESTIGATION OF IMPACT OF ELECTROLYTE DISORDER ON THE SWEAT TEST OF NEWBORNS WITH POSITIVE RESULTING OF CYSTIC FIBROSIS SCREENING

Dr. Esra ERDİNÇ

THE MASTER THESIS

KONYA-2020

**Aim:** The aim of this study is to investigate the impact of electrolyte and asid-base status present at the time of admission to patients who were found to have a positive screening test for Cystic Fibrosis (CF) and who were referred to the Meram Medical Faculty Pediatric Chest Diseases Polyclinic for sweat testing.

**Materials and Methods:** In this study being planned as a retrospective study, files of patients whose Immune Reactive Trypsinogen (IRT) value was found to be high in the newborn screening test being realized between January 2015- December 2017 and who were directed to Necmettin Erbakan University Meram Medicine Faculty Pediatric Chest Diseases Polyclinic and whose sweat test was done, have been screened. Information available in the files of patients namely demographic information (age, gender), prenatal history (birth weight, mode of delivery, birth week), weight at the time of arrival, month of admission to the polyclinic, family history (kinship between parents, history of CF siblings), meconium ileus history, electrolyte levels (sodium, potassium, chlorine), asid-base status (pH, HCO<sub>3</sub>), sweat test results at the time of first arrival were gathered and evaluated for the research. SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) package program was used for analysis. Statistical significance was accepted as  $p < 0.05$ .

**Results:** Out of the 37 patients included in the study, 48.6% were girls and 51.4% were boys. Median age at the time of application was 43 (11-366) days. It was determined that 29.7% (n=11) of the patients had consanguinity between the parents and 18.9% (n=7) had a history of CF. The patients were most frequently admitted to the hospital in winter and spring months. Age-weight percentiles were below the 50th percentile at the time of diagnosis in 72.3% (n=27) of the patients who were diagnosed under the age of one. When the sweat test and electrolyte levels were compared according to the seasons in which they were diagnosed, no significant

difference was found between them ( $p > 0.05$ ). According to the sweat test groups of the patients (negative, borderline, positive), there was a significant difference between the first IRT value, second IRT value, chlorine and bicarbonate levels ( $p=0.010$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.036$ ,  $p=0.048$ ). Patients with positive sweat tests had significantly higher first IRT values and second IRT values. For the first IRT value, this difference was between the groups with negative and positive sweat test results and the groups that were borderline and positive ( $p=0.046$ ,  $p=0.034$ ). For the second IRT value, the difference was between the groups with negative and positive sweat test results and the borderline and positive groups ( $p=0.003$ ,  $p=0.017$ ). The difference for bicarbonate value was due to positive and borderline groups and the bicarbonate value was higher in the group whose sweat test was borderline ( $p=0.048$ ). In Spearman correlation analysis between electrolytes and blood gas values and sweat test result, there was an inverse moderate relationship between bicarbonate and sweat test ( $p=0.044$ ;  $r=-0.407$ ), and a weak relationship between chlorine and sweat test ( $p=0.027$ ;  $r=0.390$ ). It was found that 38.7% of the patients had an attack of Pseudo-Bartter Syndrome (PBS) before and at the time of diagnosis. While there was no significant difference between sweat tests of patients with and without PBS ( $p > 0.05$ ), there was a significant difference between potassium, chlorine and bicarbonate ( $p=0.002$ ,  $p=0.022$ ,  $p=0.028$ ). The mean chlorine and potassium values were lower and the bicarbonate values were higher in the group with PBS.

**Conclusions:** In this study conducted with patients diagnosed with CF, not all patients had a positive sweat test result. Considering that chlorine and other electrolytes are measured in the sweat test, it can be thought that the disturbances in these electrolytes may affect the result of the sweat test. Indeed, in this study, the chlorine level was lower in patients with borderline and negative sweat test results. In addition, the mean potassium and chlorine values of the patients with PBS were lower, while the average bicarbonate values were higher. This can be considered as a situation that may cause the sweat test results to be false negative. False negative sweat test while making the diagnosis has negative consequences for the patient, patient relatives and delay in treatment. In this respect, it is very important to check the electrolyte levels of the patient while performing a sweat test in order to avoid a false result.

**Keywords:** Cystic fibrosis, sweat test, newborn screening, pseudo-bartter syndrome.



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
TABLO LİSTESİ .....	xi
ŞEKİL LİSTESİ .....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Genetik .....	3
2.4. Patogenez.....	3
2.4.1. Akciğer Tutulumu.....	4
2.4.2. Cilt Tutulumu .....	5
2.4.3. Pankreas Tutulumu .....	6
2.4.4. Karaciğer Tutulumu .....	6
2.4.5. Renal Tutulum .....	6
2.4.6. Barsak Tutulumu .....	7
2.5. Klinik.....	7
2.5.1. Solunum Sistemi.....	7
2.5.2. Gastrointestinal Sistem .....	8
2.5.3. Elektrolit Bozukluğu .....	8
2.5.4. Endokrin Sistem .....	10
2.6. Yenidoğan Taraması .....	10
2.7. Tanı Koydurucu Testler.....	11
2.7.1. Ter Testi .....	11

2.7.2. Mutasyon Analizi .....	14
2.7.3. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü .....	14
2.8. Tanı.....	15
2.9. Tedavi.....	17
2.10. Kistik Fibrozis Hastalarında Takip ve Prognoz.....	18
2.11. Kistik Fibrozis ve Aile Hekimliği .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Araştırmanın Şekli .....	19
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....	19
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	19
3.4.Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	19
3.5. Etik Kurul Onayı ve Onam .....	20
3.6. Verilerin Toplama Araçları.....	20
3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	20
4. BULGULAR .....	21
5. TARTIŞMA .....	35
6. SONUÇLAR .....	42
7. ÖNERİLER.....	43
8. KAYNAKLAR.....	44

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**ABPA** : Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz

**ASL**: Airway Surface Liquid

**ATP**: Adenozin Trifosfat

**cAMP**: Siklik Adenosin Monofosfat

**Cl**: Klor

**HCO<sub>3</sub>**: Bikarbonat

**IRT**: Immun Reaktif Tripsinojen

**K**: Potasyum

**KF**: Kistik Fibrozis

**KFTR**: Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör

**Mg**: Magnezyum

**mRNA**: Messenger Ribonükleik Asit

**Na**: Sodyum

**PBS**: Psödo Bartter Sendromu

**PMNL**: Polimorfonükleer Lökositler

**QPIT**: Kantitatif Pilocarpine İyontoforez Testi

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: KF'nin yaşa göre ortaya çıkan klinik bulguları.....	9
Tablo 2: Ter testi klor değerinin yorumlanmasında kullanılan değer aralıkları .....	13
Tablo 3: Ter testi konduktivite değer aralıkları.....	13
Tablo 4: Hastaların sosyodemografik özellikleri .....	23
Tablo 5: Hastaların doğum haftası ve ağırlığı ortalamaları .....	24
Tablo 6: Hastaların doğum öyküsünü içeren bilgiler .....	24
Tablo 7: Hastaların tanı anı yaş ve kilolarının ortalama değerleri .....	25
Tablo 8: Birinci ter testi sonuçları.....	26
Tablo 9: Birinci ter testinde sınırdan çıkan hastaların ikinci ter testi sonuçları.....	26
Tablo 10: Hastaların IRT, ter testi ve elektrolit değerleri ortalamaları .....	27
Tablo 11: Hastaların tanı anındaki elektrolit düzeylerinin kategorik değerleri sayı ve yüzdeleri .....	28
Tablo 12: Birinci ter testi ile elektrolit düzeylerinin ortalamaları ve karşılaştırmaları .....	29
Tablo 13: Tanı alma mevsimlerine göre ter testi, elektrolit düzeyi ortalamaları ve karşılaştırılması .....	30
Tablo 14: KF hastalarında bazı parametrelerin kolerasyonu .....	31
Tablo 15: Elektrolit düzeylerinin kategorik ter testine göre yüzdeleri.....	32
Tablo 16: PBS olan ve olmayan grupların bazı özelliklerinin sayı ve yüzdeleri.....	33
Tablo 17: PBS olan ve olmayan grupların ter testi yenidoğan tarama testi sonuçlarının sayıları ve yüzdeleri.....	34
Tablo 18: PBS olan ve olmayan grupların bazı değerlerinin karşılaştırılması .....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Bazal koşullarda normal ve Kistik Fibrozlu havayolu epitelindeki iyon akışı .....	4
Şekil 2: KF yenidoğan tarama sonucu değerlendirme akış şeması .....	11
Şekil 3: Kistik Fibrozis tanısında kantitatif analiz ile ter testi sonucuna göre tanı yaklaşımı ..	16
Şekil 4: Hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	21
Şekil 5: Olguların anne-baba akrabalığı .....	22
Şekil 6: Hastaların başvuru mevsimlerine göre dağılımı.....	24
Şekil 7: Hastaların tanı anında bakılan yaş-kilo persentilleri .....	25

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kistik Fibrosis (KF), 1938 yılında Andersen tarafından 'Pankreasın Kistik Fibrozisi' olarak adlandırılan ve beyaz ırkta sık görülen bir genetik hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Hastalık otozomal resesif kalıtılmakta olup, görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı ise 1/25 olarak bildirilmektedir. Hastalığın insidansı popülasyonlar arasında farklılık göstermektedir (2).

KF geni 7. kromozomun uzun kolunda yer alır ve Kistik Fibrozis Transmembran Regulator (KFTR) proteinini kodlar. Bu protein havayolu epiteli, submukozal bezler, pankreas, karaciğer, ter bezleri ve üreme organları gibi birçok hücre tipinde bulunmaktadır. KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk, akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında klor (Cl) transportunun bozulmasına neden olur. Akciğerlerde ayrıca sodyum (Na) kanallarından ve bazolateral Na/K ATPaz pompalarından epitel hücrelerine sodyum Emilimini arttırmaktadır. İyon transportundaki bu değişiklikler, su Emiliminde bir artışa neden olurken, solunum yolunun yüzeyinde sıvı ve mukosilyer klirensin azalmasına neden olmaktadır (3,4).

En sık başvuru şekli kronik solunumsal ve gastrointestinal semptomlardır. Ancak bu bulguların ön planda olmadığı bebek olgularda, ciddi elektrolit ve asit baz bozukluğunun eşlik ettiği dehidratasyon kliniği olan Psödo-Bartter Sendromu (PBS) primer başvuru şekli olabilmektedir. PBS olarak tanımlanan bu tabloda hipokalemi, hipokloremi, metabolik alkaloz karakteristiktir ve çoğunlukla hiponatremi eşlik etmektedir (5).

Türkiye'de Kistik Fibrozis için yenidoğan tarama programı Ocak 2015 tarihi itibari ile başlamıştır. Bu tarama testi topuk kanında bakılan İmmun Reaktif Tripsinojen (IRT) analizine dayanır. Topuk kanından alınan örneklerde ilk IRT değeri yüksek saptanan bebeklerde ( $IRT \geq 90$  ng/ml), ikinci test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler ( $IRT \geq 70$  ng/ml) ilgili ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir (6, 41). Hastalığın tanısının konmasında ter testi, mutasyon analizi ve nazal potansiyel fark ölçümü gibi farklı testler kullanılmaktadır. Tanıda altın standart ter testi yapılmasıdır. Yenidoğan tarama programında KF açısından pozitif saptanan, Kistik Fibrozis'i destekleyen klinik bulguları olan, ailesinde Kistik Fibrozisli bireyler olan hastalarda ter testi yapılmalıdır (7,8).

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ter testi yapılmasında konduktivite ölçümü kullanılmaktadır. Bu ölçümde 0-50 mmol/l negatif değer, 50-90 mmol/l sınırdaki değer, 90 mmol/l ve üzeri pozitif değer kabul edilmektedir (6).

Literatürde özellikle Türkiye gibi Akdeniz iklimi olan ülkelerde KF'e sıklıkla eşlik eden Psödo-Bartter Sendromu göz önüne alınarak ilk tanı anında ter testi ile beraber elektrolit bakılmasına da gerek duyulabilir. Rutin algoritmada olmamasına rağmen pozitif tarama ile gelen ter testi yapılacak hastalarda eş zamanlı olarak sodyum, potasyum, klor ve kan gazı bakılması gerektiği düşünülebilir. Çünkü; bu elektrolitlerdeki düşüklük ter testinde bakılan klor veya iletkenlik ölçümünde bakılan elektrolitleri etkileyerek sonuçların normal (yalancı negatiflik) veya ara değerde çıkmasına neden olabilir. Nitekim bu konuya dikkat çeken yayınlar olmakla birlikte eş zamanlı olarak sodyum, potasyum, klor ve kan gazı bakılması gerektiğine dayanak oluşturabilecek çalışma yoktur.

**Bu çalışmada amaç;** yenidoğan tarama testi pozitif saptanan, ter testi yapılması için yönlendirilen hastaların tanı anındaki elektrolit ve kan gazı değerlerinin ter testi üzerindeki etkisini araştırmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım**

KF ter bezleri, pankreas, solunum sistemi, gastrointestinal ve üreme sistemlerinin müköz bezleri gibi bir çok sistemi tutan metabolik bir hastalıktır. Hastalık 1938 yılında bir çocuk patoloğu olan Dr. Dorothy Anderson tarafından tanımlanmıştır (9) .

Kistik Fibrozis Transmembran Regülatörü adı verilen KFTR'nin klor iyon kanalındaki bozukluktan kaynaklanır. Bu kanal hava yollarını ve bağırsak lümenini, pankreas, testisler ve ter bezlerinde bulunan epitelyumun normal işlevi için gereklidir. Anyon akışı olmadan su hareketi yavaşlar, susuz mukus akciğerde birikir, tıkanıklığa sebep olur. Sonuçta ölümcül bakteriyel enfeksiyonlar gelişir (10).

### **2.2. Epidemiyoloji**

Hastalığın kalıtım modeli otozomal resesif olup, görülme sıklığı 1/2000-3500 canlı doğumda bir, taşıyıcılık oranı ise 1/25 oranında bildirilmiştir. Hastalığın insidansının popülasyonlar arasında farklılık gösterdiği belirtilmektedir (2). Türkiye'de Kistik Fibrozis

sıklığı yapılan bir çalışmada 1/3000 olduğu bulunmuştur (11). Hangül ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlamış oldukları bir çalışmada Konya'da Kistik Fibrozis sıklığı 10000 canlı doğumda 2,9, Kayseri'de Kistik Fibrozis sıklığı 10000 canlı doğumda 2,8 olarak bulunmuştur (12).

### **2.3. Genetik**

Otozomal resesif geçişi olan bir hastalıktır. Epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde klor kanalı olarak görev yapan 1480 aminoasitlik 'Kistik Fibrozis Transmembran Kondüktör Protein'in (KFTR) sentezini sağlayan 7. kromozomun uzun kolu üzerinde 230 kb gen mutasyonu sonucu oluşur (9). KFTR, ağırlıklı olarak siklik adenosin monofosfat (cAMP) ile düzenlenen bir klorür kanalı olarak işlev görür ancak aynı zamanda bikarbonatın ve daha az miktarda başka anyonların salgılanmasına da aracılık eder. Kanalı açmak için ATP gerekli olmasına rağmen, bir kez açıldığında elektrokimyasal gradyanlar boyunca iyonların pasif hareketi vardır (13).

İlk defa 1989 yılında tanımlanan ve en sık görülen mutasyon Delta F508 mutasyonudur (14) ve 1995 yılında yapılan bir çalışmada Türk toplumundaki KF'li hastalarında %20-30 oranında bulunduğu tespit edilmiştir (15).

### **2.4. Patogenez**

Tüm egzokrin bezlerin epitellerini etkileyebilen bir hastalık olan KF, epitel hücre membranındaki KFTR adlı klor kanalının defekti sonucunda ortaya çıkar (4). KFTR epitel hücrelerinin apikal zarında bulunan adenosin trifosfat (ATP) bağlayıcı kaset taşıyıcı süper ailesinin siklik adenosin monofosfatına (cAMP) bağımlı bir üyesidir. KFTR, sodyum, potasyum, klorür kanalları, sodyum bikarbonat ve aquaporin kanallarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. KFTR'nin diğer fonksiyonları; vezikül taşınmasının düzenlenmesi, ATP salınımı ve enflamatuar epitelial mediatörlerin (İnterlökin 8-10 ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz) ekspresyonunu içerir (16).

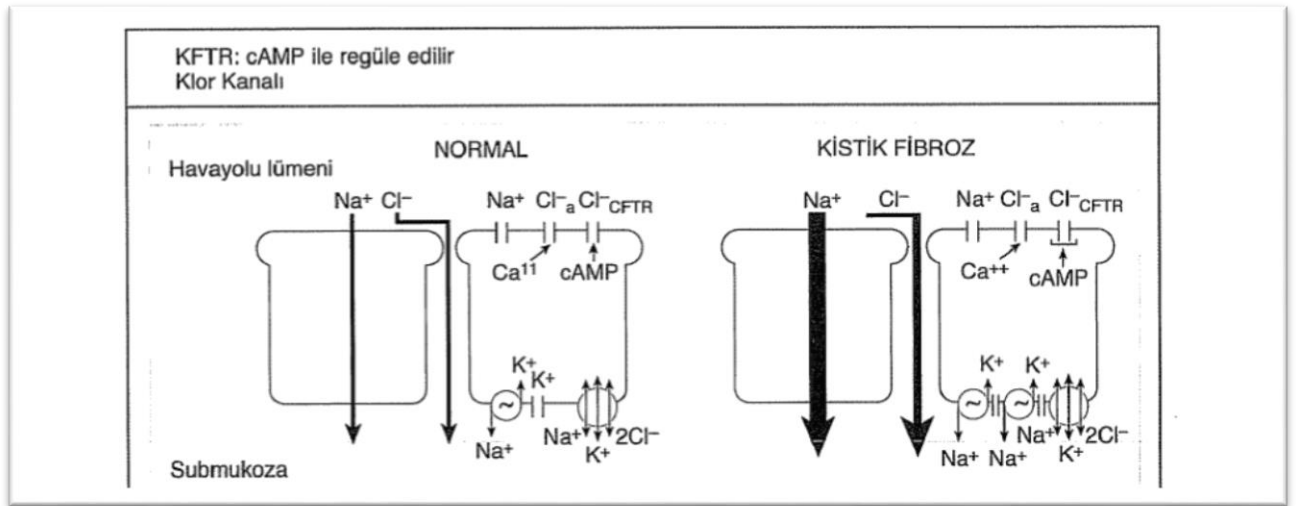
KFTR'deki yapısal ve fonksiyonel bozukluk akciğer, pankreas, karaciğer, barsaklar, ter bezleri ve epididim gibi organların epitelyum hücre plazma membranında Cl transportunun bozulmasına neden olmakla birlikte akciğerlerde ayrıca Na<sup>+</sup> kanallarından ve bazolateral Na/K ATPaz pompalarından epitel hücrelerine sodyum emilimini arttırmaktadır. İyon transportundaki bu değişiklikler, su emiliminde bir artışa neden olurken, solunum yolunun yüzeyinde sıvı ve mukosilyer klirensin azalmasına neden olmaktadır (3,4). Salgı epitel

hücrelerindeki disfonksiyonel KFTR, önemli bir patolojik sonuç olarak akciğer hava yollarında ve pankreatik kanallarda tıkanmalara neden olur (16).

Kistik Fibrozis hastalarında mortalite ve morbiditenin en sık nedeni akciğer tutulumudur, diğer organlardaki etkileri de genel hastalık yükünü önemli ölçüde etkilemektedir (13).

### 2.4.1. Akciğer Tutulumu

Kistik Fibrozis hastalığında yaşam kalitesini ve süresini belirleyen en önemli organ tutulumu akciğerlerdir (17). Akciğer patogeneziyle ilgili hipotezlerden biri “düşük hacim hipotezi”dir. Bu hipoteze göre KFTR fonksiyonundaki bozukluk nedeniyle sodyumun emilimi artar, klor absorpsiyonunda ise bozulma olur ve buna bağlı olarak sekresyonların viskozitelerinin artmasına bağlı perisilyer sıvıda su hacminde azalma meydana gelmesi neticesinde silyer fonksiyonlarda bozulmalar olur, mukus stazı gelişir. Sonuç olarak, kronik bakteriyel enfeksiyona yatkın bir ortam oluşur (18). Bunun ileri aşaması kendini bronşektazi olarak gösterir ve özellikle üst lobları tutan, yaygın bronşektazi hastağın klasik akciğer bulgusudur. Akciğerdeki zedelenmenin artması ile fibrozis ilerler ve solunum yetmezliği görülür (17). İyon akışı Şekil-1’de gösterilmiştir.



Şekil 1: Bazal koşullarda normal ve Kistik Fibrozlu havayolu epitelindeki iyon akışı (4)

Bir diğer hipotez ise “tuz fazlalığı” hipotezidir. Bu hipoteze göre, solunum yolu sıvısında elektrolit dengesizliğine bağlı olarak “beta defensin, lizozim, laktoferrin” gibi antibakteriyel proteinlerin fonksiyonlarında bozulma sonucu bakteriyel enfeksiyonlar meydana



gelmekte ve tekrarlayan enfeksiyonlar sonrası akciğer harabiyeti oluşmaktadır. Bu iki hipotez haricinde akciğer tutulumunun patogeneğinde başka mekanizmalar da öne sürülmüştür (19).

KF'de ortaya çıkan inflamasyonun, mevcut mikroorganizmaların yok edilmesi için gerekenden süre ve miktar olarak fazla olduğu görülmüş ve bunun sebebi olarak hava yolunda fazla bulunan IL-8 ve Lökotrien B<sub>4</sub>'ün çok sayıda nötrofilin o bölgeye göç etmesine neden olması olarak tespit edilmiş. KF'li hastaların solunum yollarındaki inflamatuvar hücrelerin büyük çoğunluğunu polimorfonükleer lökositler (PMNL) oluşturur. Bakterilerin ve PMNL'lerin parçalanması sonucu ortaya çıkan DNA'lar koyu olan sekresyonların daha da koyulaşmasına neden olur ve bu da obstrüksiyonun artmasıyla sonuçlanır. Proteazlar, fizyolojik koşullarda intraselüler ve ekstraselüler bakterilerin öldürülmesinde önemli rol üstlenmelerine rağmen, kronik hastalık durumunda proteaz-antiproteazlar arasındaki dengenin bozulması ile akciğer hasarı oluşmaya başlar, bu da bronşektazi ve amfizem ile sonuçlanır. Proteazlar arasında bilinen en önemli role sahip olan elastazdır (20).

KF'li hastalarda solunum yollarında bazı mikroorganizmaların çok sık görüldüğü bilinmektedir (17). En çok görülen bakteriyel patojenler arasında *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ve *Burkholderia cepacia* kompleksi bulunur ve *P. aeruginosa* KF'de en çok üreyen patojen olup akciğer enfeksiyonuna neden olur (16).

#### **2.4.2. Cilt Tutulumu**

KFTR, elektrolit ve sıvı salgılanmasına ek olarak bu maddelerin emiliminde de önemli bir role sahiptir. KF'li kişilerde, işlevsiz KFTR her iki süreci de etkiler ve bu hastalığın önemli klinik belirtilerine yol açar (21). Bozuk KFTR nedeni ile hücreden dışarı klor sekresyonu olmaz. Sodyum kanallarının da ikincil etkilenmesi ile hücre içine sodyum girişi artar ve oluşan sekresyon su ve elektrolitten fakir hale gelir (22). Ter bezlerinde durum farklıdır. Ter kanalının klor emilimini engelleyememesi sodyum naklini de önler ve bu nedenle tuz emilimi belirgin şekilde azalır ve ter sodyum klorür seviyeleri artar ve bu da hastalığın ayırt edici özelliklerinden biri olan anormal bir 'tuzlu' ter üretir. Normal koşullar altında bu önemli bir klinik problem olmamasına rağmen, sıcak ve nemli koşullar sırasında, KF'li insanlar aşırı tuz ve sıvıyı kaybedebilir, bu da dehidrasyona ve ısı kaybına neden olabilir. Nitekim, ter artış tanı amacıyla bugün hala kullanılan Kantitatif Pilocarpine İyontoforez Testi (QPIT) temelini oluşturur (21).

### **2.4.3. Pankreas Tutulumu**

Kistik Fibrozis'te pankreas en erken ve en ciddi şekilde etkilenen organlardan biridir. Birçok epitel dokuda bulunan KFTR proteini, pankreatik duktal epitelde de yüksek oranda eksprese edilir ve anyonların ve sıvının duktal lümenine sekresyonunda rol oynar (23). Bikarbonat salınması için epitelde klor ile değişimin olması gerekmektedir ve fakat anormal KFTR proteini sentezlenmesi nedeniyle yeterli klor düzeyi oluşmadığından, klor-bikarbonat değişimi yapılamamakta veya yetersiz olmaktadır. Sonuçta proteinden zengin asiner hücre salgıları yoğun yapışkan bir hal alarak KF'ye özgü bulgular olan pankreas kanallarında tıkanıklığa, ikincil asiner hücre hasarlarına, fibroze, ekzokrin pankreas yetersizliğine, kist oluşumuna, kalsifikasyon ve pankreasta yaygın küçülmeye neden olur (24).

KF'de bu değişiklikler intrauterin hayatta başlar ve doğumdan sonra küçük kanalların etkilenmesi ve ardından büyük kanal tıkanıklığına yol açan süreç devam eder. Doğumda ve doğum sonrası birkaç ay boyunca, pankreastan salınan proteinlerin kan dolaşımına salınımı olur ki KF için yenidoğan tarama testinin temelini oluşturan IRT bu şekilde salınır. Ekzokrin pankreasın bu salgılama sorununa rağmen bebekler çoğunlukla asemptomatik olabilmektedir (23).

### **2.4.4. Karaciğer Tutulumu**

KF'de karaciğer tutulumu biliyer epitelin sekretuar fonksiyonun bozulmasına bağlı olarak gelişir. KFTR safra kanallarını ve safra kesesini döşeyen epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunur, hepatosit ve diğer karaciğer hücrelerinde bulunmaz. Bu proteinin işlevinin bozulması safra kanalının akışkanlığını ve alkalizasyonunu azaltarak intrahepatik safra kanallarının tıkanmasına ve safra yollarında hücre hasarıyla birlikte periportal fibroze neden olmaktadır. Kistik Fibrozis'te karaciğer tutulumu asemptomatik karaciğer enzim yüksekliğinden biliyer siroza kadar uzanan geniş bir yelpazeye sahiptir (25).

### **2.4.5. Renal Tutulum**

KFTR'nin böbreklerde özellikle korteks ve dış medullada messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonu olduğu bilinmektedir ve proksimal ve distal tübül epitelinin apikal bölgelerinde gösterilmiştir. KF'li kişilerin Bartter benzeri hipokalemik hipokloremik metabolik alkaloz tablosuna (Psödo-Bartter Sendromu) eğilimleri vardır, idrarda NaCl atılımı azalır ve idrar konsantrasyonunda bozukluk olabilir. Bunların böbrek fonksiyonlarında primer bir

bozukluktan mı yoksa hücre dışı sıvı hacmindeki değişikliklerden mi kaynaklandığı tam olarak açıklanamamıştır (26).

#### **2.4.6. Barsak Tutulumu**

KF'de barsakların tutulumu hem birincil mukozal KFTR defektine, hem de pankreas ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak gerçekleşir ve malabsorpsiyona ait klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Pankreatik bikarbonatın duodenuma geçişi azalır, duodenum pH artar, pankreatik enzimleri etkisiz hale gelir ve safra tuzlarını çöker. Hem suyu hem de elektrolit transportunu etkileyen mukozal taşıma anormallikleri barsak mukozasında KFTR defekti ile ilişkili görünmüştür (27). KFTR proteinindeki defekt nedeniyle oluşan visköz materyal gastrointestinal sistemde obstrüksiyona neden olur (7).

### **2.5. Klinik**

Kistik Fibrozis'in en önemli karakteristik özellikleri salgı bezlerindeki fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen solunum yolunun kronik tıkanıklığı ve infeksiyonu, ekzokrin pankreas yetersizliği ve terde yükselen elektrolit seviyeleridir (22). Tutulan organlara göre farklı türde komplikasyon görülebilmektedir. Büyüme gelişme geriliği, bronşektazi, vitaminozlar, rektal prolapsus, gastroözofageal reflü, mekonyum ileusu, yineleyen pankreatit atakları, karaciğerde yağlanma, siroz, diyabetes mellitus gibi birçok komplikasyon hastalarda görülebilir (28).

Kistik Fibrozis'te klinik bulgular mutasyon tipine, tutulan organlara, tanı yaşı ve gelişen komplikasyonlara göre değişkenlik göstermektedir (9). KF'in yenidoğan tarama programına girmesiyle çocuklar semptomlar başlamadan tanı alabilmektedir (3).

#### **2.5.1. Solunum Sistemi**

Kistik Fibrozis'te akciğerler doğumda normal olabilmekle birlikte inflamasyon ve enfeksiyonlar hızla gelişebilir ve bunun sonucunda öksürük, vizing, solunum sıkıntısı, takipne, retraksiyonlar ve hipoksi gelişebilir (4). Hastalığın her dönemde en sık görülen semptomu öksürüktür, başlangıçta kuru iken, giderek balgamlı bir hal alır, kronik ya da tekrar edici niteliktedir. Akciğer enfeksiyonlarının devam ettikçe bronşektazi, atelettazi, kor pulmonale, çomak parmak oluşumu, solunum yetmezliği gibi bulgular görülmeye başlar ve yaşam kalitesi belirgin ölçüde azalır (3).

Adölesan ve okul çağı çocuklarında en sık görülen semptomlardan bazıları ağızdan solunum, uyku bozuklukları ve burun tıkanıklığıdır, ayrıca pürülan burun akıntısı, nazal lateral duvarda şişkinlik, nazal polipler de görülebilmektedir (29).

Erişkinlerde tekrarlayan nazal polipler, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, kronik öksürük ve balgam çıkarma, pansinüzit, bronşektazi bu yaş grubu için en sık başvuru nedenleridir (30).

### **2.5.2. Gastrointestinal Sistem**

KF'li yenidoğanların %15-20'sinde mekonyum ileusu gelişir. Mekonyum ileusu olan bebeklerde intestinal obstrüksiyon, peritonit, intestinal atrezi ve perforasyon vs. gibi bazı komplikasyonlar gelişebilir (3).

Kistik Fibrozis'te pankreas tutulumuna bağlı kronik pankreatit gelişebilir (24). Pankreatik yetmezlik semptomlar olmadan da gelişebilir, yetmezliğe bağlı yağlı, kötü kokulu ve çok miktarda gaita yapma gibi yakınmalar, batında distansiyon ve gaz problemleri görülebilir. Bebek ve çocukta gelişememe veya yetişkinlikte açıklanamayan kilo kaybı gibi semptomlarla hastalar başvurabilir (9).

KFTR fonksiyonunun bozulması neticesinde safranin akışkanlığı ve alkalinizasyonu azalarak intrahepatik safra kanallarının koyulaşmış safra ile tıkanması sonucu sarılık ve hepatosplenomegali gelişebilir (31). Rektal prolapsus ve tekrarlayan invajinasyon atakları, apandisit, gastroözefajial reflü, distal intestinal obstrüksiyon sendromu oluşabilecek diğer gastrointestinal hastalıklardandır (32).

### **2.5.3. Elektrolit Bozukluğu**

KF'de sıcak hava ya da yüksek ateş ile aşırı terleme dehidratasyon ve dolaşım yetmezliği epizodlarına yol açabilir. Deride tuz kristalleri oluşması ve terin tadının tuzlu olması KF'in spesifik klinik bulgularındandır (33).

KF hastalarında en sık görülen komplikasyonlardan biri PBS'dir. Bartter sendromu, henle kulpunun kalın kolunda tuz emilim bozukluğu ile seyreden, nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genel olarak metabolik alkaloz, hipokalemi, hiperkalsiüri, artmış renin-aldosteraon düzeylerine rağmen normal kan basıncı ile karakterizedir (34). İdrarla aşırı Na, K, Cl kaybı olur. Bartter sendromu bulguları olan, ancak idrar elektrolitleri normal bulunan klinik tabloya ise Psödo-Bartter Sendromu denir (35).

Bebeklik döneminde hiponatremi, hipokalemi ve hipokloremi ile birlikte metabolik alkaloz ender görülen bir durumdur. Görülmesi halinde, yeterli elektrolit desteği yapılmaksızın uzun süre mide drenajı uygulanması, ishal-kusma, pilor stenozu, renal patolojiler, diüretik kullanımı, BS ve KF akla gelmelidir. PBS'nun sıcak iklime sahip bölgelerde anne sütü ile beslenen küçük çocuklarda, KF'in başlangıç klinik tablosu şeklinde ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (36). Özellikle sıcak ve kuru iklimlerde, terde sıvı ve elektrolit kaybının fazla miktarda olduğu yaz mevsimlerinde görülmesine rağmen, bazı bölgelerdeki kültürel farklılıklar sebebiyle kış aylarında fazla kıyafet giydirme nedeniyle bu mevsimlerde de görülebilmektedir. Fustik ve ark., Makedonya'da 12 ayın altında yeni tanı alan KF hastalarında PBS kliniğininin %16,5 hastada ortaya çıktığını, bu başvuruların yaz ayları ve sıcak hava ile ilişkisini bildirmişlerdir (5). Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PBS atakları tüm yıl görülmesine rağmen yaz aylarında daha sık görülmüştür. Tüm hastaların ilk ataklarını yedi ayın altında geçirdikleri tespit edilmiştir (37). KF'in yaşa göre ortaya çıkan klinik bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: KF'nin yaşa göre ortaya çıkan klinik bulguları (4)**

<b>Yenidoğan dönemi</b>	<b>Süt Çocukluğu/çocukluk</b>	<b>Adölesan/Erişkin</b>
-Öksürük, vizing, takipne	-Tekrarlayan bronşiyolit	-Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, bronşektazi
-Akciğer grafisinde havalanma artışı	-Pnömoni	-Kronik sinüzit
-Atelektazi	-Atelektazi, bronşektazi	-Tekrarlayan nazal polip
-Mekonyum ileusu	-Bronşial obstrüksiyon/vizing	-Tekrarlayan pankreatit
-Solunum sıkıntısı	-Mekonyum ileusu	-Distal intestinal obstrüksiyon sendromu
-İntestinal atrezi	-Pankreatik yetmezlik	-Pankreatik yetmezlik
-Kilo alamama	-Pektal prolapsus	-Gecikmiş puberte
-Uzamış sarılık	-Hiponatremik hipokloremik metabolik alkaloz (=PBS)	-Konjenital bilateral vaz deferens yokluğuna ikincil azospermi
	-Yağlı, pis kokulu gaita, batın distansiyonu	-Diabetes mellitus
	-Büyüme geriliği ve kilo alamama	
	-Tekrarlayan sinüzit, nazal polipler	
	-Akut pankreatit, kolestaz, safra taşı, biliyer siroz	

#### 2.5.4. Endokrin Sistem

KF'li hastalar D vitamini eksikliği ve yetersizliğine ve kalsiyum emiliminin bozulmasına bağlı olarak kemik hastalığı, yavaş boy uzaması ve hipogonadizm dahil olmak üzere bir dizi önemli endokrin anormalliklere sahip olabilir (38). KF hastalarının yaklaşık %30'unda glikoz intoleransı geliştiği (32) ve 13 yaş ve üzeri hastaların %17'sinde tip 1 diyabet gelişimi olduğu belirtilmektedir (33).

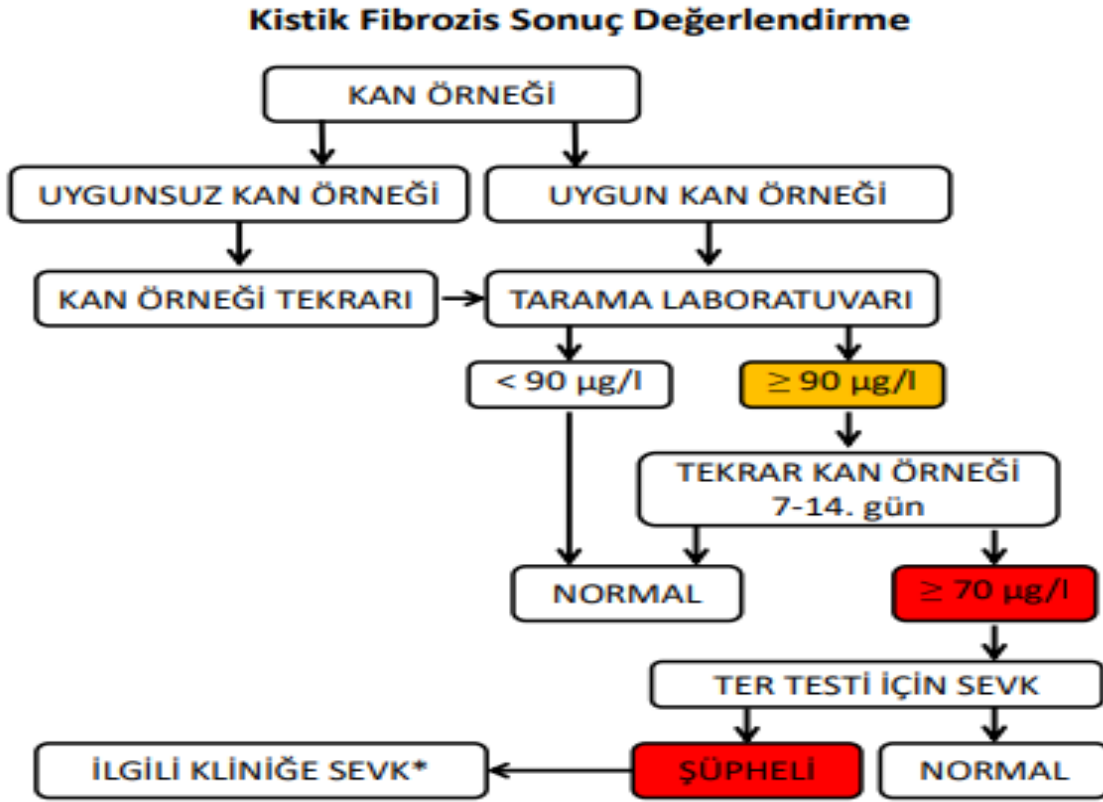
Erkeklerin %95'i wolf kanalının gelişimdeki bozukluktan dolayı azospermiktir. Kadınlarda ise mukus tıkaçları nedeniyle gelişen kronik servisit nedeniyle fertilitite azalmıştır (3).

#### 2.6. Yenidoğan Taraması

Yenidoğan taramasının temel amacı, hastaların morbidite ve mortalitesini azaltmaktır. Erken tanı ile hastalar özel KF merkezlerinde tedavi edilirse, morbidite azaltabilir ve hastaların ömrü uzayabilir (39).

KF tarama programlarının ilk aşaması, yenidoğanda topuktan alınan kurutulmuş kan örneğinde IRT seviyesinin ölçülmesiyle başlar (40). KF'li yenidoğanlarda IRT değerleri yüksektir ancak sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek değerler görülebilir. Bununla birlikte IRT değerleri KF'li bebeklerde bir kaç ay yüksek kalırken yanlış pozitif değerler bir kaç haftada normale döner. Yenidoğan taramasının özgülüğünü arttırmak için doğumda yüksek IRT değerleri saptanan bebeklerde ikinci bir test yapılır ve devam eden IRT yüksekliği olan bebeklerde ter testi yapılır (4).

Türkiye'de 01,01,2015 tarihi itibari ile Kistik Fibrozis taraması yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Bu tarama testinde topuk kanında IRT düzeyi ölçümü yapılmaktadır. İlk IRT değeri yüksek saptanan bebeklerde ( $IRT \geq 90$  ng/ml), ikinci test yapılır; devam eden IRT yüksekliği olan bebekler ( $IRT \geq 70$  ng/ml) ilgili ter testi yapan merkezlere yönlendirilmektedir (6, 41). Yenidoğan topuk tarama testi sonuç değerlendirme şeması Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: KF yenidoğan tarama sonucu değerlendirme akış şeması (41)

## 2.7. Tanı Koydurucu Testler

Kistik Fibrozis tanısının konmasında ter testi, gen mutasyon analizi, nazal potansiyel farkı ölçümü gibi yöntemler kullanılmaktadır.

### 2.7.1. Ter Testi

Kistik Fibrozis tanısının konmasında altın standart ter testidir (7). Tipik klinik bulgular gösteren KF'li hastaların büyük bir kısmında ter testi tanı koydurucudur. Ancak atipik klinik bulguları olan hastalarda terdeki klor düzeyleri tanı koydurucu olmayabilir veya nadiren genetik testle tanı konan ter testi negatif KF'li hastalar görülebilir. Bazı hastalıklarda ter testi yanlış pozitif çıkabilir ancak bunlar genellikle klinik bulgularıyla KF'den ayırt edilebilir (4). Bazı hastalarda yanlış negatif de çıkabilmektedir. Başaran ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları bir olgu sunumunda yenidoğan tarama sonucu negatif olan beş aylık hasta Psödo-Bartter Sendromu ve bronkopnömoni tanısıyla takip edilmekte iken yapılan ter testi sonuçları normal çıkmış fakat gönderilen test analizi sonucunda iki gen mutasyonu saptanıp KF tanısı konulabilmiştir (42).

Ter testi sonuçlarını etkileyebilecek patolojiler;

**Ter testinde yanlış pozitif sonuç çıkmasına sebep olabilecek patolojiler;**

- Atopik dermatit (egzama)
- Yetersiz beslenme
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Ektodermal displazi
- Klinefelter sendromu
- Nefrojenik diyabet insipidus
- Adrenal yetmezlik
- Hipotiroidi
- Otonom fonksiyon bozukluğu

**Ter testinde yanlış negatif sonuç çıkmasına neden olabilecek patolojiler;**

- Numunenin seyreltilmesi
- Yetersiz beslenme
- Periferik ödem
- Düşük ter oranı (yetersiz numune)
- Hipoproteinemi
- Korunmuş ter kanalı fonksiyonlu CFTR mutasyonları (3,81)

Ter testi iki yöntem ile yapılmaktadır:

1-Ter klorunun kantitatif analizi (Gibson Cooke yöntemi)

2-Konduktivite yöntemi (Macroduct yöntemi)

Ter testi terdeki klor miktarının kantitatif olarak ölçülmesidir. Ayrıca ter testinde konduktivite (iletkenlik) ölçümü de yapılabilmektedir. Konduktivite ölçümünde klor dışındaki diğer iyonlar sodyum ve potasyum klor ile beraber ölçülür (6). Altı aylıktan küçük çocuklarda 30 mmol/L'den küçük ter klor değerleri normal olarak kabul edilir. Altı aylıktan büyük çocuklarda terdeki klor konsantrasyonunun 60 mmol/L üzerinde olması KF için tanı koydurucudur ve bu değer 40 mmol/L altında olması durumunda KF hastalığı düşük olasılıklıdır. 40 ve 60 mmol/L arasındaki değerler atipik KF hastalarında görülebilir. Ter klor düzeyinin 160 mmol/L üzerinde olması fizyolojik değildir ve test tekrarlanmalıdır (4,30). Ter testi klor değerinin yorumlanmasında kullanılan değer aralıkları ve yorumlaması Tablo-2'de gösterilmiştir.



**Tablo 2: Ter testi klor değerinin yorumlanmasında kullanılan değer aralıkları**

Yaş	Terde klor düzeyi(mmol/L)	Yorum
<6 ay	<30	Negatif test KF olasılığı çok düşük
≥6 ay	<40	Negatif test KF olasılığı çok düşük
<6 ay	30-60	Sınırdaki değer Test tekrar ve ileri inceleme gerekir.
≥6 ay	40-60	Sınırdaki değer Test tekrar ve ileri inceleme gerekir.
Tüm yaşlar	≥60	Pozitif test KF tanısını destekler

Ter testinde konduktivite (iletkenlik) ölçümü de kullanılmaktadır. Bu ölçümde 0-50 mmol/L negatif değer, 50-90 mmol/L sınırdaki değer, 90 mmol/L ve üzeri pozitif değer kabul edilmektedir (6) ve Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3: Ter testi konduktivite değer aralıkları**

Terde konduktivite ölçümü değer aralıkları (mmol/L)	
0-50	Negatif test KF olasılığı çok düşük
50-90	Sınırdaki değer Test tekrar ve ileri inceleme gerekir.
≥90	Pozitif test KF tanısını destekler

**Kimlere ter testi yapılmalıdır?**

- a. Pozitif KF yenidoğan tarama testi (yüksek immünoaktif tripsin)
  - b. KF'yi düşündüren klinik bulguları olan hastalar
- KF'li bebekler yenidoğan döneminde mekonyum ileusu ile başvurabilirler. Sık sık akciğer enfeksiyonları, gelişme geriliği görülebilir ve katı, soluk dışkılarına sahip olabilirler.

- Daha büyük çocuklarda belirtiler arasında kronik akciğer hastalığı bulguları ve pankreas yetmezliğine bağlı malabsorpsiyon, kronik karaciğer hastalığı bulunur. Çomak parmak sıklıkla görülür ve Staphylococcus aureus veya Pseudomonas aeruginosa balgamdan sıklıkla ürer.
  - Yetişkinlerde daha hafif semptomlar mevcut olabilir. Vas deferens yokluğu nedeniyle izole obstrüktif azospermi ile başvuran erkek hastalarda KF düşünülmelidir.
- c. Ailede KF öyküsü veya ailede KF taşıyıcı kişi olması (43).

### **Kimlere ter testi yapılmamalıdır?**

Bebeklerde başarılı bir test olasılığını arttırmak için, en az 2 kg ağırlığında, 36 haftalıktan büyük olan ve en az 2 haftalık olan bireylerde iki taraflı ter klorür testi yapılmalıdır (8). Hasta akut olarak iyi durumda değilse, susuz kalıyorsa, ödemli veya kortikosteroid alıyorsa test gecikmelidir (7,43). Test, 48 saatten küçük bebeklerde kontrendikedir, çünkü yaşamın ilk gününde ter elektrolitleri (sodyum >70 mmol/L) yüksek konsantrasyonlarda bulunabilir (44).

### **2.7.2. Mutasyon Analizi**

KF'de 2000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (45). İlk tanımlanan ve en sık görülen mutasyon Delta F508 mutasyonudur ve Türk toplumundaki KF'li hastalarda %20-30 oranında bulunur (15). KFTR proteini genetik analiz panelinin mutasyon belirleme oranı >%95 olmalıdır. Klinik bulguları uyumlu olan bir olguda, bilinen iki KF mutasyonunun gösterilmesi tanıyı doğrulamaktadır ancak mutasyon tespit edilmese bile bu hastalığı ekarte ettirmez (30).

### **2.7.3. Nazal Potansiyel Fark Ölçümü**

Kistik Fibrozis'i olan ancak klasik tanı kriterlerini karşılamayan bireyleri değerlendirmede yardımcı bir diğer yöntem, nazal transepitelyal potansiyel farkının (NPD) ölçülmesidir (7,48).

Solunum yolu epiteli, Na ve Cl gibi iyonların transportu ile solunum yolu yüzeyindeki sıvının kompozisyonunu düzenler. İyonların bu aktif transportu, transepitelyal bir fark yaratır ve bu potansiyel fark in vivo olarak nazal epitelde ölçülebilir. Bu ölçülen değer yardımcı test olarak kullanılır (47).

## 2.8. Tanı

KF tanısının konmasında öncelikli olarak hastanın şikayetleri ve aile öyküsü en önemli basamaktır. Bunun yanında yenidoğan tarama programı ile taranan çocuklarda yüksek IRT düzeyi KF tanısı için önemli bir bulgudur. Hastalığın tanısının konmasında ter testi, mutasyon analizleri ve nazal potansiyel fark ölçümü gibi farklı testler kullanılmaktadır. KF tanısını doğrulamak için birincil test ter klorür testidir (8). Kullanılan tanı algoritması Şekil-3'te gösterilmiştir.

KF tanısındaki uygulanan testlerin sonuçlarının yorumlanması;

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

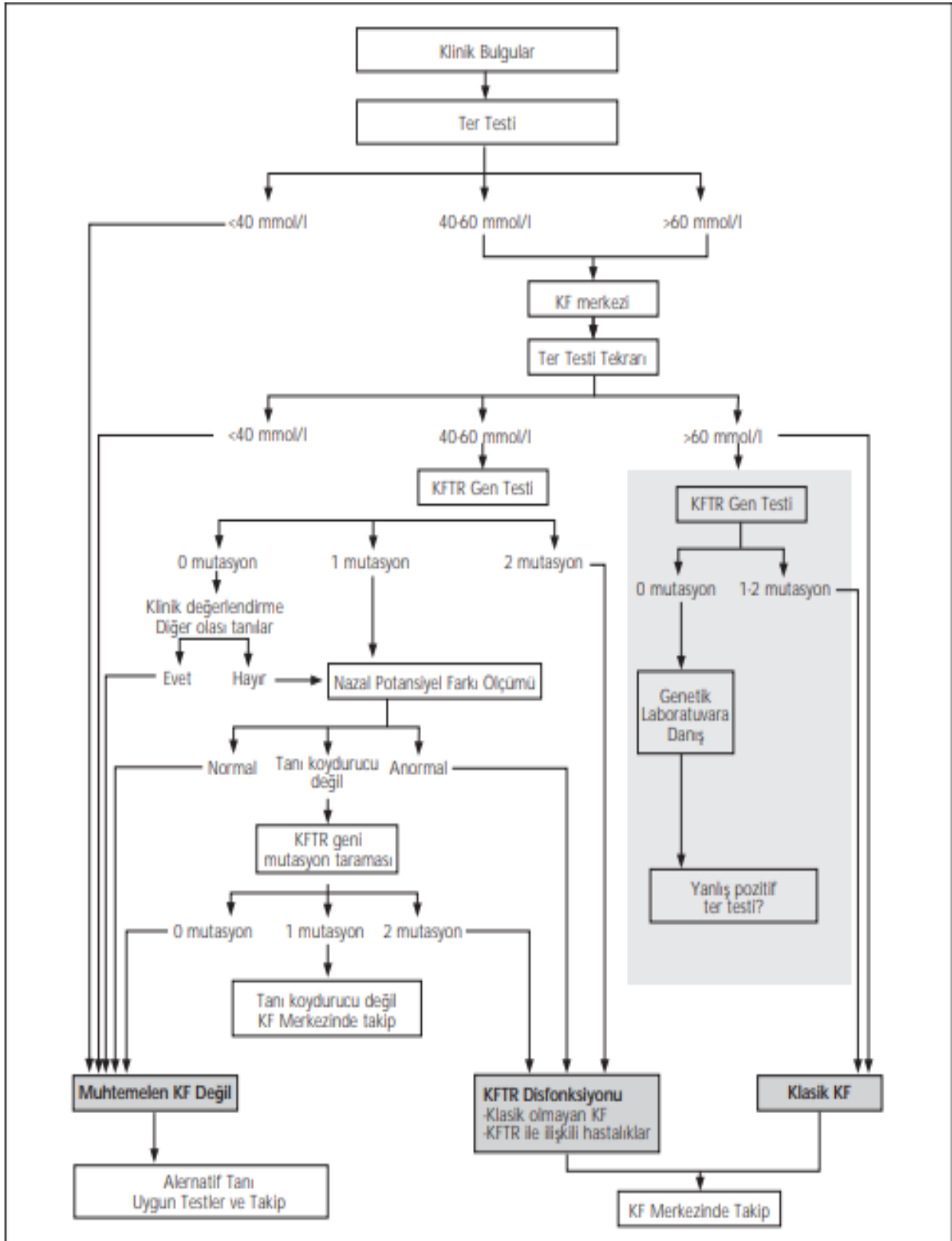
2. 6 aylıktan büyük çocukta ter testi 40 mmol/L'den küçük değerde ise bu hastada KF hastalığı olma olasılığı düşüktür. Ancak 2 tane KF'e neden olan mutasyon saptanırsa bu hastalara KF tanısı konur.

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

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

b) KF'ye neden olabilecek mutasyon saptanmaz veya tek bir mutasyon saptanır ise ve KFTR ile ilişkili hastalık düşündürülen klinik bulgu varsa 'KFTR ile İlişkili Hastalık' tanısı konabilir. Bu hastalarda klinik durum değerlendirilmesi, ileri genetik analiz, nazal potansiyel fark ölçümü, ekzokrin pankreas fonksiyon testi ve Pseudomonas açısından kültürlerin alınması ve tanı için diğer tetkikler (bronkoalveolar lavaj kültürü, primer siliyer diskinezi ve bağışıklık yetmezliği tanılarının dışlanması vs.) yapılmalıdır.

Yapılan değerlendirmelerde belirgin klinik semptom ve bulgular (kronik öksürük, balgam, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşiektazi, atelektazi, nazal polip, pansinüzit, çomak parmak, mekonyum ileusu, rektal prolapsus, distal intestinal obstruksiyon sendromu vs.), KF'le ilişkili bir patojenin varlığı (özellikle Pseudomonas) KF tanısını destekler. Bunu yanında klinik bulgusu olmamasına rağmen ter testi ara değerlerde olan hastalar hastalık tanısı konana veya hastalık dışlanana kadar takip edilmelidir (7).



**Şekil 3: Kistik Fibrozis tanısında kantitatif analiz ile ter testi sonucuna göre tanı yaklaşımı (4,7)**

## 2.9. Tedavi

Hastalık şiddetine ve ilerlemesine bağlı olarak KF için çoklu tedaviler kullanılabilir. Solunum yolu rehabilitasyon tedavileri, yıllık grip aşuları ve semptomatik solunum yolu enfeksiyonu tedavisi gibi konservatif tedaviler tüm hastalar için başlangıç tedavisi olarak kullanılmaktadır (48). Normal büyümeyi ve gelişmeyi sürdürmek ve akciğer hastalığının başlangıcını geciktirmek amacıyla ailenin bilgilendirilmesi, hastalığın oluşabilecek semptomlarını açıklanması ve beslenme ile ilgili bilgilerin aileye verilmesi önemlidir (49).

Kistik Fibrozis'te morbidite ve mortaliteyi en çok etkileyen organ akciğerler olduğu için, solunum sistemine yönelik tedaviler son derece önem arz etmektedir. Bu tedaviler; inhaler tedaviler, çeşitli mukolitik ajanlar, antibiyotikler, anti-inflamatuar ajanlar, fizik tedavi ve gerektiğinde non-invazif mekanik ventilasyon uygulamasıdır (50). Alevlenmeleri azaltmak ve akciğer fonksiyonunu korumak için inatçı *P. aeruginosa* kültürleri olan hastalar için inhale tobramisin ile profilaktik tedavi önerilir. KF alevlenmeleri sırasında tedavi etmek için inhale beta 2-adrenerjik agonisti önerilir (48,51).

Pankreas egzokrin yetersizliğine bağlı bulguları olan hastalara proaktif beslenme yönetiminin yanı sıra enzim ve vitamin tedavisi başlatılmalıdır. Hasta yaşına uygun olarak yağda çözünmeyen vitaminler ve A, D, E ve K vitaminleri alınmalıdır (52). KF'li hastalara sodyum kaybından dolayı yüksek tuzlu diyet almaları önerilir. Bu öneri yaz aylarında ve sıcak iklimlerde yaşayanlar için vurgulanmalıdır. KF'li bebeklerin 12,5 mEq /gün sodyum alması gerekir (49).

Pankreasın endokrin fonksiyonlarda olan bozulmayla birlikte bozulmuş glukoz toleransından diyabete kadar uzanabilen farklı klinik tablolar gelişebilmekte, böyle bir durumda hastalara tedavide diyet ve insülin önerilebilmektedir (53). D vitamini yetersiz alım ve yetersiz emilimi nedeniyle; kalsiyum emiliminde bozulma, osteopeni ve osteoporoz gibi klinik durumları önlemek amacıyla hastalara D vitamini takviyesi ve kalsiyum desteği sağlanması gerekir (54).

KF'deki temel kusuru düzeltebilen KFTR modülatörleri adı verilen yeni bir ilaç grubu mevcuttur. Bu ilaçların amacı esas olarak KFTR proteininin yapısal ve fonksiyonel anormalliklerini düzeltmeye odaklanmıştır. Bu ilaçlardan bazıları ivacaftor, lumacaftor gibi ilaçlardır (55).

## 2.10. Kistik Fibrozis Hastalarında Takip ve Prognoz

Kistik fibrozlu hastalar için düzenli kontrollerde yapılması gerekenler;

- En az 3 ayda bir:
  - Kilo ve boy ölçümü
  - Mikrobiyolojik testler (boğaz ve mümkünse balgam kültürü)
  - Solunum fonksiyon testleri ( en geç 6 yaş )
- Yılda en az bir kez:
  - Karın ultrasonografisi
  - Oral glukoz tolerans testi (10 yaş)
  - İnflamatuvar parametreler
  - Transaminazlar
  - Serumda yağda çözünen vitamin seviyeleri
- Düzenli (sıklık tartışmalı):
  - Göğüs görüntüleme (örn. göğüs röntgeni, CT, MRT) (56).

KF'li insanlar için sağkalım yaşı son 25 yılda sürekli artmıştır. Ortalama tahmin edilen sağkalım yaşı 2002'de 31,3 iken 2012'de 41,1'e yükselmiştir (57).

## 2.11. Kistik Fibrozis ve Aile Hekimliği

Yenidoğan tarama testi için örnek alınması, sonuçlarının takiplerinin çoğunluğunu birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimler yapmaktadır. Bu sebeple de birinci basamakta çalışan hekimlerinin KF hastalığı hakkında bilgi sahibi olmaları ve yenidoğan tarama testi ile tarama testi sonucundaki anormal durumları ve KF'den şüphelendikleri hastaları ilgili merkeze yönlendirmeleri ve ailelere bu konuda gerekli bilgilendirmeleri yapmaları büyük önem arz etmektedir. Topal ve arkadaşlarının aile hekimlerinin KF hakkındaki bilgi ve tutum düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %84,3'ü Türkiye'de yenidoğan döneminde KF tarama testinin yapıldığını bilmelerine rağmen, testi pozitif çıkan hastaların KF merkezine gönderilmesi gerektiğini ancak katılımcıların %62,6'sı biliyordu. Çalıştıkları şehirde KF merkezi olup olmadığını bilenlerin sayısı ise 21 (%18,6) idi (58).

Yıllar içinde, KF tanı ve tedavisindeki ilerlemeler, erken tanı ve hastalık ilerlemesini geciktirme konusunda önemli gelişmeler sağlamıştır. Hastaların sağkalım oranı artmakta ve destekleyici tedavi daha yaygın hale gelmektedir. Birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları

da hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip olmalı, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve hastaların en iyi yaşam kalitesini elde etmelerine yardımcı olmak için hastaları nasıl izleyeceklerini ve eğiteceklerini bilmelidir (48).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Şekli**

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır.

#### **3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Retrospektif dosya tarama şeklinde bir çalışma olarak planlanan bu araştırmanın, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında tarama testinde IRT değeri yüksekliği saptanıp polikliniğe yönlendirilen ve ter testi yapıp KF tanısı konulan hastalarda yapılmıştır.

#### **3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

1-KF tanısı alan hastalar (Bir veya daha fazla Kistik Fibrozis klinik özellik taşıyan ve ter testi  $\geq 90$  mEq/l olan hastalar ile en az bir Kistik Fibrozis klinik özelliği olan ter testi normal veya sınırda olan hastalar için iki mutasyon gösterilerek tanı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (Ter testi Macroduct yöntemi ile yapılmaktadır).)

2-Yenidoğan taramasında pozitiflik saptanan hastalar

3-Ter testi yapılan hastalar

4-Kontrollere düzenli gelen hastalar

#### **3.4. Çalışmaya Alınmama Kriterleri**

Doğum tarihleri uyup çalışmaya alınabilecek hastalardan topuk tarama testi sonucuna ulaşılamayan veya yapılmamış olan, KF ile ilgili testlerini dış merkezde yaptırıp sonuçları ile gelen hastalar, geliş anında ciddi elektrolit bozukluğu (özellikle hiponatremi) sebebiyle ter testi ertelenmiş olan hastalar ve Suriyeli olan hastalarla iletişim zorluğu sebebiyle dosyalarda bilgilerine tam ulaşılamayan bazı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### 3.5. Etik Kurul Onayı ve Onam

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul onayı alınmıştır (Sayı: 2019/1826 Tarih:10.05.2019).

### 3.6. Verilerin Toplama Araçları

Hastaların dosyalarında kaydedilmiş bilgiler olan; demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), prenatal öykü (doğum kilosu, doğum şekli, doğum haftası), tanı anındaki kilosu, polikliniğe başvuru ayı, soygeçmiş (anne-baba arasında akrabalık, KF'li kardeş öyküsü), topuk taramasında değerlendirilen IRT değeri, mekonyum ileusu öyküsü, sarılık öyküsü, elektrolit düzeyleri (Na, K, Cl, Mg), kan gazı değerleri (pH, HCO<sub>3</sub>), ilk geliş anında yapılan ter testi sonuçları araştırma için toplandı ve değerlendirildi.

Hastaların tanı anında bakılan vücut ağırlıkları yaşlarına göre 3. persentilin altında olan hastalar büyüme ve gelişme geriliği olarak kabul edildi. Hastaların kilo ve gelişmelerinin değerlendirilmesinde Neyzi ve arkadaşlarının büyüme-gelişme eğrilerinden faydalanıldı (59).

Yapılan bu çalışmada, ter testinde konduktivite ölçümü kullanıldı. Değerlendirmede; 50 mmol/L'nin altı negatif ölçüm, 50-90 mmol/L arası sınırdaki ve 90 mmol/L'nin üzeri pozitif olarak kabul edildi (6).

Yenidoğan topuk tarama testi sonuçlarında birinci IRT değeri  $\geq 90$  ng/ml olan sonuçlar ve ikinci IRT değeri  $\geq 70$  ng/ml olan sonuçlar pozitif kabul edildi (6, 41).

Serum sodyum değeri normal aralıkları 135-145 mEq/L, serum klor değeri normal aralıkları 98-107 mEq/L, serum potasyum değeri normal aralıkları 3,5 -5,1 mEq/L , serum magnezyum değeri normal aralıkları 1,6-2,6 mEq/L kabul edildi. Kan gazında bakılan ph normal değeri 7,35-7,45 ve bikarbonat değeri 21-27 mEq/L arası normal değer kabul edildi (3, 33).

### 3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Veri girişi, istatistik analiz ve rapor yazım işlemleri bilgisayar ortamında yapıldı. Analizlerin yapılmasında SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin özetlenmesinde; aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maximum değerleri, kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiler; Ki-kare testi, Mann-Whitney U

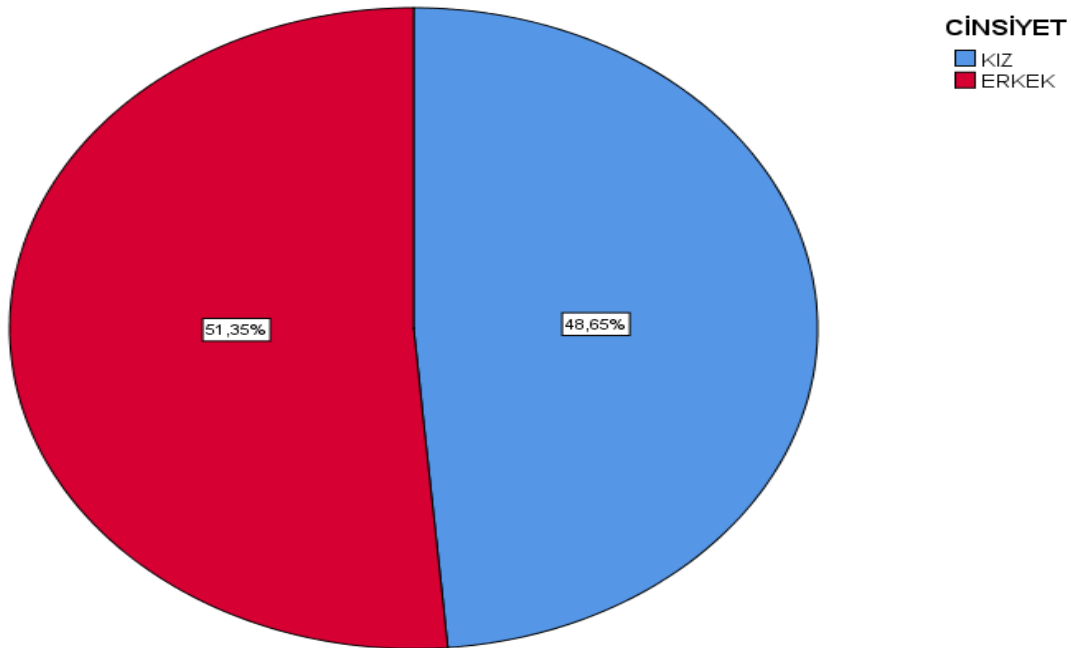


testi, Kruskal Wallis varyans analizi ve Spearman korelasyon katsayısı ile araştırıldı. Elde edilen katsayıların değerlendirilmesinde 0,000-0,199 arası önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki, 0,200-0,399 arası zayıf ilişki, 0,400-0,699 arası orta düzeyde ilişki, 0,700-0,899 arası kuvvetli ilişki ve 0,900-1,000 arası çok kuvvetli ilişki olarak kabul edildi. Pozitif işaretli korelasyon katsayıları değişkenlerin birlikte artıp azaldığına, negatif işaretli korelasyon katsayıları ise değişkenlerden biri artarken diğerinin azaldığına veya tam tersine işaret etmektedir (60). İstatistiksel olarak p'nin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

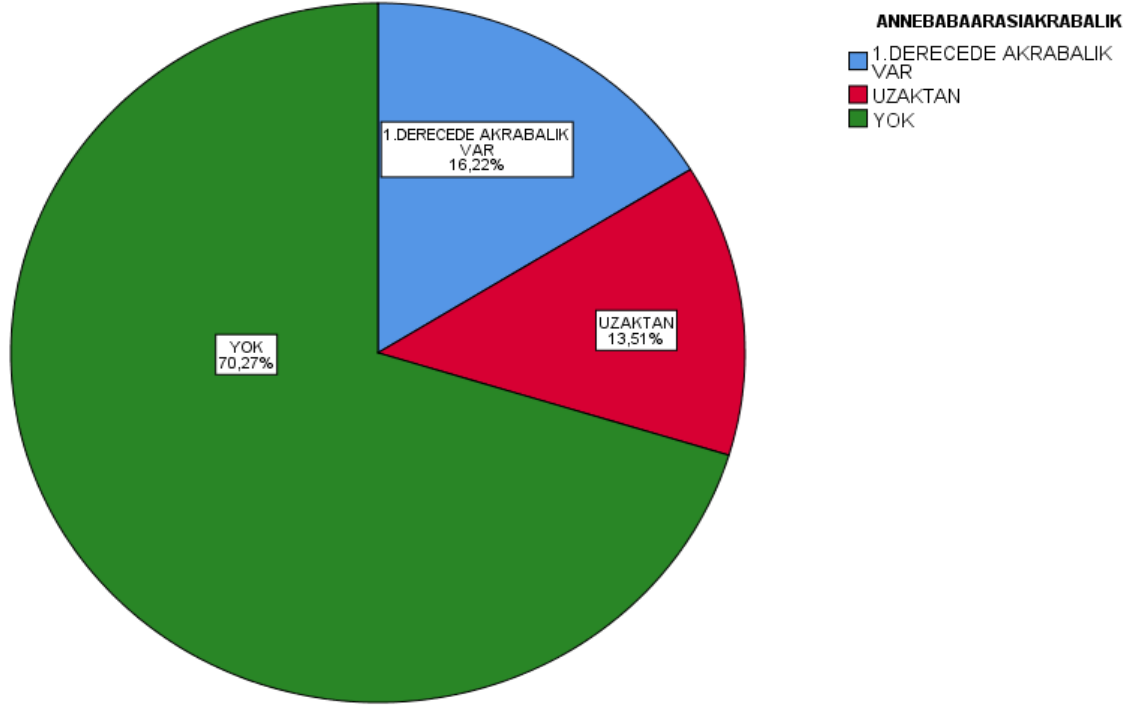
Araştırma kapsamında Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında tanı alan 52 hasta mevcuttu. Bu hastalardan topuk tarama testi sonucuna ulaşamayan veya yapılmamış olan, KF ile ilgili testlerini dış merkezde yaptırıp sonuçları ile gelen hastalar, geliş anında ciddi elektrolit bozukluğu (özellikle hiponatremi) sebebiyle ter testi ertelenmiş olan hastalar ve Suriyeli olan hastalarla iletişim zorluğu olmasından dolayı dosyadaki bilgileri tam doldurulamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmada çalışmaya alınma kriterlerine uyan 37 hastanın dosyası incelendi. Hastaların %48,6'sı (n=18) kız ve %51,4'ü (n=19) erkekti. Vakaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 4'te verilmiştir. Bu hastaların %35,1'i (n=13) 2015, %27,0'si (n=10) 2016 ve %37,9'i (n=14) 2017 yılında doğmuştu.



Şekil 4: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların %16,2 (n=6)'sinde anne-babası arasında birinci dereceden akrabalık öyküsü mevcut olup, %13,5 (n=5) hastada uzaktan (2-3.dereceden) akrabalık öyküsü mevcuttu. Hastaların anne-baba arasındaki akrabalık ilişkisi Şekil-5'te gösterilmiştir.



**Şekil 5: Olguların anne-baba akrabalığı**

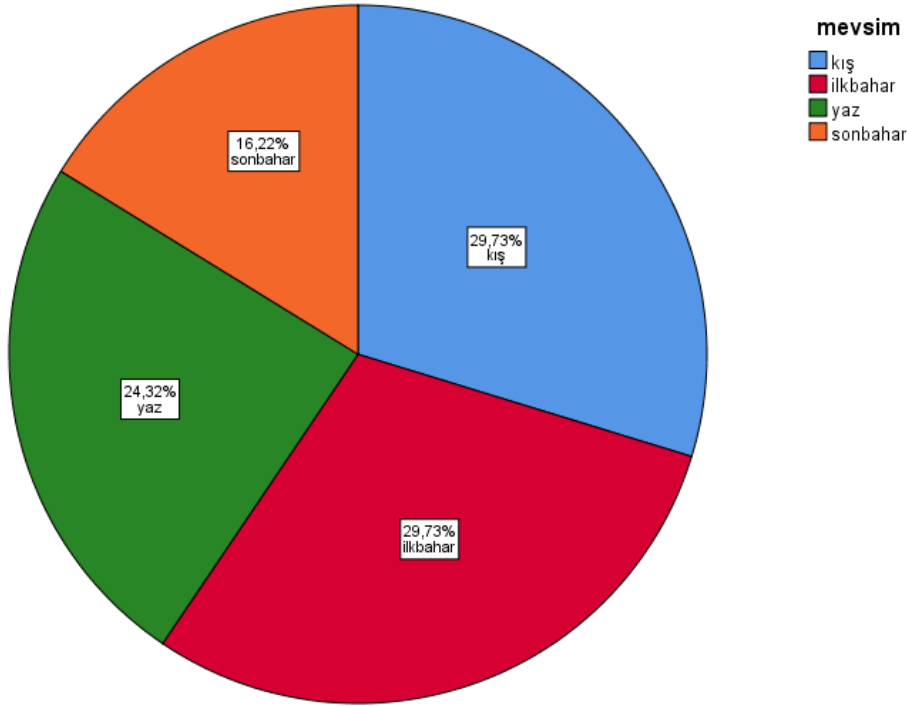
Hastaların başvuru sebeplerine bakıldığında tüm hastalar topuk tarama testi pozitif olmasının yanında %21,62 (n=8) hastanın KF düşündürülen semptom varlığı, bir hastada büyüme gelişme geriliği de mevcuttu. Hastaların %37,8 (n=14)'inde tanı anında veya ter testi yapılmadan önce PBS atağı geçirdiği tespit edilmişti. Tanı konulan hastaların başvuru aylarına bakıldığında en çok Aralık ayında %21,6 (n=8) hastanın başvuru yaptığı görüldü. KF'li kardeş öyküsü açısından sorgulandığında %18,9 (n=7) hastanın kardeş öyküsü mevcut idi, %5,4 (n=2) hastanın KF'li akraba öyküsü mevcut idi. Katılımcıların bazı sosyodemografik özelliklerinin bazıları Tablo-4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4: Hastaların sosyodemografik özellikleri**

Değişkenler	Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>Doğum Tarihi</b>		
2015	13	35,1
2016	10	27,0
2017	14	37,9
TOTAL	37	100,0
<b>Başvuru Ayı</b>		
Ocak	1	2,7
Şubat	2	5,4
Mart	2	5,4
Nisan	7	18,9
Mayıs	2	5,4
Haziran	2	5,4
Temmuz	1	2,7
Ağustos	6	16,2
Eylül	2	5,4
Ekim	1	2,7
Kasım	3	8,1
Aralık	8	21,7
TOTAL	37	100,0
<b>KF'li Kardeş Öyküsü</b>		
Var	7	18,9
Yok	30	81,1
TOTAL	37	100,0
<b>KF'li Akraba Öyküsü*</b>		
Var	2	5,4
Yok	35	94,6
TOTAL	37	100,0

\*Teyze ve kuzende KF

Hastaların tanı anındaki başvuru mevsimlerine bakıldığında en sık kış (%29,73) ve ilkbaharda (%29,73) hastaneye başvurdukları tespit edildi. Hastaların tanı anı başvuru mevsimlerinin dağılımını Şekil-6'da gösterilmiştir.



**Şekil 6: Hastaların başvuru mevsimlerine göre dağılımı**

Hastaların ortalama doğum haftası  $37,91 \pm 2,44$  (29-41) hafta, doğum ağırlığı ortalaması  $3132 \pm 472,42$  (1700-4160) gramdı. Hastaların doğum haftası ve ağırlığı ortalamaları Tablo-5'te verilmiştir.

**Tablo 5: Hastaların doğum haftası ve ağırlığı ortalamaları**

	Ortalama $\pm$ SD*	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Doğum Haftası</b>	$37,91 \pm 2,44$	38,0	29	41
<b>Doğum Ağırlığı(gram)</b>	$3132,71 \pm 472,42$	3100,0	1700	4160

SD\*= Standart sapma

Hastaların %57,1'i (n=20) spontan vajinal yolla doğmuştu. Hastaların %8,1'inde (n=3) mekonyum ileusu öyküsü mevcuttu, %10,8 (n=4) hastanın doğum sonrası uzamış sarılık öyküsü, %2,7 (n=1) hastada anal atrezi öyküsü mevcuttu. Hastaların doğum öyküsünü içeren bilgiler Tablo-6'da verilmiştir.

**Tablo 6: Hastaların doğum öyküsünü içeren bilgiler**

	Sayı(n)	Yüzde(%)***	
<b>Doğum Şekli</b>	Spontan vajinal	20	57,1
	C/S	15	42,9
<b>Mekonyum İleusu</b>	Var	3	8,1
<b>Öyküsü</b>	Yok	34	91,9
<b>Sarılık Öyküsü</b>	Var	4	10,8
	Yok	33	89,2
<b>Ek Hastalık*</b>	Var	5	13,5

	Yok	32	86,5
Akciğer Hastalığı**	Var	3	8,1
	Yok	34	91,9
Anal Atrezi	Var	1	2,7
	Yok	36	97,3

\*prematürite, yoğunbakım ünitesinde yatış öyküsü vs.

\*\*solunum yetmezliği vs.

\*\*\*valid persent

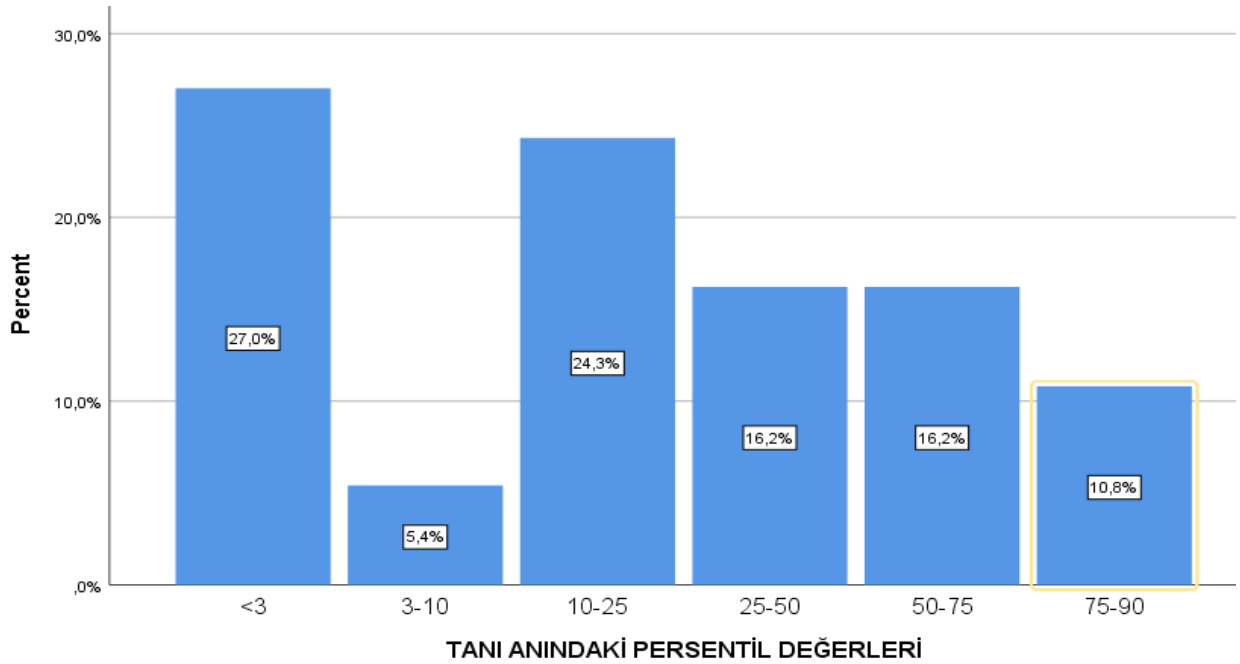
Çalışmaya alınan hastaların tanı alma yaşlarının ortancası 43 (11-366.gün) gündü. Bütün hastalar bir yaş altında tanı almış idi. Tanı anındaki ağırlık değeri ortalamaları  $4345 \pm 1480$  (2030-10600) gramdı. Hastaların tanı anı yaş ve kilolarının ortalama değerleri Tablo-7’de verilmiştir.

**Tablo 7: Hastaların tanı anı yaş ve kilolarının ortalama değerleri**

	Ortalama±SD*	Ortanca	Minimum	Maksimum
<b>Tanı alma yaşı (gün)</b>	63±64	43	11	366
<b>Tanı anı ağırlığı(gram)</b>	4345±1480	4050,0	2030	10600

SD\*= Standart sapma

Hastaların tanı anı yaş-kilo persentillerine bakıldığında %27,0 (n=10)’si 3 persentil altında, %70’ten fazlası 50 persentilin altındaydı. 90 persentil ve üzerinde olan hasta yoktu. Tanı anında hastaların bakılan yaş-kilo persentilleri, kişi sayıları ve yüzdeleri Şekil-7’te gösterilmiştir.



**Şekil 7: Hastaların tanı anında bakılan yaş-kilo persentilleri**

Yenidoğan topuk tarama testi sonrasında pozitif çıkan ve daha sonra KF tanısı alan 36 (%97,3) hastanın tarama testi pozitif. Tarama testi negatif çıkan bir (%2,7) hastanın ikinci tarama testi pozitif. İlk tarama testi pozitif olan hastalardan iki (%5,6) hastanın ikinci tarama testi negatifti.

Yapılan yenidoğan topuk kanı taramasında iki defa pozitiflik olmasına rağmen %10,81 (n=4) hastanın iki ter testi sonucu da negatif idi ve bu hastaların elektrolit düzeylerinde ve kan gazı sonucunda herhangi bir patoloji tespit edilmemişti. Ter testi pozitif çıkan 14 (%45,2)'nin KF yenidoğan tarama testi pozitif.

Taranan hastaların 14 (%43,75) tanesinin başvuru anında yapılan ter testi sonucu pozitif. 14 (%43,75) hastanın ter testi sonucu ise sınır değerde çıkmıştı. Beş hasta terlememişti. (Tablo-8)

**Tablo 8: Birinci ter testi sonuçları**

	Sayı(n)*	Yüzde(%)**	
<b>1. Ter Testi Sonuçları</b>	<b>0-50 negatif</b>	4	12,50
	<b>50-90 sınırdaki</b>	14	43,75
	<b>90 ve üzeri pozitif</b>	14	43,75
	<b>TOTAL</b>	32	100,0

\*5 hasta terlemediği için bu tabloya dahil edilemedi.

\*\*valid persent (missing 5)

Ter testi sınırda çıkan 14 hastanın %36,4 (n=4)'ünün ikinci ter testi pozitif, %36,4 (n=4) hastanın ikinci ter testi sınırda idi. Üç hasta terlememişti. Birinci ter testinde sınırda çıkan hastaların ikinci ter testi sonuçları Tablo-9'da verilmiştir.

Birinci ter testinde terlemeyen beş hastadan iki hastanın ikinci ter testi pozitif, ikisi ise negatifti. Bir hasta ikinci ter testinde de terlememişti. Dört hastanın hem birinci ter testi hem ikinci ter testi negatifti.

**Tablo 9: Birinci ter testinde sınırda çıkan hastaların ikinci ter testi sonuçları**

	Sayı(n)*	Yüzde(%)**	
<b>1.ter testinde sınırda çıkan hastaların 2.ter testi sonuçları</b>	<b>0-50 negatif</b>	3	27,2
	<b>50-90 sınırdaki</b>	4	36,4
	<b>90 ve üzeri pozitif</b>	4	36,4
	<b>TOTAL</b>	11	100,0

\*3 hasta terlemediği için bu tabloya dahil edilemedi.

\*\*validpersent (missing 3)

Hastaların bakılan birinci IRT değeri ortalamaları  $197,0 \pm 111,33$  (69,0-565,80) ng/ml, ikinci IRT değeri ortalamaları  $156,44 \pm 86,35$  (39,0-368,0) ng/ml idi. Birinci ter testi değerinin ortalaması  $77,73 \pm 24,14$  (9,30-111,0) mmol/L, ikinci ter testi ortalaması  $70,30 \pm 30,85$  (12,50-108,94) mmol/L tespit edildi. Hastaların sodyum değeri ortalaması  $134,83 \pm 4,25$  (122,0-141,0) mEq/L, potasyum ortalaması  $4,94 \pm 0,95$  (2,9-7,6) mEq/L, klor ortalaması  $97,72 \pm 12,40$  (64,0-116,0) mEq/L, magnezyum ortalaması  $2,16 \pm 0,30$  (1,56-2,77) mEq/L, pH değerini ortalaması  $7,44 \pm 0,08$  (7,27-7,65),  $\text{HCO}_3$  değeri ortalaması  $27,94 \pm 8,61$  (14,80-52,60) mEq/L tespit edildi. Hastaların birinci IRT ve ikinci IRT değerleri, birinci ve ikinci ter testi sonuçları ve elektrolit değerleri ortalamaları Tablo-10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10: Hastaların IRT, ter testi ve elektrolit değerleri ortalamaları**

	Ort±SD**	Ortanca (Min-Max)
<b>1.IRT* değeri</b>	197,0±111,33	172,0(69,0-565,80)
<b>2.IRT* değeri</b>	156,44±86,35	130,0(39,0-368,0)
<b>1.Ter Testi Sonucu</b>	77,73 ±24,14	87,30(9,30-111,0)
<b>2.Ter Testi Sonucu</b>	70,30±30,85	82,50(12,50-108,94)
<b>Sodyum</b>	134,83±4,25	136,0(122,0-141,0)
<b>Potasyum</b>	4,94±0,95	5,0 (2,90-7,60)
<b>Klor</b>	97,72±12,40	102,0(64,0-116,0)
<b>Magnezyum</b>	2,16±0,30	2,09 (1,56-2,77)
<b>pH</b>	7,44±0,08	7,44 (7,27-7,65)
<b>HCO<sub>3</sub></b>	27,94±8,61	25,90 (14,80-52,60)

\*Yenidoğan topuk kanı taramasında bakılan IRT değeri

\*\*SD:Standart Sapma

Ter testi ile eş zamanlı olarak bazı hastaların kan gazına bakılamamıştı. Bunun sebebinin laboratuvar çalışma bozuklukları nedeniyle, bazen elden okutulan kan gazlarının sisteme geçmesindeki hata sebebiyle veya yetersiz numune ve beklemiş kanda abartılı sonuçların çıkması sebebiyle sisteme giriş olmamasına bağlayabiliriz. Sonraki bakılan değerler de ter testiyle eş zamanlı bakılmaması sebebiyle değerlendirmeye alınmadı.

Tanı anında elektrolitleri bakılan hastaların %27,0'sında (n=10) hiponatremi , %8,1 (n=3) hastanın hipokalemisi, %27,0 (n=10) hastanın hipokloremisi, %4,8 (n=1) hastanın magnezyum değeri düşük olduğu tespit edildi. % 40,5 (n=15) hastanın hiperkalemisi mevcuttu. Bunun nedenleri arasında çocuklarda kan alırken zorlanma sebebiyle kanın hemoliz olmasına düşünülebilir. Hastaların %10,0'unun (n=3) pH değeri düşük, %36,7 (n=11) hastanın pH

yüksek yani alkalozda olduğu tespit edildi. Bikarbonat değeri %13,3 (n=4) hastanın düşük, %40,0 (n=12) hastanın yüksek olduğu tespit edildi. Hastaların elektrolit düzeylerinin kategorik değerleri sayı ve yüzdeleri Tablo-11’de verilmiştir.

**Tablo 11: Hastaların tanı anındaki elektrolit düzeylerinin kategorik değerleri sayı ve yüzdeleri**

		Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>Kategorik Na değeri</b>	Düşük	10	27,0
	Normal	27	73,0
	Total	37	100,0
<b>Kategorik K değeri</b>	Düşük	3	8,1
	Normal	19	51,4
	Yüksek	15	40,5
	Total	37	100,0
<b>Kategorik Cl değeri</b>	Düşük	7	18,9
	Normal	27	73,0
	Yüksek	3	8,1
	Total	37	100,0
<b>Kategorik Mg değeri</b>	Düşük	1	4,8
	Normal	19	90,5
	Yüksek	1	4,8
	Total	21	100,0
<b>Kategorik pH değeri</b>	Düşük	3	10,0
	Normal	16	53,3
	Yüksek	11	36,7
	Total	30	100,0
<b>Kategorik HCO<sub>3</sub> değeri</b>	Düşük	4	13,3
	Normal	14	46,7
	Yüksek	12	40,0
	Total	30	100,0

Hastaların ter testi gruplarına göre (negatif, sınırdaki, pozitif) birinci IRT değeri, ikinci IRT değeri, klor ve bikarbonat düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ( $p=0,010$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,036$ ,  $p=0,048$ ). Ter testi pozitif olan hastaların birinci IRT değerleri ve ikinci IRT değerleri anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Birinci IRT değeri için bu farklılık negatif ve pozitif gruplar ile sınırdaki ve pozitif grupları arasındaydı ( $p=0,046$ ,  $p=0,034$ ). İkinci IRT değeri için farklılık negatif ve pozitif gruplar ile sınırdaki ve pozitif grupları



arasındaydı ( $p=0,003$ ,  $p=0,017$ ). Bikarbonat değeri için farklılık pozitif ile sınırdaki gruplarından kaynaklanmaktaydı ve ter testi sınırda olan grupta bikarbonat değeri daha yüksekti ( $p=0,05$ ). Sınırdaki ter testi grubunda pH değeri diğer gruplara göre daha yüksekti fakat aralarında anlamlı bir fark saptanmadı. Na, K değerleri sınırdaki ter testi grubunda daha düşüktü fakat diğer gruplarla aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ter testi ile elektrolit düzeylerinin ortalamaları ve karşılaştırmaları Tablo-12’de verilmiştir.

**Tablo 12: Birinci ter testi ile elektrolit düzeylerinin ortalamaları ve karşılaştırmaları**

	Ort±SD*	Birinci Ter Testi			Kruskal - Wallis H	P Değeri
		0-50 (negatif) <sup>a</sup>	50-90 (sınırdaki) <sup>b</sup>	90 ve üzeri (pozitif) <sup>c</sup>		
<b>1.IRT Değeri</b>	Ort±SD*	124,83±28,01	161,99±86,68	254,05±123,32	9,221	<b>0,046<sup>ac</sup></b>
	Ortanca (Min-Max)	127,16(90,0-155,0)	148,07(69,0-386,96)	252,45(103,0-565,80)		<b>0,034<sup>bc</sup></b> <b>(0,010)</b>
<b>2.IRT Değeri</b>	Ort±SD	85,01±16,75	118,59±38,79	221,12±87,52	6,085	<b>0,003<sup>ac</sup></b>
	Ortanca (Min-Max)	81,02(70,0-108,0)	114,0(70,94-207,02)	224,50(95,40-368,0)		<b>0,017<sup>bc</sup></b> <b>(0,001)</b>
<b>Sodyum</b>	Ort±SD	135,75±1,89	133,71±5,33	135,79±3,33	1,229	0,541
	Ortanca (Min-Max)	136,50(133,0-137,0)	134,50(122,0-141,0)	136,50(125,0-139,0)		
<b>Potasyum</b>	Ort±SD	4,79±1,04	4,76±0,62	5,34±1,12	2,874	0,238
	Ortanca (Min-Max)	5,14(3,30-5,60)	4,90(3,60-5,70)	5,25(2,90-7,60)		
<b>Klor</b>	Ort±SD	94,50±9,85	95,07±12,25	101,07±10,99	6,647	<b>0,036</b>
	Ortanca (Min-Max)	98,0(80,0-102,0)	100,50(69,0-105,0)	103,50(64,0-108,0)		
<b>Magnezyum</b>	Ort±SD	2,26±0,24	2,0±0,27	2,28±0,29	3,354	0,187
	Ortanca (Min-Max)	2,32(2,0-2,47)	2,01(1,56-2,40)	2,16(1,96-2,77)		
<b>pH</b>	Ort±SD	7,45±0,15	7,45±0,6	7,42±0,08	0,935	0,626
	Ortanca (Min-Max)	7,45(7,30-7,60)	7,45(7,38-7,60)	7,41(7,27-7,54)		
<b>Bikarbonat</b>	Ort±SD	28,63±6,07	31,60±9,7	23,88±6,59	6,085	<b>0,050<sup>bc</sup></b>
	Ortanca (Min-Max)	29,20(22,30-34,40)	27,32(23,90-52,60)	23,15(14,80-39,30)		<b>(0,048)</b>

\*SD: Standart sapma

Mevsimplere göre ter testi ve elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında yaz mevsiminde yapılan ter testinin ortalaması diğer mevsimlere göre daha yüksek tespit edildi fakat aralarında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Na, K ve pH düzeylerinin ortalamaları kış aylarında daha düşük tespit

edildi. Mevsimlere göre ter testi ve elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tanı alma mevsimlerine göre ter testi ve elektrolit düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması Tablo-13'te verilmiştir.

**Tablo 13: Tanı alma mevsimlerine göre ter testi, elektrolit düzeyi ortalamaları ve karşılaştırılması**

		Mevsimler				Kruskal-Wallis H	p
		Kış*	İlkbahar**	Yaz***	Sonbahar****		
<b>Birinci Ter testi</b>	Ort±SD*****	68,34±27,67	76,46±24,42	86,64±20,8 5	81,26±23,86	2,753	0,431
	Ortanca (Min-Max)	77,10(9,30-97,30)	92,10(43,90-107,30)	92,55(53,70-111,0)	91,60(50,20-105,0)		
<b>Sodyum</b>	Ort±SD	133,30±0,6	134,73±5,0	136,78±1,6 4	134,50±4,28	3,063	0,382
	Ortanca (Min-Max)	135,0(122,0-138,0)	136,0(125,0-141,0)	137,0(134,0-139,0)	136,0(126,0-137,0)		
<b>Potasyum</b>	Ort±SD	4,73±0,69	5,14±1,46	5,07±0,39	4,75±0,93	1,604	0,659
	Ortanca (Min-Max)	4,75(3,60-5,80)	5,37(2,90-7,60)	5,10(4,50-5,80)	5,05(3,0-5,50)		
<b>Klor</b>	Ort±SD	96,6±12,71	93,80±15,27	103,44±3,1 3	98,16±15,44	3,21	0,345
	Ortanca (Min-Max)	99,0(73,0-116,0)	102,0(64,0-105,0)	102,0(99,0-109,0)	103,50(67,0-107,0)		
<b>Magnezyum</b>	Ort±SD	1,93±0,32	2,26±0,21	2,30±0,36	2,10±0,21	4,556	0,207
	Ortanca (Min-Max)	1,82(1,56-2,40)	2,32(2,0-2,55)	2,16(1,91-2,77)	2,01(1,96-2,41)		
<b>pH</b>	Ort±SD	7,43±0,05	7,46±0,1	7,44±0,02	7,44±0,14	0,785	0,853
	Ortanca (Min-Max)	7,44(7,34-7,49)	7,45(7,30-7,60)	7,45(7,40-7,45)	7,39(7,27-7,65)		
<b>HCO<sub>3</sub></b>	Ort±SD	29,19±8,02	29,18±10,06	25,86±3,50	25,75±10,58	1,859	0,602
	Ortanca (Min-Max)	27,30(20,0-45,80)	26,15(14,80-52,60)	25,70(22,20-29,50)	23,40(16,50-46,20)		

\*aralık, ocak, şubat ayları

\*\*mart, nisan, mayıs ayları

\*\*\*haziran, temmuz, ağustos ayları

\*\*\*\*eylül, ekim, kasım ayları

\*\*\*\*\*SD: Standart sapma

KF hastalarının IRT değerleri, ter testi sonucu, sodyum, potasyum, klor, magnezyum, pH ve bikarbonat değerleri arasında Spearmann korelasyon analizi yapıldı. Birinci IRT değeri ile ikinci IRT değeri arasında ( $p<0,001$ ,  $r=0,751$ ) kuvvetli ilişki bulundu. Ter testi ile birinci

IRT değeri arasında ( $p<0,001$ ,  $r=0,688$ ) orta düzeyde ilişki, ter testi ile ikinci IRT arasında ( $p<0,001$ ,  $r=0,701$ ) kuvvetli ilişki bulundu.

Elektrolitlerden potasyum ile sodyum arasında ( $p=0,010$ ;  $r=0,419$ ) orta düzeyde ilişki, klor ile ter testi arasında ( $p=0,027$ ;  $r=0,390$ ) zayıf ilişki, klor ile sodyum arasında ( $p<0,001$ ;  $r=0,617$ ) orta düzeyde ilişki, klor ile potasyum arasında ( $p=0,001$ ;  $r=0,523$ ) orta düzeyde ilişki bulundu. ph ile potasyum arasında ( $p<0,001$ ;  $r=-0,641$ ) ters orta düzeyde ilişki, ph ile klor arasında ( $p=0,002$ ;  $r=-0,536$ ) ters orta düzeyde ilişki, ph ile magnezyum arasında ( $p=0,030$ ;  $r=0,511$ ) orta düzeyde ilişki bulundu.

Bikarbonat ile ter testi arasında ( $p=0,044$ ;  $r=-0,407$ ) ters orta düzeyde ilişki, bikarbonat ile sodyum arasında ( $p=0,031$ ;  $r=-0,393$ ) ters zayıf ilişki, bikarbonat ile potasyum arasında ( $p<0,001$ ;  $r=-0,641$ ) ters orta düzeyde ilişki, bikarbonat ile klor arasında ( $p<0,001$ ;  $r=-0,829$ ) ters kuvvetli ilişki, bikarbonat ile ph arasında ( $p<0,001$ ;  $r=0,661$ ) orta düzeyde ilişki bulundu.

(Tablo 14)

**Tablo 14: KF hastalarında bazı parametrelerin kolerasyonu**

		1.IRT Değeri	2. IRT Değeri	1.Ter testi	Sodyum	Potasyum	Klor	Magnez- yum	pH	HC O3
<b>1. IRT Değeri</b>	<b>r</b>	1								
	<b>p</b>									
<b>2. IRT Değeri</b>	<b>r</b>	0,751**	1							
	<b>p</b>	<b>0,000</b>								
<b>1.Ter testi</b>	<b>r</b>	0,688**	0,701**	1						
	<b>p</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>							
<b>Sodyum</b>	<b>r</b>	0,213	0,122	0,143	1					
	<b>p</b>	0,205	0,479	0,434						
<b>Potasyum</b>	<b>r</b>	-0,041	-0,009	0,250	0,419*	1				
	<b>p</b>	0,811	0,957	0,168	<b>0,010</b>					
<b>Klor</b>	<b>r</b>	0,211	0,240	0,390*	0,617**	0,523*	1			
	<b>p</b>	0,211	0,159	<b>0,027</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>				
<b>Magnezyum</b>	<b>r</b>	0,272	0,222	0,189	-0,310	-0,282	-0,259	1		
	<b>p</b>	0,233	0,347	0,452	0,172	0,216	0,256			
<b>pH</b>	<b>r</b>	-0,143	-0,053	-0,116	-0,360	-0,641**	-0,536**	0,511*	1	
	<b>p</b>	0,450	0,786	0,579	0,051	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	<b>0,030</b>		
<b>HCO3</b>	<b>r</b>	-0,253	-0,287	-0,407*	-0,393*	-0,641**	-0,829**	0,284	0,661**	1
	<b>p</b>	0,178	0,131	<b>0,044</b>	<b>0,031</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,254	<b>0,000</b>	

\*Korelasyon 0,005 seviyesinde önemlidir.

\*\*Korelasyon 0,001 seviyesinde önemlidir.

Yenidoğan topuk tarama testi sonuçları ve bakılan kategorize elektrolit düzeylerinin kategorize edilen birinci ter testi değerlerine göre sayıları ve yüzdeleri Tablo 15’te verilmiştir (Tablo 15).

**Tablo 15: Elektrolit düzeylerinin kategorik ter testine göre yüzdeleri**

Parametreler		1.Ter Testi			Total n(%)
		0-50	50-90	>90	
		mmol/L n(%)	mmol/L n(%)	mmol/L n(%)	
1.IRT değeri	Negatif	0 (0,0)	1(100,0)	0 (0,0)	1(100,0)
	Pozitif	<b>4(12,9)</b>	13(41,9)	14(45,2)	31(100,0)
2.IRT değeri	Negatif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Pozitif	<b>4(12,9)</b>	13(41,9)	14(45,2)	31(100,0)
Sodyum	Düşük	1(11,1)	7(77,8)	1 (11,1)	<b>9(100,0)</b>
	Normal	3(13,0)	7 (30,4)	13(56,5)	23(100,0)
	Yüksek	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Potasyum	Düşük	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100,0)
	Normal	1 (6,2)	10(62,5)	5(31,2)	16(100,0)
	Yüksek	2(14,3)	4(28,6)	8(57,1)	14(100,0)
Klor	Düşük	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	<b>6(100,0)</b>
	Normal	3(12,0)	10(40,0)	12(48,0)	25(100,0)
	Yüksek	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)
Magnezyum	Düşük	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
	Normal	3(18,8)	5(31,2)	8(50,0)	16(100,0)
	Yüksek	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100,0)
pH	Düşük	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100,0)
	Normal	1(7,1)	5(35,7)	8(57,1)	14(100,0)
	Yüksek	1(11,1)	5(55,6)	3(33,3)	<b>9(100,0)</b>
HCO <sub>3</sub>	Düşük	0(0,0)	0(0,0)	4(100,0)	4(100,0)
	Normal	1(9,1)	5(45,5)	5(45,5)	11(100,0)
	Yüksek	2(20,0)	5(50,0)	3(30,0)	<b>10(100,0)</b>

PBS tespit edilen %38,7 (n=14) hastanın %50 (n=7)'si kız, %50 (n=7)'si erkekti. Cinsiyetler karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). %64,2 (n=9) hastanın tanı anında bakılan kilosuna göre yaş-kilo persentilleri 50 persentilin altındaydı. Hastalardan %35,7 (n=5) hastanın KF'li kardeş öyküsü mevcut idi. Anne-baba arasında akrabalık %14,2 (n=2) mevcuttu. Hasta sayılarının az olması sebebi ile yapılan testler çalışmadığı KF'li kardeş öyküsü, anne-baba arasında akrabalık durumu gibi bazı değişkenler iki grup arasında karşılaştırılmadı. Karşılaştırılan bazı özellikler tabloda verilmiştir. (Tablo-16)

**Tablo 16: PBS olan ve olmayan grupların bazı özelliklerinin sayısı ve yüzdeleri**

		PBS Varlığı			
		Yok		Var	
		Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
<b>Cinsiyet</b>	<b>Kız</b>	11	47,8	7	50,0
	<b>Erkek</b>	12	52,2	7	50,0
<b>KF'li kardeş öyküsü</b>	<b>Var</b>	2	8,7	5	35,7
	<b>Yok</b>	21	91,3	9	64,3
<b>KF'li akraba öyküsü</b>	<b>Var</b>	1	4,3	1	7,1
	<b>Yok</b>	22	95,7	13	92,9
<b>Doğum şekli</b>	<b>Spontovajinal</b>	12	57,1	8	57,1
	<b>C/S</b>	9	42,9	6	42,9
<b>Mekonyum ileusu öyküsü</b>	<b>Var</b>	2	8,7	1	7,1
	<b>Yok</b>	21	91,3	13	92,9
<b>Mevsim</b>	<b>Kış</b>	6	26,1	5	35,7
	<b>İlkbahar</b>	5	21,7	6	42,9
	<b>Yaz</b>	8	34,8	1	7,1
	<b>Sonbahar</b>	4	17,4	2	14,3
<b>Tanı anı persentil</b>	<b>&lt;3</b>	8	34,8	2	14,3
	<b>3-10</b>	1	4,3	1	7,1
	<b>10-25</b>	6	26,1	3	21,4
	<b>25-50</b>	1	4,3	5	35,7
	<b>50-75</b>	4	17,5	2	14,4
	<b>75-90</b>	3	13,0	1	7,1
<b>Anne-baba arası akrabalık</b>	<b>1.dereceden</b>	5	21,7	1	7,1
	<b>Uzaktan</b>	4	17,4	1	7,1
	<b>Yok</b>	14	60,9	12	85,8

PBS'li hastaların %54,6 (n=6)'sının birinci ter testinin sınırdaki değerde çıktığı ve üç hastanın terlemediği tespit edildi. PBS tespit edilen ve edilmeyen hastaların ter testi yeniden tarama testi sonuçlarının gruplarına göre sayı ve yüzdeleri Tablo-17'de verilmiştir.

**Tablo 17: PBS olan ve olmayan grupların ter testi yeniden tarama testi sonuçlarının sayıları ve yüzdeleri**

Değişkenler		PBS			
		Yok		Var	
		Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Kategorik birinci ter testi	0-50: negatif	3	15,0	0	0,0
	50-90:sınırdaki	8	40,0	6	54,5
	90 ve üzeri: pozitif	9	45,0	5	45,5
Kategorik ikinci ter testi	0-50:negatif	6	33,3	3	33,3
	50-90:sınırdaki	2	11,1	4	44,4
	90 ve üzeri: pozitif	10	55,6	2	22,2
Kategorik birinci IRT değeri	<90 ng/ml :negatif	1	4,3	0	0,0
	≥90 ng/ml:pozitif	22	95,7	14	100,0
Kategorik ikinci IRT değeri	<70 ng/ml: negatif	1	4,5	1	7,1
	≥70 ng/ml: pozitif	21	95,5	13	92,9

PBS olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında tanı alma yaşı, tanı anı ağırlığı, doğum haftası, doğum ağırlığı açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). PBS olan grupta IRT değerleri daha yüksek tespit edilmesine rağmen IRT değerleri arasında farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). İkinci ter testi sonucu PBS olan grupta daha düşük tespit edildi, fakat birinci ve ikinci ter testi sonuçları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p<0,05$ ). Bazı elektrolit değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığında potasyum, klor, magnezyum değerlerinde anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,002$ ,  $p=0,022$ ,  $p=0,033$ ) ve potasyum ve klor değeri PBS olan grupta daha düşük olduğu tespit edildi. Kan gazı değerleri karşılaştırıldığında bikarbonat değeri PBS olan grupta yüksekti ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ( $p=0,028$ ). Karşılaştırmalar Tablo-18'de verilmiştir.

**Tablo 18:PBS olan ve olmayan grupların bazı değerlerinin karşılaştırılması**

	PBS Varlığı				Z	p
	Yok		Var			
	Ortalama±SD	Min-max	Ortalama±SD*	Min-max		
Tanı alma yaşı	69±74	11-366	53±44	20-180	-1,035	0,301
Tanı anı ağırlığı	4220±1778	2030-10600	4221±829	2600-6000	-0,501	0,616
Doğum haftası	37±3	29-41	39±1	36-40	-0,973	0,330
Doğum ağırlığı	3059±539	1700-4160	3243±339	2600-3670	-1,044	0,296
Birinci IRT değeri	185±87,08	69-386,90	215,39±144,60	96,96-565,80	-0,360	0,719
İkinci IRT değeri	155,99±90,79	59,27-111,56	157,15±82,23	39-322	-0,503	0,615
Birinci ter testi	77,54±26,76	9,30-111,0	78,03±20,11	49,70-107,30	-0,331	0,741
İkinci ter testi	71,34±32,05	21,30-108,94	68,22±30,3	12,50-99,0	-0,592	0,554
Sodyum	136,35±1,30	134,0-139,0	132,36±6,06	122,0-141,0	-1,582	0,114
Potasyum	5,29±0,68	4,30-7,60	4,38±1,07	2,90-6,90	-3,072	<b>0,002*</b>
Klor	103,13±4,27	98,0-116,0	88,86±14,08	64,0-107,0	-2,282	<b>0,022*</b>
Magnezyum	2,07±0,31	1,56-2,77	2,34±0,18	2,05-2,55	-2,128	<b>0,033*</b>
pH	7,42±0,06	7,30-7,54	7,47±0,11	7,27-7,65	-1,765	0,078
HCO <sub>3</sub>	24,86±3,59	19,10-32,60	31,97±11,45	14,80-52,60	-2,198	<b>0,028*</b>

\* SD:Standart Sapma

## 5. TARTIŞMA

Kistik Fibrozis, otozomal resesif geçişli, kronik, metabolik, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Erken tanı, düzenli takip ve tedaviye uyum ile olguların yaşam kalitesi ve yaşam süresi artmaktadır (57). Bu çalışma da tanının konmasında oldukça önemli bir test olan ter testinin sonucunu etkileyebilecek durumlardan biri olan elektrolit bozukluğu üzerine yapılmış bir çalışmadır. Daha önce ter testi üzerine elektrolitlerin etkisini araştıran bir çalışma olmaması ve bu etkiyi açıklamaya çalışması açısından da bir ilktir. Ter testi sonucunu etkileyecek sebeplerin araştırılması konusunda bu tür çalışmaların sınırlı olması nedeniyle sunulan çalışmanın sonuçlarının bu konuda yapılacak başka çalışmalara yol göstermesi açısından da önemli katkılar sunacağı kanaatindeyiz. Ayrıca aile sağlığı merkezleri, yenidoğan taramaların yapıldığı ve hastalık durumunda kişilerin ilk başvuracakları merkezler olması sebebiyle elektrolit bozukluğu tespit edilen hastalar için etiyolojide akla gelecek hastalıklar arasında KF'nin de akılda tutulması hastaların tanı ve tedavisi açısından oldukça önemli olacaktır.

Sunulan çalışmada 37 olgunun topuk tarama testleri, klinik durumları ve laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Olguların yarısından fazlası erkekti. 2013 yılında Erdem ve arkadaşlarının KF hastalarında yaptığı bir çalışmada hastaların kız oranı daha yüksek (61), 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada Kistik Fibrozis hastalarının çoğunluğu erkek (62) ve 2017 yılında 70 yıllık KF verilerin incelendiği bir başka çalışmada erkeklerin oranı daha yüksek bulunmuştu (63). Sunumu yapılan bu çalışmada yapılan diğer çalışmalarla cinsiyet oranı açısından benzer sonuçlar bulundu.

Otozomal resesif kalıtmı olan KF'de anne-baba arası akrabalık durumu sorgulanmalıdır. Erdem ve arkadaşlarının 2013 yılında KF hastaları üzerine yapmış oldukları çalışmada KF hastalarının %61,1'inde anne baba arasında akrabalık olduğu bulunmuş (61). 2019 yılında yapılan bir başka çalışmada ise aile öyküsü %21,6'sında tespit edilmiştir (64). Türkiye'de akraba evliliğinin görülme sıklığı Türkiye İstatistik Kurumu 2016 verilerine göre %23,2'ydi (65). Konca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ebeveynlerin %45'inde birinci derece akrabalık, %5'inde ise ikinci derece akrabalık olduğu bulunmuştur (66). Yapılan bu çalışmada ise akraba evliliği oranı Türkiye İstatistik Kurumu verileri ile bazı çalışmalara benzerlik göstermekteydi. Bazı çalışmalarda akrabalık yüzdesinin yüksek bulunmasının sebebi Türkiye'de akraba evliliklerinin görülme sıklığının bölgeler arası farklılık gösteriyor olması olarak düşünülebilir.

KF'nin otozomal resesif geçişli bir hastalık olmasına bağlı olarak bir kardeşte KF varsa diğer kardeşlerde de olma ihtimali artmaktadır. Bu çalışmada hastaların %18,9 (n=7)'unda KF'li kardeş öyküsü mevcuttu. Ayrıca %5,4 (n=2) hastanın teyzesinde ve kuzeninde KF öyküsü mevcut idi. Timurağaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 48 olgunun KF kardeş öyküsü incelendiğinde %29,2 (n=14) hastada KF nedeniyle takip edilen kardeşi olduğu belirlenmişti (62). Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 78 KF hastasının %21,8 (n=17)'inde KF tanılı kardeş öyküsü olduğu bulunmuştu (67). Çalışma arası farklılık sebebi hasta sayılarının farklı olmasına, ailede ilk çocuk olma durumlarına vs. bağlanabilir.

Kistik Fibrozis ter bezleri, solunum sistemi, pankreas, gastrointestinal sistem ve genital sistemi etkileyen, bunlara bağlı semptom ve bulgu veren bir hastalıktır ve buna bağlı olarak hastaların hastaneye başvuru nedenleri değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada hastaların tanı anında hastaneye başvuru sebeplerine bakıldığında çalışmamıza alınan tüm hastalar topuk tarama testi pozitif olan hastalardı. Buna ek olarak başvuru sebeplerine sorgulandığında KF düşündürülen semptom varlığının da (sık akciğer enfeksiyonu, terin tuzlu olması vs.) başvuruya



sebepler olduğu tespit edildi, bazı hastalarda da büyüme gelişme geriliği olduğu tespit edildi. Yapılan bir çalışmada KF'li olguların en sık hastaneye başvuru nedenleri; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, büyüme gelişme geriliği ve ishal-kusma olarak bulunmuş (68). Bu farkın en büyük sebebi bu çalışmada hastaların daha semptomlar ortaya çıkmadan önce yenidoğan taraması testi ile tespit edilip hastaneye başvurusu olarak düşünülebilir.

KF hastalarında artmış enerji ihtiyacı, malabsorpsiyon, yetersiz enerji alımı, karaciğer hastalığı ve diabetes mellitus gibi birçok faktörden dolayı gelişme geriliği oluşabilmektedir. Hastalarda %85-90 oranında gelişen pankreas yetmezliğine bağlı olarak emilim bozukluğu ve malabsorpsiyon gelişebilmektedir (69). Konca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KF hastalarının tanı anı yaş-kilo persentilleri %77 hastanın 50 persentilin altında tespit edilmişti (66). Bu çalışmada hastaların tanı anı yaş-kilo persentillerine bakıldığında %70'ten fazlasının 50 persentilin altında olduğu ve diğer çalışmayla benzer sonuçlar alındığı görüldü. Uçar ve arkadaşlarının KF hastalarında yaptıkları çalışmada %42,3 (<10 persentil) oranında malnütrisyon tespit edilmişti (Tanı alma ortalama yaşı 9,2 ay idi.) (67). Sunulan bu çalışmada ise üçte bir oranında hastalarda tanı anında malnütrisyon tespit edilmişti. Oranların sunulan çalışmada daha küçük olmasını hastaların tanı alma yaşının bu çalışmada daha küçük olmasına ve hastalığın etkilerinin tam olarak oturmamış olmasına bağlayabiliriz.

KF'nin karaciğer ve safra yolları tutulumuna bağlı olarak yenidoğan döneminde uzamış sarılık görülebilmektedir. İlersalan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 184 KF hastasının %3,6'sında uzamış sarılık öyküsü tespit edilmişti (70). Bu çalışmada %10,8 hastanın doğum sonrası uzamış sarılık öyküsü mevcuttu. Bu farklılığın sebebi çalışmaya alınan hasta sayısına, bebeklerin beslenme durumuna ve karaciğer tutulumunun düzeyine göre farklılık gösterebileceği düşünülebilir.

Mekonyum ileusu, bağırsak atrezisi veya volvulus gelişen tüm yenidoğanlar Kistik Fibrozis açısından test edilmelidir. 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada KF tanısı alan tüm hastalarda %20 oranında mekonyum ileusu görülebileceği belirtilmiştir (17). Bu çalışmada yaklaşık %10 hastada mekonyum ileusu öyküsü ve bir hastada anal atrezi öyküsü tespit edilmişti. Oranın diğer çalışmadan daha düşük olmasının sebebi yenidoğan taramasının erken tanı konmasında etkili olmasına ve erken tedavi başlanmasına bağlayabiliriz.

2019 yılında KF hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların ortalama gebelik yaşı  $39 \pm 1,75$  hafta idi. Ortalama doğum ağırlığı  $3300 \pm 432$  gram bulunmuş (70). Sunulan çalışmada

da yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir ve doğum anında hastaların çoğunluğunun normal doğum ağırlığında ve miadında doğduğu söylenebilir.

Kistik Fibrozis'te erken tanı mortalite ve morbiditenin azaltılması için ayrıca komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından önemlidir. Değişik klinik bulgular ile kendini gösterdiğinden dolayı Kistik Fibrozis'ten şüphelenilen durumlarda gerekli tetkikler yapılmalıdır. Yapılan bu çalışmada, ortanca tanı yaşı 43 gün olarak bulunmuş ve olguların tamamı 1 yaşından önce tanı aldığı saptanmıştır. Avrupa Kistik Fibrozis Derneği ise 2008-2009 verilerinde, olguların %60'nın ilk bir yaş içinde tanı aldığı bildirilmiştir (72). İran'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada ortanca tanı yaşı 5 ay olarak bildirilmiştir (73). Bu çalışmada 1 yaş altında tanı alma yüzdesinin yüksek olmasının sebebi, KF taraması pozitif gelen hastaların çalışmaya alınmış olunması olarak düşünüldü. Ayrıca vakalara erken tanı konması yüz güldürücü bir gelişme olarak değerlendirildi. Yenidoğan tarama testinin yapılması ile hastalara erken tanı konularak ciddi komplikasyonlar gelişmeden önlemler alınabilir ve erken tanı ile hastalığın prognozunun daha iyi seyredeceği düşünülebilir.

Sunulan bu çalışmada hastaların hastaneye tanı için başvuru mevsimi incelendiğinde; hastaların yarısından fazlasının kış ve ilkbahar mevsiminde hastaneye başvurduğu tespit edildi. 2014 yılında Kistik Fibrozis'li çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %31,3'ü kış mevsiminde, %10,4'ü yaz mevsiminde daha çok hastaneye başvurduğu tespit edilmiş (68). Ayrıca Kistik Fibrozis olgularının bir kısmı kış aylarında bir kısmı yaz aylarında daha fazla PBS atağı geçirirken bazı olgularda ise böyle bir özellik yoktur. Özellikle PBS atakları, yaz aylarında terlemeyle beraber sıvı kaybı sonucunda görülebileceği ve kış aylarında özellikle bebeği sıkı giydirmeye ve ev içi aşırı ısı artışı sonrasında görülebileceği bildirilmiştir (5). Türkiye'de 2008 yılında yapılmış bir çalışma, PBS sıklığının özellikle yaz aylarında arttığını göstermiştir (74). Bu çalışmada PBS atağı geçiren hastaların başvuru mevsimine bakıldığında çoğunlukla kış ve ilkbahar aylarında hastaneye başvurmuşlardı. Mevsimsel başvuruya baktığımızda hastaların doğum tarihlerinin de başvuru mevsimine etkisi olduğu unutulmamalıdır.

Yapılan çalışmada mevsimlere göre ter testi ve elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Özellikle sıcak iklimlerde ve sıkı giyinme ve oda sıcaklığının aşırı yüksek olabileceği kış mevsiminde ter testi sonuçlarının yanlış negatif çıkabileceğini göz önünde bulundurulmalıdır. Mevsimlere göre PBS görülebilme sıklığı değişmektedir. Literatüre bakıldığında mevsimlere göre ter testi sonuçlarının karşılaştırıldığı

herhangi bir çalışma tespit edilemedi. Özellikle Türkiye gibi sıcak iklimlere sahip ülkelerde bu çalışmaların önemli olacağını düşünülebilir. Bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Şaşıhüseyinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğan taraması sonrası tanı konulan 12 bebeğin birinci ter testi sonucu 95.1 (17-158) mmol/L, ikinci ter testi sonucu 74.5 (74-110) mmol/L bulunmuştu (40). Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7 yıl boyunca tanı alan 78 KF hastasının ortalama ter testi düzeyi ilk uygulamada 79,6 (32-130) mmol/L ve ikinci uygulamada ise 81,6 (36-141) mmol/L bulunmuştu (67). Yapılan bu çalışmada birinci ter testi değerinin ortanca değeri 87,30 (9,30-111,0) mmol/L idi. İkinci ter testi ortanca değeri 82,50 (12,5-108,94) mmol/L bulundu. Bu farklılığın sebepleri arasında hasta sayılarının farklı oluşu, hastaların elektrolit düzeyleri, ter testinin yapıldığı ay, ter testi yapılma ve toplama sırasındaki aksaklıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Terde klor ölçümü tanı için en önemli kriterlerdendir. Ter testi sonuçları üzerine yapılan bir çalışmada %12 yanlış negatif ve %15 yanlış pozitif sonuç çıktığı tespit edilmiştir. Terde klor düzeyinin düşük tespit edilmesinin ve sonucun negatif çıkmasının KF tanısını ekarte ettiremeyeceği bildirilmektedir (75). Sunulan bu çalışmada olguların %43,8'sinin (n=14) ter testi 50-90 mmol/L aralığında saptanmıştır. Dört olgunun ter testleri negatifti. 14 olgunun ise ter testleri 90 mmol/L ve üzerinde saptanmıştır. Beş hasta ise terlememişti. Edmondson ve arkadaşları, ter testi negatif sonuç veren yenidoğan tarama testi pozitifliği olan hastaların %17'sinin takip döneminde KF tanısı aldığını bildirmiştir. KF'nin klinik spektrumu oldukça değişken olduğundan, tarama pozitif hastaların klinik şüphe üzerine negatif ve ara değerlere yol açan takibi sürdürülmelidir. Aralıklı ter testi bu hastalarda tanı koymaya yardımcı olabilir (76). Bu çalışmada KF tanılı hastalar olmasına rağmen ter testi sonuçlarının hepsi pozitif değildi. Bunun sebepleri arasında KF hastalarında yaygın görülen bir komplikasyon olan PBS veya diğer elektrolit bozuklukları veya yanlış negatifliğe yol açan diğer patolojilerin neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Topuk tarama testi pozitif çıkıp ter testi negatif olan hastaların bir süre KF açısından takip edilmesi gerekirse ileri tetkikler ile tanı kesinleştirilmelidir.

Başlangıç IRT'si yükselmiş bebeklerde yanlış pozitif sayısını sınırlamak için ve kabul edilebilir bir kombinasyon elde etmek duyarlılık ve özgüllük artırmak amacıyla ikinci kez testleri tekrarlanır. Yenidoğan taraması pozitif gelen 184 bebeğin çalışmaya alındığı bir çalışmada ilk IRT'nin ortanca değeri 101,8 µg/L (90-368) ve ikinci IRT ortanca değeri 80,1

$\mu\text{g/L}$  (70-259) tespit edilmişti (40). Yapılan bu çalışmada hastaların bakılan birinci IRT değeri ortalamaları  $172,0 \mu\text{g/L}$  (69,0-565,80), ikinci IRT değeri ortalamaları  $130,0 \mu\text{g/L}$  (39,-368,0) idi. Bu çalışma verilerinin yüksek bulunmasının sebebi çalışmaya alınan tüm hastaların KF tanısı almış olması olarak düşünülebilir.

PBS, özellikle sıcak iklime sahip ülkelerde Kistik Fibrozis'in oldukça yaygın bir komplikasyonudur. Özellikle küçük çocukların PBS'ye daha yatkın olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebepleri arasında, çoğunlukla bebeklik döneminde yalnızca anne sütü ya da anne sütüne benzeyen formüller ile beslenme ve fazla terleme bulunmaktadır. Bebeklik döneminde hiponatremi, hipokloremi, metabolik alkaloz nadiren görülür ve eğer görülürse hastanın KF açısından araştırılması gerekir (3). Uçar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KF'li hastaların ilk tanı esnasındaki laboratuvar incelemelerinde hiponatremi %24,4, hipokalemi %21,8, hipokloremi %21,8, metabolik alkaloz %21,8 oranında bulunmuştu (67). Bu çalışmada da tanı anında elektrolitlerine bakılan hastalardan %27,0 hastanın hiponatremisi, %8,1 hastanın hipokalemi, %40,5 hastada hiperkalemi ve %18,9 hastanın hipokloremisi olduğu tespit edildi. %36,7 hastanın pH değerini yüksek olduğu ve %40,0 hastanın  $\text{HCO}_3$  değerinin yüksek olduğu tespit edildi. Sunulan çalışmada hiperkalemin yüksek tespit edilmesinin sebebi olarak küçük çocuklarda kan almada zorluklar nedeniyle kanın hemolize uğraması düşünülebilir. Uçar ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada tanı konulan 78 KF hastasının %34,6'sında ilk tanı ve takipte PBS geliştiği tespit edilmişti (67). Tutar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 KF'li hasta taranmış. Bu hastaların %41,2'sinde PBS tespit edilmiş ve %29,4 hastada ilk tanı anında PBS tespit edilmiş (77). Özçelik ve arkadaşlarının PBS prevalansı tespiti için yaptığı bir çalışmada 28 hastada 12 ay altında PBS prevalansı %32,4 tespit edilmiş (78). 2008 yılında yapılan bir çalışmada %18,6 hastaya PBS atağı sonrasında KF tanısı konulmuştur (74). Bu çalışmada ise %37,8 hastada tanı öncesi ve tanı anında PBS geliştiği tespit edildi. Sunulan bu çalışma ile diğer çalışmalar arasında benzer sonuçlar elde edildi.

Hastaların bakılan ter testi gruplarına göre (negatif, sınırdaki, pozitif) birinci IRT değeri ve ikinci IRT değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı ve ter testi pozitif olan hastaların birinci ve ikinci IRT değerleri diğer gruplara göre yüksek tespit edildi. Ter testi ile birinci IRT değeri arasında orta düzeyde ilişki, ter testi ile ikinci IRT arasında kuvvetli ilişki bulundu. Literatürde ter testi sonuçları gruplandırılıp IRT değerleri ile karşılaştırıldığı bir çalışma bulamadık. Yapılan çalışma bu konuda yol gösterecek bir çalışma olabilir. Bu çalışma gibi ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların bakılan ter testi gruplarına göre (negatif, sınırdaki, pozitif), klor ve bikarbonat düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. Bikarbonat değerinin ter testi pozitif çıkan grupta, sınırdaki ve negatif çıkan gruplara göre daha düşük düzeyde olduğu tespit edildi. Ter testi sınırdaki ve negatif çıkan grupta klor düzeyleri daha düşük seyretti ve bikarbonat ile ter testi arasında ters orta düzeyde ilişki, klor ile ter testi arasında zayıf ilişki olduğu tespit edildi. Hastalarda hipokloremik metabolik alkaloz olması durumunda bu durumun ter testi sonuçlarının yanlış çıkmasına neden olacağı düşünülebilir ve bu önemli bir bulgudur. Literatüre bakıldığında elektrolitler ile ter testi sonuçlarının karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu konuyla ilgili ayrıntılı çalışma yapılması gerekmektedir.

Yalçın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 29 PBS hastasının yarıya yakını kız idi (79). Tutar ve arkadaşlarının çalışmasında PBS tespit edilen KF hastalarının %50'den fazlası kızdı (77). Eyüboğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PBS'li hastaların yarıya yakınının kız olduğu tespit edilmiş ve PBS olan ve olmayan gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştı (80). Bu çalışmada ise PBS geçiren hastaların yarısının kız olduğu tespit edildi ve PBS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Yapılan diğer çalışmalar ile cinsiyet açısından benzer oranlar tespit edildiği görüldü.

Erdem ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PBS olan hastalar ile PBS olmayan hastaların ter testi karşılaştırılmış fakat anlamlı bir fark bulunamamıştır (61). Tutar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ter klorür test değerleri PBS atağı geçiren ve PBS atağı geçirmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamış (77). Fustik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PBS'li hastalarla PBS olmayan hastaların ter testi sonuçları karşılaştırıldığında ise PBS olan hastaların ter testi sonucu daha yüksek bulunmasına rağmen anlamlı bir fark saptanamamıştır (5). Eyüboğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PBS olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında PBS hastalarında ilk ter klorür testi değeri daha düşük tespit edilmiş ama iki grup arasında anlamlı fark saptanamamış, ikinci ter klorür testi değeri PBS hastalarında daha düşük olduğu tespit edilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmişti (80). Bu çalışmada da diğer çalışmalarla benzer sonuçlar bulundu, PBS'li hastalarla ile PBS olmayan hastaların birinci ter testi sonucu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Eyüboğlu ve arkadaşlarının çalışması gibi ikinci ter testi ortalaması bu çalışmada da PBS olan grupta daha düşük tespit edildi fakat iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

PBS hiponatremi, hipokloremi ve metabolik asidozun görüldüğü bir hastalıktır ve KF hastalarında sık görülen bir komplikasyondur (35). PBS tespit edilen hastalarla tespit edilmeyen

hastaların elektrolit ve kan gazı değerleri karşılaştırıldığında potasyum ve klor değeri ortalamalarının PBS olan hastalarda daha düşük olduğu, bikarbonat değeri ortalamasının ise PBS olan grupta daha yüksek olduğu tespit edildi ve iki grup arasındaki fark anlamlıydı. Aslında bu beklenen bir durum olmasına rağmen literatürde iki grup arasında elektrolit ve kan gazı değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma tespit edilmedi. Bu konuda yol gösterici bir çalışma olması açısından sunulan bu çalışma oldukça önemlidir.

## 6. SONUÇLAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde KF tanısı ile izlenen 37 olgunun değerlendirilmesi yapıldı.

- Vakaların %48,6'sı kız , %51,4'ü erkekti.
- Vakaların %29,7 (n=11)'sinde anne-baba arasında akraba evliliği olduğu tespit edildi.
- Hastaların ortanca tanı yaşı 43 gün olarak tespit edildi. Vakaların hepsi bir yaş altında tanı almıştı. (Yenidoğan tarama programı ile hastaların erken tanı alması morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından oldukça önemlidir.)
- Olguların tanı anında %27,03'ünün vücut ağırlığı 3 persentil ve %70'ten fazlası da 50 persentilin altındaydı .
- Yapılan çalışmada mevsimlere göre ter testi ve elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında mevsimler arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
- Hastaların %60'a yakını kış ve ilkbahar aylarında hastaneye başvuru yapmışlardı.
- Çalışmaya alınan hastaların yapılan ter testi sonuçları tüm hastalarda pozitif değildi. Sınırdaki ve negatif değerde çıkan hastalar da mevcuttu. (Ter testi sonuçlarının yanlış negatif çıkabileceği göz önünde bulundurulması gerekmektedir.)
- Ter testi sonuçları kategorize edildiğinde ter testi pozitif olan hastaların birinci ve ikinci IRT değerleri sınırdaki ve negatif ter testi gruplarına göre daha yüksek tespit edildi ve aralarındaki fark anlamlıydı .
- Bikarbonat düzeyi ter testi sınırdaki çıkan hastaların pozitif ve negatif çıkan hastalara göre daha yüksek olduğu ve pozitif çıkan grupla aralarındaki fark anlamlıydı.
- Ter testi sonuçları ile bikarbonat değeri arasında ters orta düzeyde ilişki, klor düzeyleri ile ter testi arasında pozitif zayıf düzeyde ilişki tespit edildi.

- Hastaların %38,7'sinde PBS atağı tespit edildi. PBS atağı geçiren hastaların yarısı erkekti.
- PBS olan ve olmayan hastalar cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hasta sayılarının az olması sebebi ile yapılan testler çalışmadığı KF'li kardeş öyküsü, anne-baba arasında akrabalık durumu gibi bazı değişkenler iki grup arasında karşılaştırılmadı.
- PBS tespit edilen grup ile edilmeyen grubun ter testi ve IRT değeri ortalamaları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı.
- PBS olan ve olmayan gruplar arasında elektrolit düzeyleri karşılaştırıldığında potasyum, klor, magnezyum değerlerinde anlamlı bir fark saptandı ve potasyum ve klor değeri PBS olan grupta daha düşük olduğu tespit edildi. Kan gazı değerleri karşılaştırıldığında bikarbonat değeri PBS olan grupta daha yüksekti ve bu yükseklik anlamlıydı.

## 7. ÖNERİLER

- KF tanısının konmasında ter testi yapılması büyük bir öneme sahiptir. Hastalara ter testi yapılmadan önce kan elektrolit düzeyleri, kan gazı bakılması ve eğer bir elektrolit bozukluğu tespit edilirse tedavi sonrasında ter testi yapılması gerekmektedir. Fakat elektrolitler bakılmadan ter testi yapıldığı zaman eğer hastada elektrolit bozukluğu varsa ve bu tespit edilmemişse ter testi yanlış negatif çıkabilecek, hasta tanı almadan bir süre daha tedavisiz şekilde yaşamına devam edecektir.
- Ter testi sırasında mevcut olan elektrolit bozukluğunun ter testi sonucunu etkilemesi toplum sağlığı açısından da oldukça önemlidir çünkü yanlış negatiflik sonrası tanı almanın gecikmesi hasta için zaman kaybına neden olacağı, tedavi almasının gecikeceği öngörülebilir. Bu bakımdan ter testi sonuçlarının yanlış çıkması sağlık hizmetleri ve hasta açısından mali bir yük doğuracaktır. Eğer bu durum fark edilip erken tanı alınır ise hem sağlık hizmetleri hem de hasta açısından maliyet etkin olacaktır (ulaşım, yanlış tedavi masrafları, sosyal ve psikolojik yönden etkilenme vs.).
- Birinci basamak sağlık hizmetlerinin en önemli uygulayıcısı olan aile sağlığı merkezleri kişilerin hayat boyu takiplerinin yapıldığı, hastalık durumunda kişilerin ilk başvuracakları merkezler olması ve taramaların bu merkezlerce yapılması sebebiyle, aile hekimlerince tespit edilen elektrolit bozukluklarının etiolojisinde akla gelecek

hastalıklar arasında KF'nin de akılda tutulması hastaların tanı ve tedavisi açısından oldukça önemlidir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *American journal of Diseases of Children*. 1938;56(2):344-399.
2. Romeo G, Devoto M, Galiotta LJV. Why is the cystic fibrosis gene so frequent? *Human Genetics*. 1989;84(1):1-5.
3. Egan M. Cystic Fibrosis. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Edition, Philadelphia; Elsevier Saunder. 2011;p.1481-97.
4. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi* 2011;12(2):1-140.
5. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics International*. 2002;44(3):289-292.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Yenidoğan Tarama Programı Kistik Fibrozis Taraması Ter Testi Rehberi 2015.
7. 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. *The Journal of Pediatrics*. 2008; 153(2):4-14.
8. 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 [published correction appears *The Journal of pediatrics*. 2017 May;184:243]. *The Journal of Pediatrics*. 2017;181S:S4-S15.e1
9. Özçelik U. Kistik fibrozis. In: Yurdakök M. Editör. *Yurdakök Pediatri*. Güneş Tıp Kitapevi Yayıncılık. 2017;p.2885-96.



10. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*. 2006;440(7083): 477-483.
11. Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. *Helvetica Paediatrica Acta*. 1973;28: 165-174.
12. Hangül M, Pekcan S, Köse M, Acıcan D, Sahlar TE, Erdogan M, et al. The Incidence of Cystic Fibrosis in the Central Region of Anatolia in Turkey Between 2015 and 2016. *Balkan Medical Journal*. 2019;36(3):179.
13. Bowen SJ, Hull J. The basic science of cystic fibrosis. *Paediatrics and Child Health*. 2015;25(4):159-164.
14. Kerem BS, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073-1080.
15. Yılmaz E, Erdem H, Özgüç M, Coskun T, Özçelik U, Göçmen A, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Heredity*. 1995;45(3):175-177.
16. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and pseudomonas aeruginosa infection. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016;16(1):174.
17. Özçelik U. Kistik fibrozis akciğer hastalığında patogenez. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004;47:299-302.
18. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-367.
19. Rottner M, Freyssinet M, Martínez C. Mechanisms of the noxious inflammatory cycle in cystic fibrosis. *Respiratory Research*. 2009;10(1):23.
20. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *European Respiratory Journal*. 2008;32:783-95.
21. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(1):93-115.

22. Bozkurt-Güzel Ç, Gerçeker A. Kistik fibrozun moleküler biyolojisi ve patogenezi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)*. 2006;20(1):73-78.
23. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(5):a009746.
24. Karabiber H, Selimoglu MA. Pancretic disease in cystic fibrosis and alpha-1 antitrypsin deficiency/kistik fibroz ve alfa-1 antitripsin eksikliğinde pankreatik tutulum. *Turkish Pediatrics Archive*. 2009;7-12.
25. Demir H. Kistik fibroziste karaciğer tutulumu. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(14):24-29.
26. Jouret F, Devuyst O. CFTR and defective endocytosis: new insights in the renal phenotype of cystic fibrosis. *Pflügers Archiv : European Journal of Physiology*. 2009;457:1227-36
27. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2006;41:35-49.
28. Kiper N, Yalçın E. Kistik fibrozis. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2003;12(5):131-133.
29. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimaraes RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2009;75:806-813.
30. Mastella G, Di Cesare G, Borruso A, Menin L, Zanolla L. Reliability of sweat-testing by the Macroduct collection method combined with conductivity analysis in comparison with the classic Gibson and Cooke technique. *Acta Paediatrica*. 2000;89(8):933-937.
31. Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, Oudjhane K. Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatric Radiology*. 2006;36(3):233-240.
32. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(7):1903-1913.
33. Beers MH, Porter RS editors. *The Merck manual of diagnosis and therapy (18th ed.)*. Merck Research laboratories; Division of Merck & Co. Inc. Whitehouse Station NJ;2006.

34. Yee J. Bartter Syndrome. In: Ferri FF. Editor. Ferri's Clinical Advisor 2020 E-Book: 5 Books in 1. Elsevier Health Sciences. 2020;211.e6-211.e7 Erişim Adresi: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0B9780323672542001030?scrollTo=%23hl0000098> Erişim Tarihi:19/09/2019.
35. Devlin J, Beckett NS, David TJ. Elevated sweat potassium, hyperaldosteronism and pseudo-Bartter's syndrome: a spectrum of disorders associated with cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82(Suppl 16):38.
36. Candemir M, Semiz S, Özdemir ÖM. Kistik fibrozisli bir olguda psödo-bartter sendromu. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2008;17(3):194-197.
37. Özçelik U, Göçmen A, Kiper N, Coşkun T, Yılmaz E, Özgüç M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. *European Journal of Pediatrics*. 1994;153(11):829-831.
38. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine disorders in cystic fibrosis. *Pediatric Clinics*. 2016;63(4):699-708.
39. Radivojevic D, Sovtic A, Minic P, Grkovic S, Guc-Scekic M, Lalic T, et al. Newborn screening for cystic fibrosis in Serbia: A pilot study. *Pediatrics International*. 2013;55(2):181-184.
40. Şaşıhüseyinoğlu AŞ, Altıntaş DU, Bişgin A, Doğruel D, Yılmaz M, Serbes M. Two years of newborn screening for cystic fibrosis in Turkey: Çukurova experience. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2019;61(4).
41. Yenidoğan Metabolik ve Endokrin Hastalık Tarama Programı (NTP), KF akış şeması Erişim Adresi: [https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan\\_tarama\\_programi.html](https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-tp-liste/yenidoğan_tarama_programi.html) Erişim Tarihi:01/06/2020.
42. Başaran AE, Karataş-Torun N, Maslak İC, Bingöl A, Alper ÖM. Normal sweat chloride test does not rule out cystic fibrosis. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2017;59(1):68-70.
43. Coakley J, Scott S, Doery J, Greaves R, Talsma P, Whitham E, et al. Australian guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis: report from the AACB Sweat Testing Working Party. *The Clinical Biochemist. Reviews*. 2006;27(2), S1-7.

44. Hardy JD, Davison SH, Higgins MU, Polycarpou PN. Sweat tests in the newborn period. *Archives of Disease in Childhood*. 1973;48: 316–8.
45. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html> ErişimTarihi:13/05/2020.
46. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms, *Thorax*. 2006;61: 627-635.
47. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, et al. Prevalence and clinical significance of staphylococcus aureus smallcolony variants in cystic fibrosis lung disease. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007; 45: 168-72.
48. Brown SD, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2017;30(5):23-27.
49. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear S, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 2009;155(6):S73-S93.
50. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel Jr PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(10):957-969.
51. Mogayzel Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB and Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187(7):680-689.
52. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;35(3):246-259.
53. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016;(4).
54. Kalnins D, Durie PR, Pencharz P. Nutritional management of cystic fibrosis patients. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2007;10(3):348-354.

55. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine*. 2017;15(1):84.
56. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(Suppl 1):S23-S42.
57. Cystic Fibrosis Foundation. 2012 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry; 2013.
58. Topal E, Kaplan F, Demirtaş MS, Kılıç T. The knowledge of primary care physicians about cystic fibrosis disease, follow up and its newborn screening. *Turkish Journal of Family Practice*. 2019;23:65-9.7.
59. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51:1-14.
60. Alpar R. Spor, Sağlık ve eğitim bilimlerinden örneklerle uygulamalı istatistik ve geçerlik-güvenirlilik. Ankara; Detay Yayıncılık. 2014;3.
61. Erdem M, Zorlu P, Acar M, Şenel S. Kistik fibrozisli hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi/Turkish Journal of Pediatric Diseases*. 2013;3:134-137.
62. Timurağaoğlu L, Şen V, Gürkan MF. Kistik fibrozisli çocuk hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi. *Archives of Pediatrics*. 2016;1(1):21-6.
63. Mirtajani SB, Farnia P, Hassanzad M, Ghanavi J, Farnia P, Velayati AA. Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analyzis. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 2017;1(2):105.
64. Eşki A, Kartal GÖ, Demir E, Gülen F. Evaluation of children with cystic fibrosis in terms of demographic, clinical and genetic characteristics. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;12(1):13-19.

65. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Aile 2016. Erişim Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do;jsessionid=vrG1ZhcSdJ9PC1kmrBv8YvQ7G4C9YNzChZJTpKfvPDL2JvQZC672!825055425?id=24646> Erişim Tarihi: 27/05/2020
66. Konca Ç, Günes A, Sen V, Yel S, Yolbas I, Ece A, et al. Clinical and demographic features of children diagnosed with cystic fibrosis after sweat test screening for failure to thrive, chronic diarrhea or recurrent pulmonary infections. *Güncel Pediatri*. 2013;11(3).
67. Uçar Ş, Zorlu P, Polat E. Kistik fibrozisli bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2014;34(4):385-395.
68. Timurağaoğlu L. Kistik fibrozisli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri (Uzmanlık Tezi). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2014.
69. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry: 2004 Annual Data Report. Bethesda, MD. Cystic Fibrosis Foundation, 2005.
70. İlarıslan NEÇ, Özcan G, Yıldırım DN, Günay F, Çobanoğlu N. Kistik fibrozis yenidoğan taraması sonrası yönlendirilen bebeklerin değerlendirilmesi: dört yıllık tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2019;13(4):270-276.
71. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic fibrosis. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017;114(33-34):564-574.
72. Viviani L, Zolin A, Olesen V, Van Rens J. European cystic fibrosis society patient registry annual data report 2008–2009. Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2012.
73. Fallahi G, Najafi M, Farhmand F, Bazvand F, Ahmadi M , Ahmadi F, et al. The clinical and laboratory manifestations of Iranian patients with cystic fibrosis. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2010;52(2):132.
74. Köse M, Pekcan S, Ozcelik U , Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D, et al. An epidemic of pseudo-bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *European Journal of Pediatrics*. 2008;167(1):115.
75. Kabra SK, Kabra M, Shastri S, Lodha R. Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2006;7(Suppl 1):S147-50.

76. Edmondson C, Grime C, Prasad A, Cowlard J, Nwokoro CEC, Ruiz G, et al. Cystic fibrosis newborn screening: outcome of infants with normal sweat tests. *Archives of Disease in Childhood*. 2018;103:753-6.
77. Tutar E, Boran P, Öktem S, Akıncı Ö, İlk S, Güven S. Kistik fibrozisli hastalarda psödo-bartter sendromu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2012;6(4): 206-210.
78. Öztürk Y, Soylu OB, Arslan N. Prevalence and clinical features of cystic fibrosis with pseudo-bartter syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2006;26(2):155.
79. Yalçın E, Kiper N, Doğru D, Özçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-bartter syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics*. 2005;25(2):119-124.
80. Sismanlar Eyuboglu T, Dogru D, Çakır E, Cobanoglu N, Pekcan S , Cinel G, et al. Clinical features and accompanying findings of pseudo-bartter syndrome in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2020.
81. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891-1904.