

DOI: 10.4274/tpa.901



Orta ve ağır akciğer tutulumu olan kistik fibrozlu hastalarda ölüme etki eden diğer risk etmenleri

Other risk factors associated with mortality in moderate and severe cystic fibrosis patients

Yasemin Gökdemir, Ela Erdem, İhsan Nuri Akpınar*, Refika Ersu, Bülent Karadağ, Fazilet Karakoç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Ağır akciğer hastalığı kistik fibroza bağlı ölümlerin %80'inden sorumludur. Bu çalışmanın amacı orta ve ağır akciğer hastalığı olan kistik fibrozlu hastalarda ölüm ile ilişkili olabilecek diğer risk etmenlerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde izlenen kistik fibrozlu 200 hastadan, orta ve ağır akciğer hastalığı olan (FEV1 beklenen değer %≤60) 35 hasta çalışmaya alındı. Demografik veriler, akciğer işlevleri, yüksek çözünürlüklü göğüs tomografisi, değiştirilmiş Bhalla skoru, kan gazı ve beslenme durumu incelendi.

Bulgular: Orta ve ağır akciğer hastalığı olan kistik fibrozlu hastaların solunum desteğine gereksinimi %31,4 idi. Düşük akciğer işlevleri, girişimsel olmayan ventilasyon ihtiyacı, diabetes mellitus, SaO₂<95 ve pCO₂>50 mmHg olması ve son bir yılda sık sık damardan antibiyotik gereksinimi olmasının ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu saptandı.

Çıkarımlar: Bu çalışmada tek bir merkezde izlenen; farklı mutasyonlara sahip ve akciğer nakli yapılmamış orta ve ağır akciğer hastalığı olan kistik fibroz hastaları değerlendirilmiş ve ölümlle ilişkili diğer etmenler bildirilmiştir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 267-71*)

Anahtar sözcükler: Çocuk, kistik fibroz, ölüm riski

Summary

Aim: Severe pulmonary disease is responsible for over 80% of deaths associated with cystic fibrosis. Our aim was to evaluate the other risk factors associated with mortality in patients with cystic fibrosis who have moderate and severe lung disease.

Material and Method: Among 200 patients with cystic fibrosis who were followed up in our clinic, 35 patients with moderate and severe lung disease (%FEV1 predicted ≤60) were included in the study. Demographic data, pulmonary function tests, high resolution thorax tomography, modified Bhalla score, blood gas analysis and nutritional status of the patients were evaluated.

Results: Requirement for respiratory support was 31.4% in moderate and severe lung disease. Lower pulmonary function, requirement for non invasive ventilation, presence of diabetes mellitus, a SaO₂ value of <95, a value of pCO₂ >50 mm Hg and requirement for frequent IV antibiotics were significantly related with increased mortality.

Conclusions: This is a single centre study conducted in patients with cystic fibrosis who had moderate and severe lung disease and who had not received lung transplantation. We evaluated the clinical outcome and other factors that were associated with mortality. (*Turk Arch Ped 2012; 47: 267-71*)

Key words: Child, cystic fibrosis, risk of mortality

Giriş

Kistik fibroz (KF) beyaz ırkta sık görülen, otozomal çekinik (resesif) geçişli ve yaşam süresini kısaltan bir hastalıktır. Hastalığın sıklığı beyaz ırkta 1/2 500-1/3 500, Afrika kökenli Amerikalılarda 1/17 000 civarındadır (1-3). Türkiye'deki tam

sıklığı bilinmemekle birlikte Yunanistan ve İsrail'de sırasıyla 1/4 000 ve 1/5000 bulunmuştur (4).

Hastalık KF geni tarafından kodlanan KF transmembran regülatör proteinindeki (KFTR) mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Günümüzde hastalığa sebep olan 1 910 adet mutasyon tanımlanmıştır (3). En sık olarak F508del mutasyonu görülmekte

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Yasemin Gökdemir, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: yasemingokdemir@yahoo.com.tr **Geliş Tarihi/Received:** 12.02.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.09.2012

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

olup, sıklığı etnik kökene göre %30-80 arasında değişmektedir (4-6). Türkiye'de F508del mutasyonu sıklığı %20,4-28,4'dür (7-10). Türk hastalarda mutasyon dağılımının çok farklı olduğu bilinmekte, buna bağlı olarak da klinik bulguların ve seyirin farklılık gösterdiği düşünülmektedir (7-10).

Kistik fibrozda etkin destekleyici tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle ortalama yaşam süresi son 10 yılda 30 yıldan 38,3 yıla çıkmıştır. Kistik fibrozda ölümlerin %80'i ağır akciğer hastalığı ile olur (3). Yaşam kalitesi çok düşük olan ve iki yıllık sağkalım beklentisi %50 altında olan hastalar için akciğer nakli bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (11,12). Çocuklarda akciğer naklinin en önemli gereksesi KF'dir.

Kistik fibrozda ölüm riski ile ilgili ilk çalışma 1992 yılında Kerem ve ark. (13) tarafından yapılmış olup FEV₁-beklenen %≤30, arteriyel kan gazında CO₂ basıncı 50 mmHg'dan fazla ve O₂ basıncı 55 mmHg'dan az olması durumunda, iki yıllık sağkalım olasılığı %50 olarak bildirmiştir. Sözkonusu çalışmada seyri belirlemede en değerli değişkenin FEV₁ yüzdesi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın ardından KF'li hastalarda ölüm riskini belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır (14-22). Bu çalışmaların amacı akciğer nakli gereken hastaların seçimini doğru olarak yapmaktır. Çünkü nakil yapılsa bile erken ve geç komplikasyonlara bağlı olarak hastalık ve ölüm riski vardır (22).

Türkiye'de KF'de ölüm ile ilişkili risk etmenleri araştırılmamıştır; aynı zamanda çocuk hastalarda akciğer nakli az sayıda merkezde ve kısıtlı sayıda hastaya yapılabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız farklı mutasyona sahip ve akciğer nakli yapılmamış orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarında ölüme etki eden diğer etmenleri saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Marmara Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde izlenen, FEV₁<%60 ve en az iki yıldır izlemde olan KF tanılı 35 hastanın klinik bulguları ve laboratuvar verileri dosyalarından geriye dönük olarak derlendi. Kistik fibroz tanısı, klinik bulguların varlığı ve ter testi pozitifliği (Cl>60 mEq/L) ile konuldu.

Hastalardan 30'unda ters hibridizasyon yöntemini temel alan "strip assay" kiti kullanılarak 36 KFTR mutasyonu tarandı.

Kistik fibrozda pankreatik yetersizlik teşhisi; klinik olarak ekzokrin pankreas işlev yetersizliği bulgularının yanısıra dışkıda fekal elastaz-1 düzeyinin <100 mg/g saptanması ile konuldu (23).

Kistik fibrozun karaciğer tutulumu; hepatobiliyer ultrasonografide karaciğer büyüklüğü, yağlı değişim veya siroz saptanması ve karaciğer enzimlerinde yükseklik olarak tanımlandı (21).

Kronik *Pseudomonas aeruginosa* (PA) kolonizasyonu; balgamda son altı aylık dönemde üç kez PA üremesi olarak tanımlandı (21).

Hastalara hiperkarbik akut akciğer alevlenmesi, gece desatürasyon ve/veya gece hiperkarbi oluşması durumunda girişimsel olmayan ventilasyon verildi (24).

Gece hiperkarbinin eşlik etmediği ve O₂ doygunluğunun %92'nin altında olduğu durumda ise burundan O₂ desteği verildi (25).

Kistik fibroz akut alevlenmesi tanısı; ateş, yeni başlayan veya artan öksürük veya balgam çıkarma, hemoptizi, nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, FEV₁ veya FVC'de %10'dan fazla düşme, akciğer dinleme bulgularında kötüleşme durumlarından en az ikisinin bulunması ile konuldu (26). Akut alevlenme tanısı konulan hastalardan klinik bulguları stabil olanlar ağızdan antibiyotik ile tedavi edildi. Ağızdan antibiyotik tedavisine klinik yanıt vermeyen veya başvuru anında klinik olarak stabil olmayan, O₂ doygunluğu <%94 olan veya kan gazında CO₂ basıncı 45'in üstünde olan hastalar, yatırılarak damardan antibiyotik tedavi uygulandı.

Çalışmamızda solunum işlev testi ölçümleri Winspro PRO 2,8 (MIR, Italy) markalı cihazla altı yaş üstündeki hastalara uygulandı. Test zorlu bir inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyon manevrası ile spirometrenin okuyucu kısmına üflenerek uygulandı. Test en az üç kez tekrarlandı, üç kabul edilebilir spirometri değeri elde edildi ve en yüksek değerler kaydedildi (27).

Hastalara ait yüksek çözünürlüklü göğüs tomografileri (YÇGT) hastaların klinik durumunu bilmeyen radyolog tarafından değiştirilmiş Bhalla yöntemi ile değerlendirildi. Sıradan bulguların yaygınlık ve şiddetine göre değerler 0 ile 31 arası değişmekteydi. Sıfır diğer Bhalla yöntemine göre normal olarak kabul edildi, bir-10 arası hafif, 11-21 arası orta, 22-31 arası değerler ağır olarak değerlendirildi (28).

Hastaların tanımlayıcı özellikleri değerlendirilirken normal dağılıma sahip olan veriler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılım içinde olmayan veriler ise ortanca ve en küçük-en büyük değerler kullanıldı. Ölüm ile ilişkili etmenlerin araştırılmasında Pearson korelasyon, Spearman korelasyon ve Ki-kare testleri kullanıldı. Tüm istatistiksel sonuçların değerlendirilmesinde p<0,05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Hastaların gerekirse ebeveyninin rızası ve yerel etik kurul onayı alındı (24.06.2010/sayı:690/no:09.2010.0035).

Bulgular

Çalışmaya alınan 35 hastanın ortalama yaşı 15,8±6,1 olup 19'u (%54) kız idi. Tanı sırasında ortanca yaş 1,75 yıl idi (25 ve 75. persantil 0,25-6,5 yıl). Büyüme-gelişme geriliği ve solunum bulguları tanı öncesi en sık rastlanan bulgular idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Kız / Erkek (n)	19/16
Ortalama yaş (yıl)	15,8±6,1
Tanı sırasında ortanca yaş (yıl)	1,75 (20 gün-27 yaş)
Ortalama izlem süresi (yıl)	6,8±4,0
Genotip (n=30)	
(F508del homozigot) (n/%)	5 (%16,5)
(F508del heterozigot) (n/%)	6 (%20)
Diğer (n/%)	8 (%26)
Belirlenemeyen	11 (%36,5)
Ölen/sağkalan (n)	8/27

Hastaların 30'unda (%83,3) genetik analiz yapıldı, hastaların %63,5'inde KFTR mutasyonu saptandı. En sık saptanan mutasyon F508del olup, hastaların altısında (%20) heterozigot ve beşinde (%16,7) homozigot olarak saptandı. Hastaların %36,5'inde ise mutasyon saptanamadı.

Kliniğimizde izlenmekte olan tüm KF'li hastalarda kronik PA kolonizasyon oranı %35 iken çalışma grubundaki hastalarda bu oran %88,6 olarak saptandı (p=0,001).

Hastaların 29'unda (%80,6) YÇGT değiştirilmiş Bhalla skorlaması yapıldı; %91,3'ünde akciğer tutulumu orta, %8,7'sinde ise ağırdı. Hastalarımızın klinik özellikleri Tablo 2'de bildirilmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların sekizi (%23) izlem sürecinde kaybedildi. Kaybedilen hastalar sağkalan hastalarla karşılaştırıldığında düşük akciğer işlevleri, diabetes mellitus (DM), girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi, SpO₂ <%95, pCO₂>50 mmHg ve son bir yılda üç veya daha fazla damardan antibiyotik gereksinimi artmış ölüm ile ilişkili bulundu (Tablo 3). Karaciğer tutulumu, tanı yaşı, izlem süresi ile ölüm arasında ilişki saptanamadı. Kistik fibroz transmembran regülatör mutasyonu

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri	
	n (%)
Kronik PA kolonizasyonu	31 (%88,6)
Stafilokok enfeksiyonu	12 (%34,3)
<i>Burkholderia cepacia</i> enfeksiyonu	1 (%3)
Atipik mikobakteri enfeksiyonu	1 (3%)
Alerjik bronkopulmoner aspergilloz	3 (%8,5)
Pankreatik yetersizlik	35 (%100)
Diabetes mellitus	6 (%17)
Karaciğer hastalığı	7 (%20)
Girişimsel olmayan ventilasyon	11 (%31,4)
Burundan O ₂ gereksinimi	4 (%11,5)
Ortalama FEV ₁ -beklenen %	40,8±13,7
Yıllık FEV ₁ % düşüş değeri	3,7±2,6
Ortalama SpO ₂ (%)	93,6±4,2
Ortalama PaCO ₂ (mmHg)	43,5±8,3
Ağırlık ortanca Z-skor	-2,5 (çeyrek sapma: -3,4-1,7)
Boy ortalama Z-skor	-1,9±1,2
Ortalama YÇGT skoru	18±3,0
Son bir yılda akut alevlenme sayısı	4,14±2,27
Son bir yılda hastane yatış sayısı	1,71±1,56

PA: *P. aeruginosa*
FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye
SpO₂: Oksijen doygunluğu
PaCO₂: Karbondioksit basıncı
YÇGT: Yüksek çözünürlüklü göğüs tomografisi

saptanamayan hastalar ile KFTR mutasyonu saptanan hastalar; ölüm, kronik PA kolonizasyonu, karaciğer tutulumu, DM, girişimsel olmayan ventilasyon ihtiyacı, SpO₂ ve pCO₂ düzeyleri açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark saptanamadı.

Hastaların KF gen analiz sonuçları Tablo 4'te bildirildi. Kaybedilen sekiz hastanın dördünde KF gen analizi yapılmadığı için KF mutasyonunun ölüm ile ilişkisi değerlendirilemedi. Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle lojistik regresyon analizi yapılamadı.

Tablo 3. Ölüm ile ilişkili değişkenler			
	ölen (n)	sağkalan (n)	p değeri
Girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi	yok 2 var 6	22 5	0,003
DM	yok 4 var 4	25 2	0,016
FEV ₁ -beklenen	<%30 6 ≥%30 2	6 21	0,011
SpO ₂	<%95 8 ≥%95 0	6 21	0,000
PCO ₂	<%50 3 ≥%50 5	23 4	0,015
Damardan tedavi (son 1 yıl, ≥3)	yok 3 var 5	22 5	0,031
Karaciğer tutulumu	yok 6 var 2	22 5	0,69

DM: Diabetes mellitus
FEV₁: Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye
SpO₂: Oksijen doygunluğu
PaCO₂: Karbondioksit basıncı

Tablo 4. Kistik fibroz transmembran regülatör mutasyon analiz sonuçları	
Mutasyon	(n)
Homozigot	10
F508del	5
1677delITA	3
N1303K	2
Heterozigot	8
F508del, L571	1
F508del, 2789+5G>A	1
F508del, 2183AA--G	1
F508del, 1262insG	1
F508del, 1507del	1
F508del, N1303K	1
G542X, 15406>A	1
G542X, R560T	1
Saptanamadı	11
Yok	6

Tartışma

Kistik fibrozda aynı genetik mutasyona sahip hastalarda bile klinik seyir hastadan hastaya belirgin farklılık gösterebilmekte olup; bu nedenle seyrin önceden belirlenmesi oldukça zordur. Kerem ve ark. (13) 1992 yılında yaptığı geriye dönük bir çalışmada FEV1-beklenen % ≤ 30 , PaO₂ <55 mmHg, PaCO₂ >50 mmHg ise iki yıllık ölüm ihtimalinin %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada FEV1 değerinin ölüm oranını belirlemede en önemli etmen olduğu saptanmıştır. Bu çalışmadan sonra birçok çalışmada FEV1'in ölüm riski ve sağkalımı belirlemede önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (14-22). Bizim çalışmamızda da FEV1-beklenen % ≤ 30 olması ölüm riskinde artış ile ilişkili saptandı ve bu hastaların %75'i ortalama 2,5 yıl içinde kaybedildi.

Yeni yapılan çalışmalarda yıllık FEV1 düşme hızının seyri belirlemede daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (29,30). Bizim hastalarımızda yıllık FEV1 düşme hızı -3,7±2,6 olarak saptandı ve ölüm ile ilişkili saptanmadı. Kistik fibrozlu hastalarda FEV1'deki ortalama yıllık düşme hızı -1,5 ile -3,6 arasında değişmektedir (30). Çalışmamızda yer alan orta ve ağır akciğer hastalığına sahip KF'li hastalarda FEV1'deki yıllık düşme hızı daha fazla olmasına rağmen ölüm ile ilişkili bulunmamıştır.

Kistik fibrozlu hastalarda kronik PA kolonizasyonu ölüm ile ilişkili bulunan değişkenlerden biridir. Kronik PA kolonizasyonu daha ağır klinik gidiş, düşük akciğer işlevleri, düşük tartı, boy ve vücut kitle indeksi, artmış hastane yatışları ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle PA ilk olarak saptandığında hastanın uluslararası rehberlerde tedavi yöntemleri protokolleri ile tedavi edilmesi önerilmektedir (31). Kistik fibrozlu hastalarda ilerleyen yaş ile birlikte kronik PA kolonizasyonu sıklığı artmakta ve 25 yaşında %80'lere ulaşmaktadır (3). Çalışma grubumuzdaki hastaların 31'inde (%88,6) kronik PA kolonizasyonu saptandı. Tüm KF'li hastalarımızda ise kronik PA kolonizasyon oranı %35 idi. Kronik PA kolonizasyonu çalışma grubu hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı. Çalışma grubumuzdaki hastalarda kronik PA kolonizasyonu kliniğimizde izlenen tüm KF'li hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen ölüm ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuç muhtemelen hasta sayısının düşük olması ile ilişkilidir.

B. cepacia ile kolonizasyon KF'de kötü seyir belirtisidir (32). Çalışmamızda bir hasta *B. cepacia* ile kolonize idi ve Cepacia sendromu nedeniyle kaybedildi, fakat sadece tek hasta olması nedeniyle ölüm riskinde artış ile ilgili bir yorum yapılamamaktadır.

F508del mutasyonu KF' de en sık rastlanan mutasyondur. Sıklığı etnik gruplara göre farklılık göstermekte ve %30-80 arasında değişmektedir (4-6). Avrupa ve Amerika'daki hastalar ile karşılaştırıldığında ülkemizde F508del mutasyonunun sıklığı yapılan çalışmalarda %20,4 ile %28,4 arasında değişmektedir (7-10). Çalışmamızda homozigot F508del mutasyonun sıklığı %16,7 olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuzda hastaların %36,5'inde KF'ye neden olan mutasyon saptanamamıştır. Ülkemizdeki KF mutasyonları çok değişkendir ve Lakeman ve ark. (33) Avrupa'da yaşayan Türk ve Kuzey Afrikalılarda yaptıkları bir çalışmada Türk hastalarda 31 farklı mutasyon

bildirmiş ve bu hastaların sadece %64,2'sinde KF'ye neden olan mutasyon saptanamamıştır. Türk hastaların %35,8'inde KF' ye neden olan mutasyon saptanamamıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Kistik fibroz genotipindeki bu farklılıkların fenotipi de etkilediği düşünülmektedir. Tüm bu farklılıklar ve yenidoğan taramasının olmaması gibi nedenler ile tanıda gecikmeler olmaktadır. Bizim hastalarımızda ortanca tanı yaşı 1,75 yıl (20 gün-27 yaş) idi. Amerika'daki hastaların %58'ine yenidoğan taramasıyla, %75'ine ise iki yaşına kadar tanı konulmaktadır (3). Çalışmamızda dört hastaya (%11,4) 10 yaşından sonra tanı konuldu ve başvuru esnasında bu hastaların ortalama FEV1-beklenen % <60 idi. Çalışmamızda tanı yaşı ile ölüm arasında ilişki saptanmadı. Bu sonucun hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Kistik fibroz hastalarında yaşam süresi uzadıkça KF ilişkili diyabet gelişme sıklığı artmaktadır (34,35). Diyabet sıklığı 30 yaşında %50, 40 yaşında ise %70'e kadar çıkmaktadır (36). Çalışmamızda DM varlığı KF'de ölüm riskinde artış ile ilişkili saptanmıştır. Diyabeti olan altı hastanın (%17) dördü izlem sürecinde kaybedilmiştir.

Çalışmamızda girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi ile ölüm riski arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. %28 hastada girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi olmuştur. Girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi olan hastaların sekizinde (%80) %FEV1 beklenen ≤ 30 idi. İzlem süresinde kaybedilen sekiz hastanın altısı girişimsel olmayan ventilasyonda idi.

Fauroux ve ark. (24) Fransa'da 36 KF merkezinde girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi olan 168 hasta bildirmişlerdir. Kistik fibroz tanılı hastalarının hepsinde girişimsel olmayan ventilasyon başlanması ağır hiperkapnik solunum alevlenmesi veya uyku bozukluğuna neden olan stabil diurnal hiperkapni nedeniyle olmuştur. Bizim çalışma hastalarımızda da girişimsel olmayan ventilasyona hiperkapnik solunumsal alevlenme, stabil hiperkapni ve/veya SpO₂ düşüklüğü nedeniyle başladık. Gündüz oda havasındaki O₂ doygunluğunun 95'in altında olmasının artmış ölüm ile ilişkili olduğu saptandı.

Kistik fibrozda akciğer tutulumu ağırlaştıkça akut alevlenme sıklığı ve damardan antibiyotik ihtiyacı da artmaktadır (34). Bizim hastalarımızda da son bir yılda üç ve daha fazla damardan antibiyotik kullanım gereksinimi, ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışma geriye dönük olmasına rağmen, orta ve ağır akciğer tutulumu olan KF hastalarında ölüm ile ilişkili etmenleri araştıran, ülkemizdeki ilk çalışmadır. Hastalarda FEV1-beklenen % ≤ 30 , girişimsel olmayan ventilasyon gereksinimi, DM varlığı, SpO₂<95, pCO₂>50 mm Hg olması ve son bir yılda üç ve daha fazla damardan antibiyotik kullanımı artmış ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur. Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle lojistik regresyon analizi yapılamamıştır.

Avrupa ve Amerika'da çok sayıda KF'li hasta vardır ve bu hastalara ilişkin klinik bulgular KF merkezleri tarafından her yıl bildirilmektedir. Bununla birlikte ülkemizdeki hastaların genetik ve fenotipik farklılıklar göstermesi nedeniyle bizim kendi hastalarımıza ilişkin bilgileri üretmemiz çok önemlidir. Bu

çalışmada tek bir merkezde izlenen; farklı mutasyonlara sahip ve akciğer nakli yapılmayan orta ve ağır akciğer hastalığı olan KF hastalarının klinik gidişi değerlendirilmiş ve ölüme etki eden etmenler bildirilmiştir. Ülkemizde akciğer nakli sınırlı sayıda merkezde yapılabilmektedir. Kistik fibrozlu hastalar en çok gereksinim gösteren hastalar olduğu için bu çalışma anlamlıdır. Benzer çalışmaların çok merkezli olarak yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Morgan WJ, Butler SM, Johnson CA, et al. Epidemiologic study of cystic fibrosis: design and implementation of a prospective, multicenter, observational study of patients with cystic fibrosis in the U.S. and Canada. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 231-41.
2. Davies JC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: state of the art. *Breathe* 2008; 5(2): 163-7.
3. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2010:1-26
4. Karakoç E, Karakoç F. Kistik fibrozis patogenezi. İçinde: Dağlı E, Karakoç F, (yazarlar). Çocuk göğüs hastalıkları. İstanbul; Nobel Matbaacılık, 2007: 219-24.
5. Castellania C, Cuppens C, Macek Jr M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; 7(3): 179-96.
6. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern Cheng E. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med* 2008; 10(12): 851-68.
7. Kılınc MO, Minis VN, Dagli E, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2002; 113(3): 250-7.
8. Onay T, Zielenski J, Topaloglu O, et al. Cystic fibrosis mutations and associated haplotypes in Turkish cystic fibrosis. *Human Biol* 2001;73(2): 191-203.
9. Yılmaz E, Erdem H, Ozguc M, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Hum Hered* 1995; 45(3): 175-7.
10. Köprübasi FF, Malik N, Bösch-al-Jadooda N, Alkan M, Tanac R, Bühler E. Molecular genetic analysis of Turkish cystic fibrosis patients. *Ann Genet* 1993; 36(3): 144-9.
11. Spahr JE, Love RB, Francois M, Radford K, Meyer KC. Lung transplantation for cystic fibrosis: current concepts and one center's experience. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 334-50.
12. Morton J, Glanville AR. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(5): 559-68.
13. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326(18): 1187-91.
14. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *J Epidemiol* 2001; 153: 345-52.
15. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment Group. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment Project 1995-2006. *Eur Respir J* 2008; 31: 29-35.
16. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 229-37.
17. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1550-5.
18. Belkin RA, Henig NR, Singer LG, et al. Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 659-66.
19. Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 483-91.
20. Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-6.
21. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000 ; 16(6): 1061-4.
22. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2143-52.
23. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 35-49.
24. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PY, et al. Chronic respiratory insufficiency group of the French national cystic fibrosis federation. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. *Respir Care* 2008; 53(11): 1482-9.
25. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009: CD003884.
26. Dakin C, Henry RL, Field P, Morton J. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonol* 2001; 31: 436-42.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38.
28. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179: 783-8.
29. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137: 374-80.
30. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2006; 61(2): 155-7.
31. Murray TS, Egan M, Kazmierczak BI. *Pseudomonas aeruginosa* chronic colonization in cystic fibrosis patients. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(1): 83-8.
32. Lipuma JJ. Update on the *Burkholderia cepacia* complex. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 528-33.
33. Lakeman P, Gille JJ, Dankert Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test* 2008; 12 (1): 25-35.
34. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas Aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91-100.
35. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2004; 3: 209-22.
36. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626-31.